

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292897 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.19

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.17

(51) Int. Cl. C07K 5/062 (2006.01)  
C07K 5/065 (2006.01)  
C07D 207/38 (2006.01)  
C07D 471/10 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07F 9/40 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)  
A61P 31/16 (2006.01)  
A61K 38/05 (2006.01)  
A61K 31/4015 (2006.01)  
A61K 31/4025 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ НОРОВИРУСА И КОРОНАВИРУСА

(31) 63/008,183; 63/027,495

(32) 2020.04.10; 2020.05.20

(33) US

(86) PCT/US2021/022656

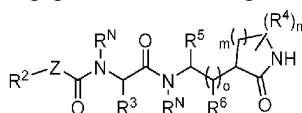
(87) WO 2021/206876 2021.10.14

(71) Заявитель:  
КОКРИСТАЛ ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Джейкобсон Ирина К. (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединения формулы (I) и способы ингибирования репликации вирусов в биологическом образце или у пациента, уменьшения количества вирусов в биологическом образце или у пациента и лечения вирусной инфекции у пациента, включающие введение в указанный биологический образец или пациенту эффективного количества соединения, представленного формулой (I), соединения из табл. А или В, или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202292897

202292897

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575685EA/030

### ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ НОРОВИРУСА И КОРОНАВИРУСА

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Данное изобретение в целом относится к ингибиторам репликации норовируса и коронавируса и к способам лечения или профилактики норовируса и коронавируса путем введения ингибиторов пациенту, нуждающемуся в их лечении.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Норовирусы являются важными кишечными патогенами, вызывающими вспышки небактериального гастроэнтерита во всем мире. Норовирусы в основном передаются от человека к человеку фекально-оральным путем, а также через зараженную пищу или воду. Косвенное заражение также возможно из-за персистенции вируса в окружающей среде. Норовирусы человека принадлежат к роду *Norovirus*, семейству *Caliciviridae* и представляют собой безоболочечные вирусы с одноцепочечным геномом РНК с положительным смыслом. Штаммы норовируса подразделяются на семь групп. Вирусы, принадлежащие к группам GI, GII и GIV, инфицируют людей, в то время как NoV групп GII, GIII, GIV, GV, GVI и GVII были описаны у животных.

[0003] Коронавирусы представляют собой семейство распространенных вирусов, которые вызывают у людей целый ряд заболеваний от обычной простуды до тяжелого острого респираторного синдрома (SARS). Коронавирусы также могут вызывать ряд заболеваний у животных. Коронавирусы представляют собой оболочечные РНК-вирусы с цепью с положительной полярностью, название которых происходит от их характерного коронообразного вида на электронных микрофотографиях. Коронавирусы классифицируются как семейство внутри порядка *Nidovirales*, вирусы, которые реплицируются с использованием вложенного набора мРНК. Подсемейство коронавирусов подразделяется на четыре рода: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. Коронавирусы человека (HCoV) относятся к двум из этих родов: альфа-коронавирусы (включая HCoV-229E и HCoV-NL63) и бета-коронавирусы (включая HCoV-NKJ1, HCoV-OC43, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и SARS-CoV-2).

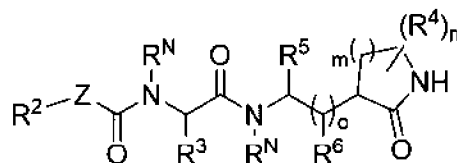
[0004] В 2012 году в Саудовской Аравии появился новый коронавирус, получивший название коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Около половины зарегистрированных случаев заражения MERS-CoV закончились смертью, и большинство зарегистрированных случаев произошло у мужчин старшего и среднего возраста. Лишь небольшое количество зарегистрированных случаев касалось субъектов с легким респираторным заболеванием. Было обнаружено, что передача MERS-CoV от человека к человеку возможна, но очень ограничена. Еще один новый коронавирус появился в Ухане, Китай, в конце 2019 года. Данный вирус известен как SARS-CoV-2, 2019-nCoV, или Уханьский коронавирус, и он стал причиной всемирной пандемии в конце 2019 и 2020 гг.

[0005] Учитывая широкое распространение и потенциальное воздействие данных вирусов на здоровье, существует потребность в препаратах для лечения норовирусной и коронавирусной инфекций.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящее изобретение, в общем, относится к способам лечения норовирусной и коронавирусной инфекций, к способам ингибирования репликации норовирусов и коронавирусов, к способам уменьшения количества норовирусов и коронавирусов, а также к соединениям и композициям, которые могут применяться для таких способов.

[0007] В данном изобретении предложены соединения формулы (I) и их



фармацевтически приемлемые соли:

(I), где Z

представляет собой O, NR<sup>1</sup> или связь; каждый R<sup>N</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>5-8</sub> карбоцикл, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арилом, или 5-8-членный N-гетероцикл, в котором кольцевой атом азота необязательно замещен COO-C<sub>1-6</sub>алкилом; R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-8</sub>карбоцикл, 4-10-членный гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>0-6</sub>алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где C<sub>1-6</sub>алкилен необязательно замещен 1-3 R<sup>7</sup>, и карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арила, O-C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арила и CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила; R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-8</sub>карбоцикл, C<sub>0-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный 1-2 атомами галогена, или боковую цепь аминокислоты; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген, OH, CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>алкилоксиалкил, оксо (=O), NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, COOR<sup>A</sup>, C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>0-4</sub>алкилен-(5-12-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или C<sub>0-4</sub>алкилен-(4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила, или два R<sup>4</sup> с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро или конденсированного 3-12-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкилен-

$O-C_{1-6}$ алкила,  $C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $SO_2-C_{1-6}$ алкила,  $C(O)-C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила;  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-ОН,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $SO_3H$ ,  $-[C(O)]_{1-2}$ -(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S),  $-[C(O)]_{1-2}-NR^N R^N$ ,  $C(O)-Y-H$  или  $-[C(O)]_{1-2}-NR^N-Y-X-A$ , где A представляет собой H,  $C_{3-8}$ карбоциклил, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-10}$ арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила; Y представляет собой связь,  $C_{1-6}$ алкилен,  $C_{1-6}$ алкилен-О- $C_{1-6}$ алкилен или  $C_{1-6}$ алкенилен, где  $C_{1-6}$ алкилен и  $C_{1-6}$ алкенилен необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, ОН,  $NR^N R^N$  и  $C_{1-6}$ алкокси; X представляет собой связь,  $NR^N R^N$ ,  $C(O)$ ,  $SO_2$  или  $OC(O)$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $SO_3H$ ,  $CHO$  или  $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); каждый  $R^7$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{3-5}$ карбоциклил или  $C_{0-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил и  $C_{6-10}$ арил необязательно замещен 1-2 атомами галогена, или два  $R^7$  с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро или конденсированного  $C_{3-6}$ карбоциклильного кольца; каждый  $R^A$  и  $R^B$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{0-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил,  $C_{0-6}$ алкилен-5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S; n равно 0-3; m равно 0-5; и o равно 0-5. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой O или  $NR^1$ ; каждый  $R^N$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;  $R^1$  представляет собой  $C_{5-8}$ карбоциклил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом, или 5-8-членный N-гетероцикл, в котором азот в кольце необязательно замещен  $COO-C_{1-6}$ алкилом;  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-8}$ карбоциклил,  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-6}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{2-6}$ алкенили, и карбоциклил, арил и гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $CO_2C_{1-6}$ алкила;  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-12}$ карбоциклил,  $C_{0-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил, или боковую цепь аминокислоты; каждый  $R^4$  независимо представляет собой галоген, ОН, CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ алкилоксиалкил,

оксо (=O),  $\text{NR}^{\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{COOR}^{\text{A}}$ ,  $\text{C}_{0-4}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{0-4}$ алкилен-(5-12-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или  $\text{C}_{0-4}$ алкилен-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила, или два  $\text{R}^4$  с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро- или конденсированного 5-12-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, который необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C(O)-C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила;  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $\text{PO(OCH}_2\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C(O)-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S)}$ ,  $\text{CONR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$  или  $\text{C(O)-C(O)NR}^{\text{N}}\text{-Y-X-A}$ , где A представляет собой  $\text{C}_{5-8}$ карбоциклил, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S,  $\text{C}_{6-10}$ арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила; Y представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкилен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH,  $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$  и  $\text{C}_{1-6}$ алкокси; X равно нулю,  $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ ,  $\text{C(O)}$ ,  $\text{SO}_2$  или  $\text{OC(O)}$ ; каждый  $\text{R}^6$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $\text{PO(OCH}_2\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CHO}$  или  $\text{C(O)-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S)}$ ; каждый  $\text{R}^{\text{A}}$  и  $\text{R}^{\text{B}}$  независимо представляют собой H,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{0-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{0-6}$ алкилен-5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S; n равно 0-3; m равно 0-5; и o равно 0-5.

[0008] Кроме того, предусмотрены способы введения биологическому образцу или пациенту безопасного и эффективного количества соединения, как описано в данном документе, например, соединения, представленного формулой I, или соединения из таблицы A, B или C.

[0009] В данном документе также предложены способы снижения количества вируса в биологическом образце или у пациента путем введения указанному биологическому образцу или пациенту эффективного количества соединения, как описано в данном документе, например, соединения, представленного формулой I, или соединения из таблицы A, B или C.

[0010] Кроме того, предложены способы лечения или профилактики вирусной

инфекции у пациента, включающие введение указанному пациенту эффективного количества соединения, как описано в данном документе, например, соединения, представленного формулой I, или соединения из таблицы A, B или C.

[0011] Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, например, представленное формулой I, или соединение из таблицы A, B или C, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, адъювант или несущую среду.

[0012] В данном изобретении также предложены способы применения соединения, описанного в данном документе, для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента, для уменьшения количества вирусов в биологическом образце или у пациента, или для лечения вирусной инфекции у пациента.

[0013] В данном документе также предложено применение соединения, описанного в данном документе, для изготовления лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у пациента, для уменьшения количества вируса в биологическом образце или у пациента, или для ингибирования репликации вируса в биологическом образце или у пациента.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0014] В данном документе предложены соединения и их применение для лечения или профилактики вирусной инфекции (например, норовирусной или коронавирусной инфекции). Также предложены способы применения соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтически приемлемых композиций, содержащих такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для ингибирования репликации вирусов в биологическом образце или у пациента, для уменьшения количества вирусов (снижение титра вируса) в биологическом образце или у пациента, а также для лечения вирусной инфекции у пациента.

[0015] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных, цис-транс, конформационных и ротационных) форм структуры. Например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры по двойной связи, и (Z) и (E) конформационные изомеры включены в данное раскрытие, если только конкретно не указан только один из изомеров. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереомеров, цис/транс, конформационных и ротационных изомеров данных соединений входят в объем данного изобретения. В некоторых случаях раскрытые в данном документе соединения являются стереоизомерами. «Сtereoизомеры» относятся к соединениям, которые отличаются хиральностью одного или более стереоцентров. Stereoизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Раскрытые в данном документе соединения могут существовать в виде одного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров. Stereoхимия соединений, проиллюстрированных в данном документе, указывает на относительную стереохимию, а не на абсолютную, если не указано иное. Как указано в данном документе, один стереоизомер, диастереомер или энантиомер

относится к соединению, которое составляет по меньшей мере более 50% указанного стереоизомера, диастереомера или энантиомера, и в некоторых случаях по меньшей мере 90% или 95% указанного стереоизомера, диастереомера или энантиомера.

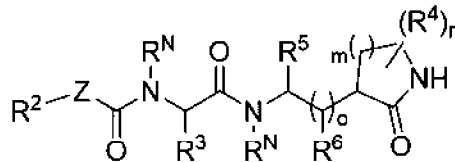
[0016] Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по данному изобретению входят в объем данного изобретения.

[0017] Дополнительно, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием или замены углерода  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенным углеродом входят в объем данного изобретения. Такие соединения пригодны, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах. Такие соединения, особенно аналоги дейтерия, также могут быть терапевтически пригодными.

[0018] Соединения по данному изобретению определяются в данном документе их химическими структурами и/или химическими названиями. В случае, если соединение упоминается как согласно его химической структуре, так и согласно химическому названию, а химическая структура и химическое название конфликтуют, химическая структура является определяющей для идентичности соединения.

#### Соединения

[0019] В данном документе предложены соединения формулы (I) или их



фармацевтически приемлемая соль:

(I) где Z

представляет собой O,  $\text{NR}^1$  или связь; каждый  $\text{R}^N$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}$ алкил;  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{5-8}$ карбоциклил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арилом или 5-8-членный N-гетероцикл, причем атом азота в кольце необязательно замещен  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкилом;  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{5-8}$ карбоциклил, 4-10-членный гетероциклил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил или  $\text{C}_{0-6}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, причем  $\text{C}_{1-6}$ алкилен необязательно замещен 1-3  $\text{R}^7$ , и карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{O-C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила;  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{5-8}$ карбоциклил,  $\text{C}_{0-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил, необязательно замещенный 1-2 галогенами, или боковую цепь аминокислоты; каждый  $\text{R}^4$  независимо представляет собой галоген, OH, CN,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{3-6}$ алкилоксиалкил, оксо (=O),  $\text{NR}^A\text{SO}_2\text{R}^B$ ,

$\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{COOR}^{\text{A}}$ ,  $\text{C}_{0-4}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{0-4}$ алкилен-(5-12 членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или  $\text{C}_{0-4}$ алкилен-(4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила, или два  $\text{R}^4$  с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро- или конденсированного 3-12-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранных из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{O-C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C(O)-C}_{1-6}$ алкила,  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C(O)-C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила;  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $\text{PO(OCH}_2\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{[C(O)]}_{1-2}$ -(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S),  $-\text{[C(O)]}_{1-2}\text{-NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ ,  $\text{C(O)-Y-H}$  или  $-\text{[C(O)]}_{1-2}\text{-NR}^{\text{N}}\text{-Y-X-A}$ , где A представляет собой H,  $\text{C}_{3-8}$ карбоциклил, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S,  $\text{C}_{6-10}$ арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила; Y представляет собой связь,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{OC}_{1-6}$ алкилен или  $\text{C}_{1-6}$ алкенилен, где  $\text{C}_{1-6}$ алкилен и  $\text{C}_{1-6}$ алкенилен необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, ОН,  $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$  и  $\text{C}_{1-6}$ алкокси; X представляет собой связь,  $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ ,  $\text{C(O)}$ ,  $\text{SO}_2$  или  $\text{OC(O)}$ ; каждый  $\text{R}^6$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $\text{PO(OCH}_2\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CHO}$  или  $\text{C(O)}$ -(4-8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); каждый  $\text{R}^7$  независимо представляет собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{3-5}$ карбоциклил или  $\text{C}_{0-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{6-10}$ арил необязательно замещен 1-2 галогенами, или два  $\text{R}^7$  с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро- или конденсированного  $\text{C}_{3-6}$ карбоциклильного кольца; каждый  $\text{R}^{\text{A}}$  и  $\text{R}^{\text{B}}$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{0-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{0-6}$ алкилен-5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S; n равно 0-3; m равно 0-5; a также o равно 0-5.

[0020] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой O или  $\text{NR}^1$ ; каждый  $\text{R}^{\text{N}}$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}$ алкил;  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{5-8}$ карбоциклил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арилом, или 5-8-членный N-



гетероцикл, в котором азот в кольце необязательно замещен  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкилом;  $R^2$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{5-8}$ карбоцикл,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил или  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где  $\text{C}_{1-6}$ алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила и  $\text{C}_{2-6}$ алкенили, и карбоцикл, арил и гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила и  $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила;  $R^3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{5-8}$ карбоцикл,  $\text{C}_{0-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил, или боковую цепь аминокислоты; каждый  $R^4$  независимо представляет собой галоген, OH, CN,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкил-OH,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{3-6}$ алкилоксиалкил, оксо(=O),  $\text{NR}^A\text{SO}_2\text{R}^B$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^A\text{R}^B$ ,  $\text{COOR}^A$ ,  $\text{C}_{0-4}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{0-4}$ алкилен-(5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или  $\text{C}_{0-4}$ алкилен-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила, или два  $R^4$  с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро- или конденсированного 5-12-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, который необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C(O)-C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила;  $R^5$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $\text{SO}_3\text{H}$ , CHO,  $\text{C(O)-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), CONR}^N\text{R}^N$  или  $\text{C(O)-C(O)NR}^N\text{-Y-X-A}$ , где A представляет собой  $\text{C}_{5-8}$ карбоцикл, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S,  $\text{C}_{6-10}$ арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{COO-C}_{1-6}$ алкила; Y представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкилен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH,  $\text{NR}^N\text{R}^N$  и  $\text{C}_{1-6}$ алкокси; X равно нулю,  $\text{NR}^N\text{R}^N$ ,  $\text{C(O)}$ ,  $\text{SO}_2$  или  $\text{OC(O)}$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $\text{SO}_3\text{H}$ , CHO или  $\text{C(O)-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S)}$ ; каждый  $R^A$  и  $R^B$  независимо представляют собой H,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{0-6}$ алкилен- $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{0-6}$ алкилен-5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S; n равно 0-3; m равно 0-5; и o равно 0-5.

[0021] Используемый в данном документе термин «алкил» означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью. Термин  $\text{C}_n$  означает, что алкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например,  $\text{C}_4$ алкил относится к алкильной группе, содержащей 4 атома углерода.  $\text{C}_{1-6}$ алкил относится к алкильной группе, имеющей атомы

углерода в количестве, охватывающем весь диапазон (т. е. от 1 до 8 атомов углерода), а также все его подгруппы (например, 1-6, 2-6, 1-5, 2-6, 1-4, 2-5, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода). Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, изопропил, н-пропил, втор-бутил и трет-бутил.

[0022] Используемый в данном документе термин «галоген» относится к F, Cl, Br или I.

[0023] Термин «карбоцикл» (или «карбоциклил») относится к неароматической моноциклической, конденсированной, мостиковой или спироциклической системе, кольцевые атомы которой представляют собой углерод и которые могут быть насыщенными или иметь одну или более единиц ненасыщенности. Карбоцикл может иметь от пяти до восьми атомов углерода в кольце. В некоторых вариантах осуществления изобретения, число атомов углерода составляет от 5 до 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения число атомов углерода составляет 6. «Конденсированные» бициклические кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют два соседних кольцевых атома. Мостиковые бициклические группы включают два кольца, которые имеют три или четыре соседних кольцевых атома. Спиробициклические кольцевые системы имеют один кольцевой атом. Циклоалкильные группы могут включать циклоалкильные группы. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими, циклогексил, циклопентенил, циклопропил и циклобутил. Карбоциклическое кольцо является незамещенным или замещенным, как описано в данном документе.

[0024] Термин «гетероцикл», используемый в данном документе, относится к неароматической моноциклической, конденсированной, спиро- или мостиковой кольцевой системе, которая может быть насыщенной или содержать одно или более единиц ненасыщенности, имеющей от пяти до восьми кольцевых атомов, в которой один или более (например, от одного до трех, или один, два или три) кольцевых атома представляет собой гетероатом, выбранный из N, S и O. «N-гетероцикл» означает, что по меньшей мере один из кольцевых гетероатомов представляет собой атом азота. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит 5-6 кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит 5 кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит 6 кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой пиперидинил. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, хинуклидинил, пиперидинил, пиперизинил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, азепанил, диазепанил, триазепанил, азоканил, диазоканил, триазоканил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазоканил, оксазепанил, триазепанил, тиазоканил, бензимидазолонил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, морфолино (включая, например, 3-морфолино, 4-морфолино), 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, пирролидин-2-он, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолилин, 3-пиразолилин, 4-пиразолилин, 5-пиразолилин, 1-

пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиоланил, бензодитианил, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-онил и 1,3-дигидроимидазол-2-онил. Кольцо гетероцикла является незамещенным или замещенным, как описано в данном документе.

[0025] Термин «арил» относится к ароматическим кольцевым группам, имеющим только кольцевые атомы углерода (обычно от шести до десяти), и включает моноциклические ароматические кольца, такие как фенил и конденсированные полициклические ароматические кольцевые системы, в которых два или более карбоциклических ароматических кольца конденсированы друг с другом. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. Арильное кольцо является незамещенным или замещенным, как описано в данном документе.

[0026] Термин «гетероарил» относится к гетероциклу, который является ароматическим, имеющим от пяти до восьми членов (например, от 5 до 6 членов), включая моноциклические гетероароматические кольца и полициклические ароматические кольца, в которых моноциклическое ароматическое кольцо конденсировано с одним или более другими ароматическими кольцами. Гетероарильные группы имеют один или более кольцевых (например, от 1 до 4, от 1 до 3, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из N, O и S. Также включены в объем термина «гетероарил», как он используется здесь, представляет собой группу, в которой ароматическое кольцо «конденсировано» с одним или более неароматическими кольцами (карбоциклическими или гетероциклическими), где радикал или точка присоединения находится на ароматическом кольце. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, имидазолил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил или тиadiaзолил, включая, например, 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 3-пиридазинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-триазолил, 5-триазолил, тетразолил, 2-тиенил, 3-тиенил, изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиadiaзолил, 1,3,4-тиadiaзолил, 1,2,5-тиadiaзолил, пирозинил и 1,3,5-триазинил. Гетероарильное кольцо является незамещенным или замещенным, как описано в данном документе.

[0027] Используемый в данном документе термин «боковая цепь аминокислоты» относится к боковой цепи аминокислоты, например, метил для аланина, изопропил для валина, изобутил для лейцина, втор-бутил для изолейцина. Предполагаемые аминокислоты для боковых цепей включают аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, глутамин, глутаминовую кислоту, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, серин, треонин, триптофан, тирозин и валин.

[0028] Как описано в данном документе, соединения по данному изобретению могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, например, проиллюстрированными в целом ниже, или на примере конкретными классами, подклассами и видами в соответствии с данным изобретением. Понятно, что фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». Как правило, термин «замещенный», предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, относится к замене одного или более водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы. Когда более чем одно положение в данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении.

[0029] В некоторых случаях по меньшей мере один  $R^N$  представляет собой H. В некоторых случаях по меньшей мере один  $R^N$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых случаях каждый  $R^N$  представляет собой H. В некоторых случаях по меньшей мере один  $R^N$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, например, метил. В некоторых случаях каждый  $R^N$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, например метил.

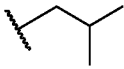
[0030] В некоторых случаях Z представляет собой O или  $NR^1$ . В некоторых случаях Z представляет собой O или связь. В некоторых случаях Z представляет собой O. В некоторых случаях Z представляет собой связь. В разнообразных случаях Z представляет собой  $NR^1$ . В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_{5-8}$  карбоциклил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_{5-8}$ карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_{5-6}$ карбоциклил. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой циклопентил. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой циклогексил. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_{5-8}$  карбоциклил, замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_{5-6}$  карбоциклил, замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_5$ карбоциклил, замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_6$ карбоциклил, замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_5$ карбоциклил, замещенный  $C_1$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_6$ карбоциклил, замещенный  $C_1$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_{5-6}$ карбоциклил, замещенный бензилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_5$ карбоциклил, замещенный бензилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой  $C_6$ карбоциклил, замещенный бензилом.

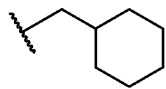
[0031] В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой 5-8-членный N-гетероцикл, где атом азота в кольце замещен  $COO-C_{1-6}$ алкилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой 5-6-членный N-гетероцикл, где атом азота в кольце замещен  $COO-C_{1-6}$ алкилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой 6-членный N-гетероцикл, где атом азота в кольце замещен  $COO-C_{1-6}$ алкилом. В некоторых случаях  $R^1$  представляет собой 6-членный N-

гетероцикл, где азот кольца N-гетероцикла замещен COO-*трет*-бутилом.

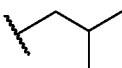
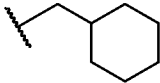
[0032] В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-8}$ карбоцикл, 4-10-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-6}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где  $C_{1-6}$ алкилен замещен 1-3  $R^7$ . В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой метил. В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил. В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен- $C_6$ арил. В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой бензил. В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-8}$ карбоцикл. В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой 4-10-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранные из N, O и S. В некоторых случаях  $C_{1-6}$ алкилен в  $R^2$  замещен 1-3  $R^7$ . В некоторых случаях  $C_{1-6}$ алкилен в  $R^2$  замещен 1  $R^7$ . В некоторых случаях  $C_{1-6}$ алкилен в  $R^2$  замещен 2  $R^7$ . В некоторых случаях  $C_{1-6}$ алкилен в  $R^2$  замещен 3  $R^7$ . В некоторых случаях  $C_{1-6}$ алкилен в  $R^2$  является незамещенным. В некоторых случаях карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил  $R^2$  замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арила, O- $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арила и  $CO_2C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил  $R^2$  замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $CO_2C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил в  $R^2$  является незамещенным.

[0033] В некоторых случаях  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых случаях

$R^3$  представляет собой  $C_4$ алкил. В некоторых случаях  $R^2$  представляет собой  и



. В некоторых случаях  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-8}$ карбоцикл. В некоторых случаях  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен- $C_6$ карбоцикл. В некоторых

случаях  $R^3$  представляет собой  и . В некоторых случаях  $R^3$

представляет собой  $C_{2-6}$ алкилен- $C_{2-6}$ карбоцикл. В некоторых случаях  $R^3$  представляет собой  $C_{0-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил. В некоторых случаях  $R^3$  представляет собой боковую цепь аминокислоты. В различных случаях боковая цепь аминокислоты представляет собой метил, изопропил, изобутил, втор-бутил,  $CH_2CH_2SCH_3$ ,  $CH_2$ -индолил, бензил,  $CH_2OH$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2SH$ ,  $CH_2$ -(4-OH-фенил),  $CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$  или имидазолил.

[0034] В раскрытых в данном документе соединениях  $m$  равно 0-5. В разнообразных случаях  $m$  равно 0. В некоторых случаях  $m$  равно 1. В некоторых случаях  $m$  равно 2. В некоторых случаях  $m$  равно 3-5.

[0035] В некоторых случаях  $n$  равно 0. В некоторых случаях  $n$  равно 1, 2 или 3, или равно 1 или 2. В некоторых случаях каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, оксо ( $=O$ ),  $C_{0-4}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил,  $C_{0-4}$ алкилен-(5-12-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или  $C_{0-4}$ алкилен-(4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой галоген, OH, CN,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкил-OH,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ алкилоксиалкил,  $NR^A SO_2 R^B$ ,  $SO_2 NR^A R^B$  или  $COOR^A$ . В некоторых случаях два  $R^4$  объединяются с образованием спиро- или конденсированного 5-8-членного карбоцикла или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкилен-O- $C_{1-6}$ алкила,  $C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $SO_2-C_{1-6}$ алкила,  $C(O)-C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях два  $R^4$  объединяются с образованием спиро- или конденсированного 5-8-членного карбоцикла или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C(O)-C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 1, и  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, оксо ( $=O$ ),  $C_{0-4}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил,  $C_{0-4}$ алкилен-(5-12-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или  $C_{0-4}$ алкилен-(4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях  $n$  равно 2, и каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, оксо ( $=O$ ),  $C_{0-4}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил,  $C_{0-4}$ алкилен-(5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или  $C_{0-4}$ алкилен-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях  $n$  равно 2, и два  $R^4$  с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро- или конденсированного 5-12-членного карбоцикла или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C(O)-C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях два  $R^4$  с углеродом, к которому они присоединены, образуют спиро-5-12-членный карбоцикл или гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, который необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$

$_6$ алкила,  $C(O)-C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях два  $R^4$  с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный-5-12-членный карбоцикл или гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, который необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C(O)-C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила.

[0036] В раскрытых в данном документе соединениях  $o$  равно 0-5. В некоторых случаях  $o$  равно 0. В некоторых случаях  $o$  равно 1 или 2. В разнообразных вариантах осуществления каждый  $R^6$  представляет собой H. В некотором случае по меньшей мере  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-OH,  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $SO_3H$ , CHO или  $C(O)-(4-8-членным гетероциклом, имеющим 1-3$  кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S).

[0037] В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-OH,  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $SO_3H$ ,  $-[C(O)]_{1-2}$ -(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S),  $[C(O)]_{1-2}-NR^NR^N$ ,  $C(O)-Y-H$  или  $C(O)-C(O)NR^N-Y-X-A$ , где A представляет собой H,  $C_{3-8}$ карбоциклил, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-10}$ арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными независимо из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила. В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-OH,  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $SO_3H$ , CHO,  $C(O)-(4-8-членным гетероциклом, имеющим 1-3$  кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S) или  $CONR^NR^N$ . В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-OH. В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ . В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $SO_3H$ . В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C_1$ алкилен-OH, замещенный  $SO_3H$ . В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C(O)-Y-H$ . В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой CHO. В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C(O)-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3$  кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S). В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C(O)-C(O)(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3$  кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S). В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $CONR^NR^N$ . В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C(O)-C(O)NR^NR^N$ .

[0038] В некоторых случаях  $R^5$  представляет собой  $C(O)-C(O)NR^N-Y-X-A$ , где A представляет собой H,  $C_{3-8}$ карбоциклил, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O, и S,  $C_{6-10}$ арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила; Y представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH,  $NR^NR^N$  и  $C_{1-6}$ алкокси; и X равно нулю,  $NR^NR^N$ ,  $C(O)$ ,  $SO_2$  или  $OC(O)$ . В некоторых случаях A

представляет собой H, C<sub>5-8</sub>карбоцикл, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O, и S, C<sub>6-10</sub>арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила; Y представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, NR<sup>N</sup>R<sup>N</sup> и C<sub>1-6</sub>алкокси; и X равно нулю, NR<sup>N</sup>R<sup>N</sup>, C(O), SO<sub>2</sub> или OC(O). В различных случаях R<sup>N</sup> представляет собой H. В разнообразных случаях Y представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен. В некоторых случаях Y представляет собой связь, C<sub>1-6</sub>алкилен или C<sub>1-6</sub>алкенилен, где C<sub>1-6</sub>алкилен и C<sub>1-6</sub>алкенилен необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, NR<sup>N</sup>R<sup>N</sup> и C<sub>1-6</sub>алкокси. В некоторых случаях Y представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, замещенный 1-3 (или 1) заместителем(ями), независимо выбранными из галогена, OH, NR<sup>N</sup>R<sup>N</sup> и C<sub>1-6</sub>алкокси. В некоторых случаях X представляет собой связь. В некоторых случаях X представляет собой NR<sup>N</sup>R<sup>N</sup>, C(O), SO<sub>2</sub> или OC(O). В разнообразных случаях A представляет собой C<sub>5-8</sub>карбоцикл или C<sub>6-10</sub>арил и необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила. В некоторых случаях A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенные 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила. В некоторых случаях A включает пиридил (например, 2-пиридил).

[0039] В некоторых случаях каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>3-5</sub>карбоцикл или C<sub>0-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>6-10</sub>арил необязательно замещен 1-2 галогенами. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере R<sup>7</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>2-6</sub>галогеналкенил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>3-5</sub>карбоцикл. В некоторых случаях по меньшей мере один R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>0-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>6-10</sub>арил необязательно замещен 1-2 галогенами. В некоторых случаях по меньшей мере один R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>0-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>6-10</sub>арил замещен 1-2 галогенами. В некоторых случаях по меньшей мере один R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>0-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>6-10</sub>арил является незамещенным. В некоторых случаях по меньшей мере один R<sup>7</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 галогенами. В некоторых случаях по меньшей мере один R<sup>7</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 галогеном. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере R<sup>7</sup> представляет собой хлорфенил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере R<sup>7</sup> представляет собой фенил. В некоторых случаях два R<sup>7</sup> с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются, образуя спиро- или конденсированное C<sub>3-6</sub> карбоциклическое кольцо. В некоторых случаях два R<sup>7</sup> с углеродом, к которому они присоединены,



объединяются, образуя спиро- $C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо. В некоторых случаях два  $R^7$  с атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются, образуя конденсированное карбоциклическое кольцо  $C_{3-6}$ .

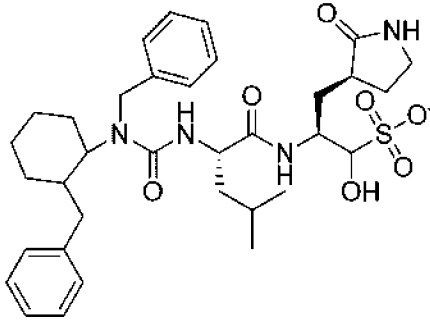
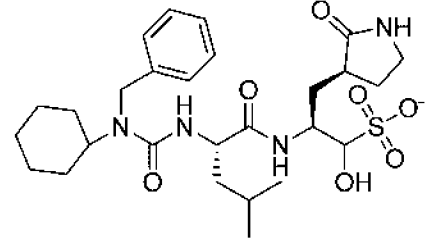
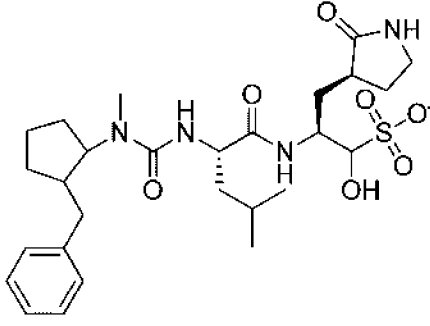
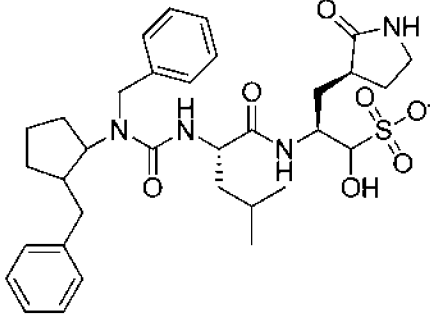
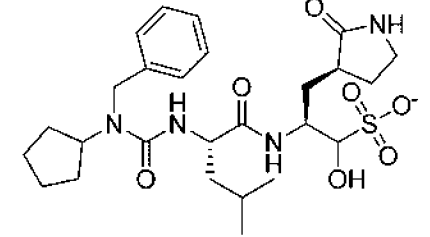
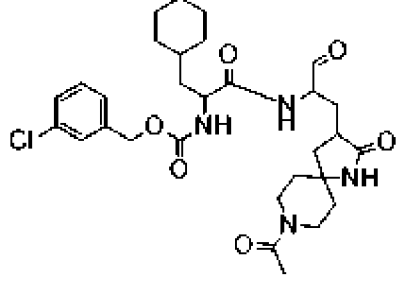
[0040] В некоторых случаях каждый  $R^A$  и  $R^B$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{0-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил,  $C_{0-6}$ алкилен-5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях по меньшей мере один из  $R^A$  и  $R^B$  представляет собой H. В некоторых случаях каждый из  $R^A$  и  $R^B$  представляет собой H. В некоторых случаях по меньшей мере один из  $R^A$  и  $R^B$  представляет собой  $C^{1-6}$ алкил. В некоторых случаях  $R^A$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых случаях  $R^A$  представляет собой метил. В некоторых случаях  $R^B$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых случаях  $R^B$  представляет собой метил.

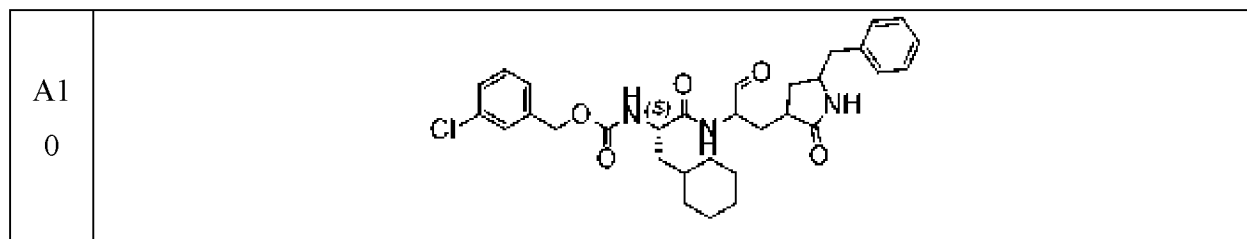
[0041] Предполагаемые конкретные соединения включают соединения в следующих таблицах. Соединения, иллюстрирующие конкретные стереоцентры, указывают по меньшей мере на относительную стереоизомерию. Соединения, имеющие хиральный центр без указания определенной стереоизомерии, указывают на смесь стереоцентров при данном хиральном центре.

[0042] Соединение может представлять собой соединение, указанное в таблице A, или его фармацевтически приемлемую соль.

**ТАБЛИЦА A**

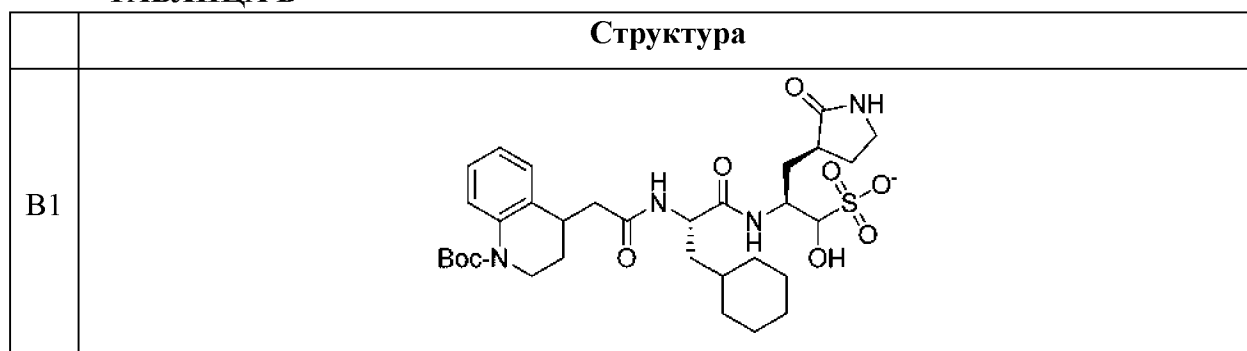
	Структура
A1	
A2	
A3	

A4	
A5	
A6	
A7	
A8	
A9	



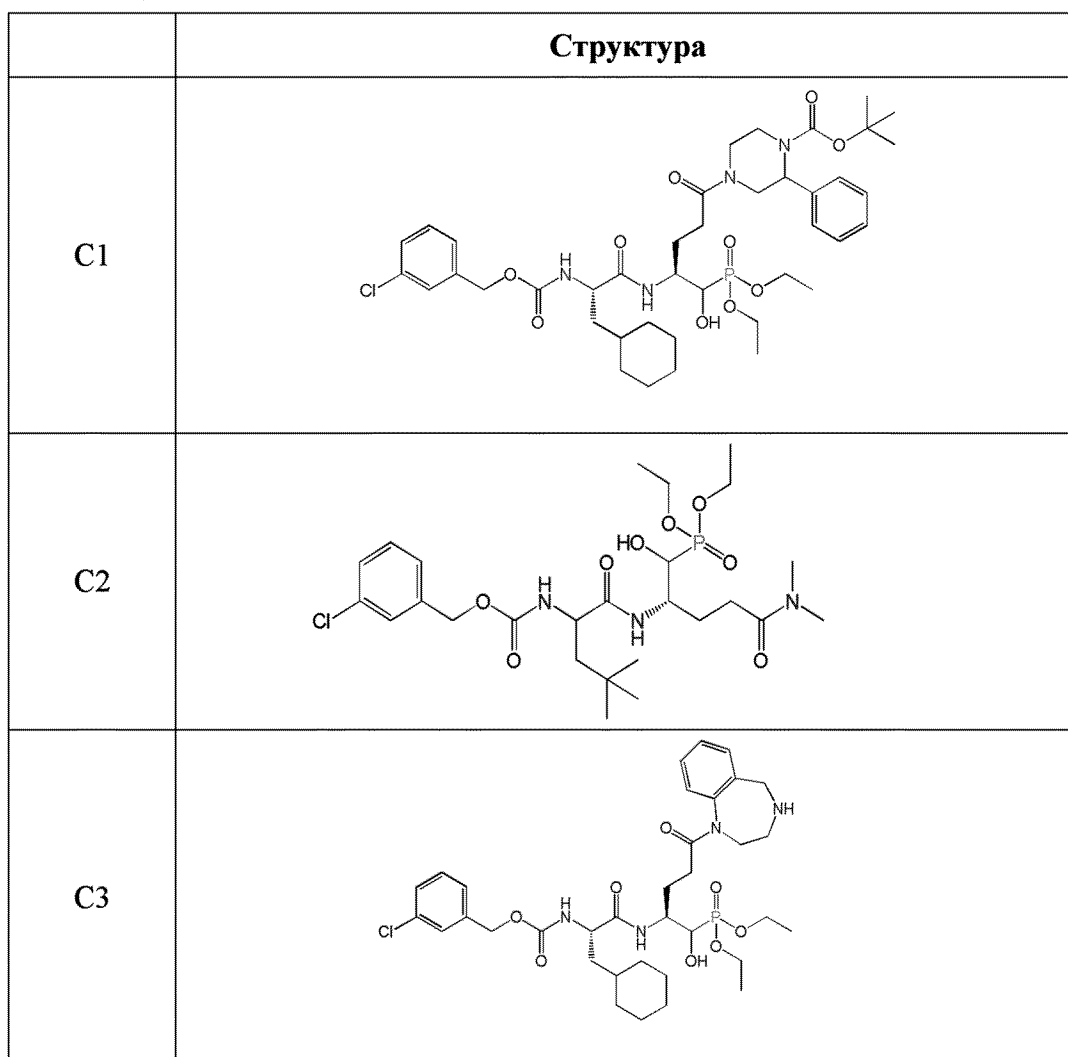
[0043] Соединение может представлять собой соединение, указанное в таблице В, или его фармацевтически приемлемую соль.

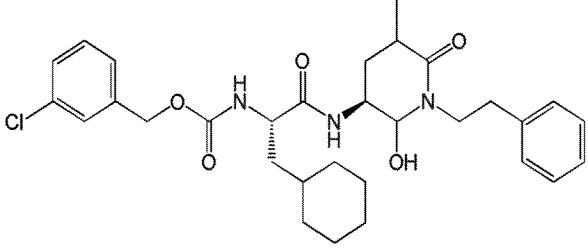
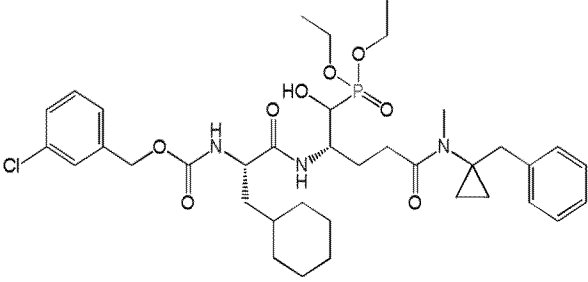
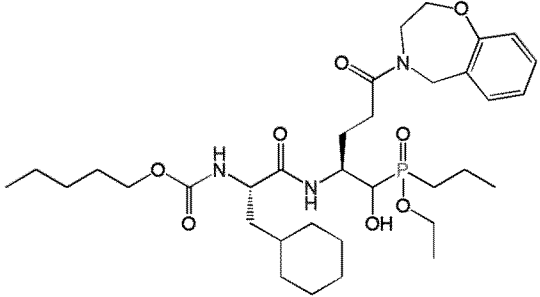
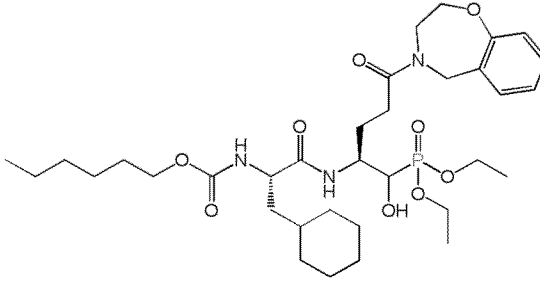
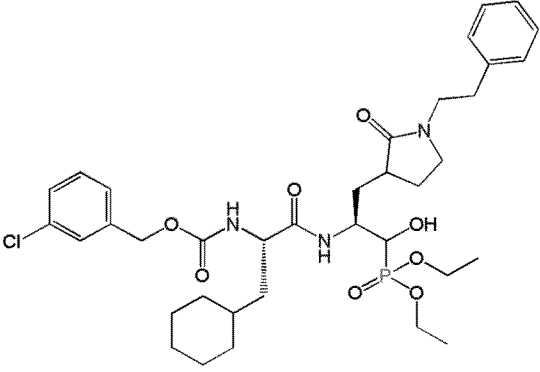
**ТАБЛИЦА В**

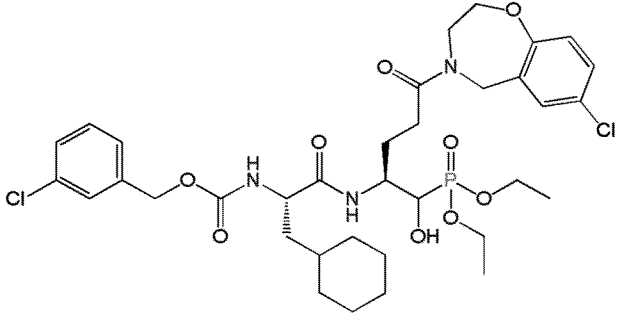
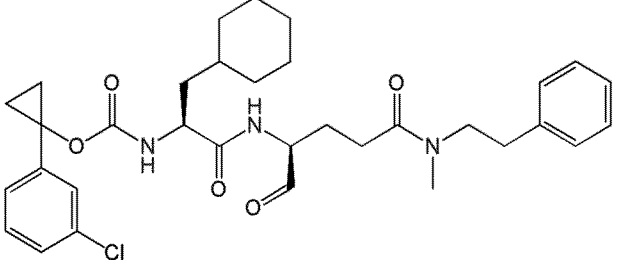
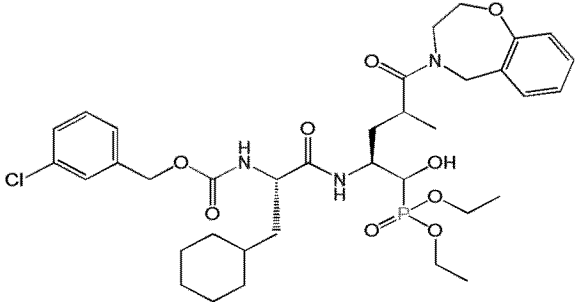
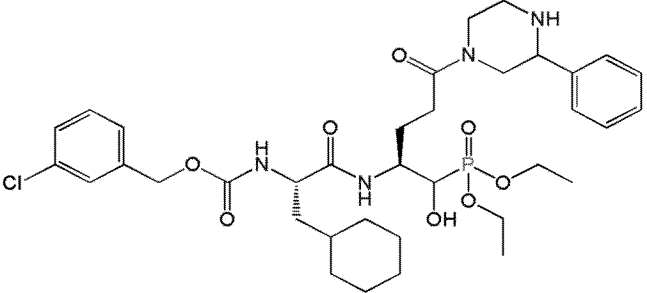
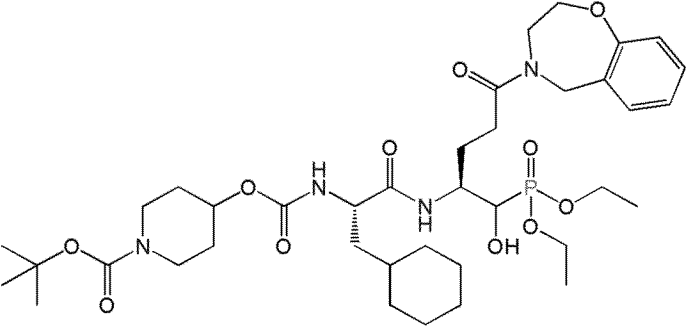


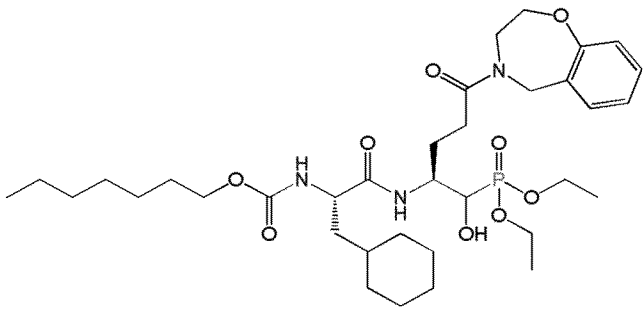
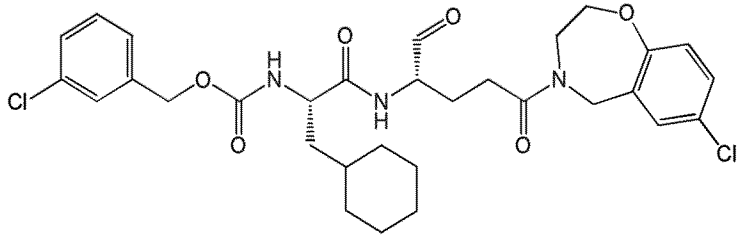
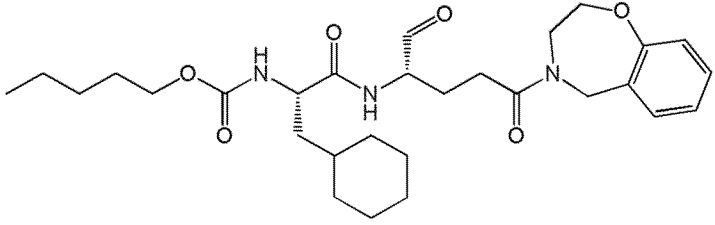
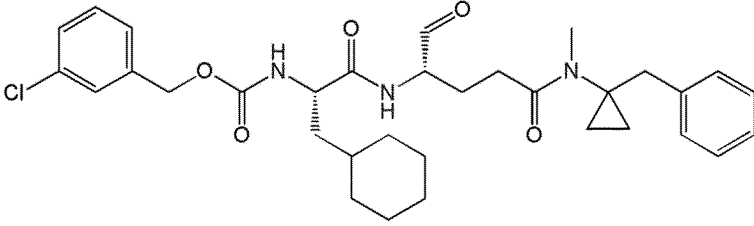
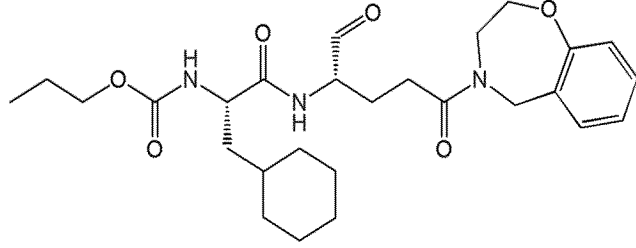
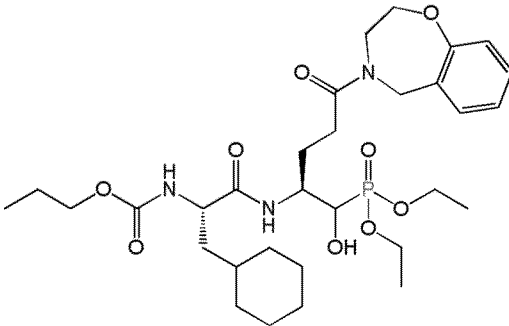
[0044] Соединение может представлять собой соединение, указанное в таблице С, или его фармацевтически приемлемую соль.

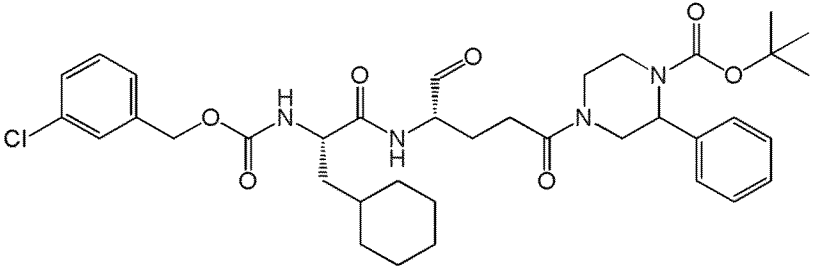
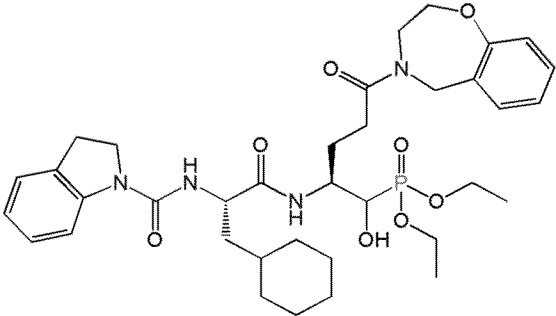
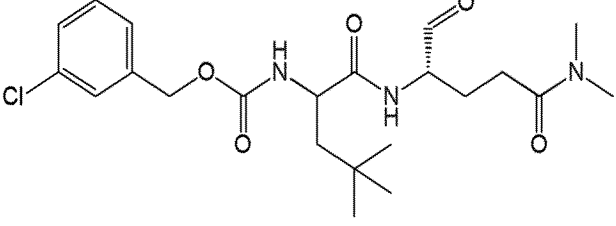
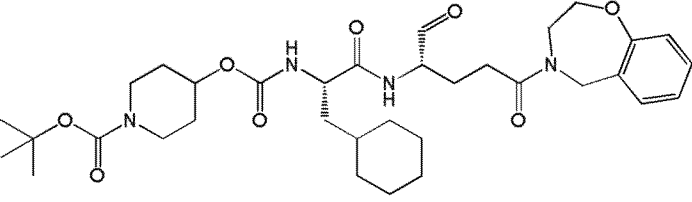
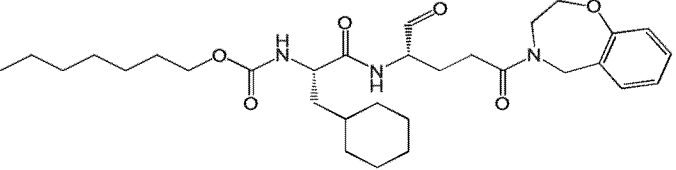
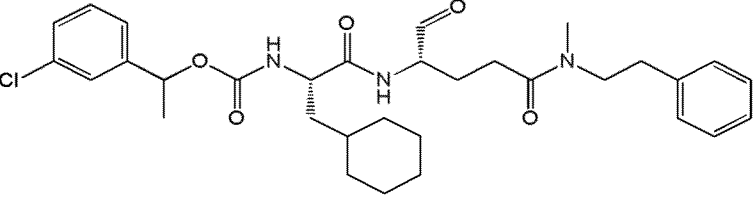
**ТАБЛИЦА С**

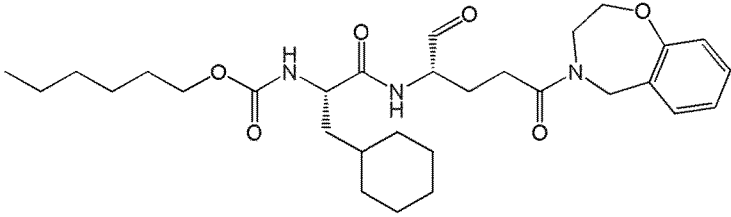
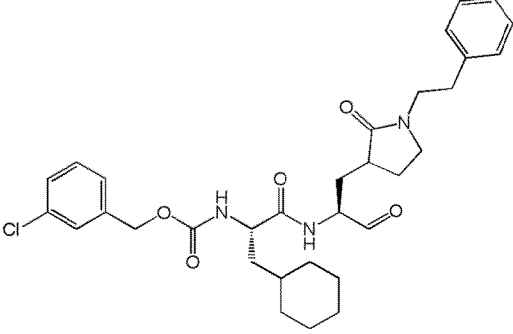
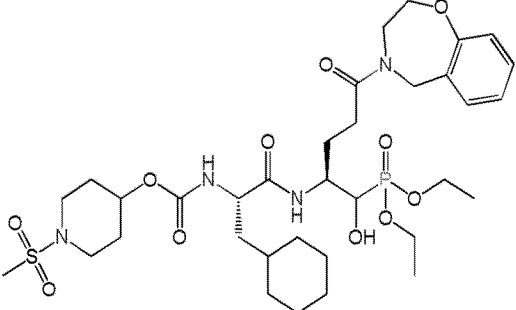
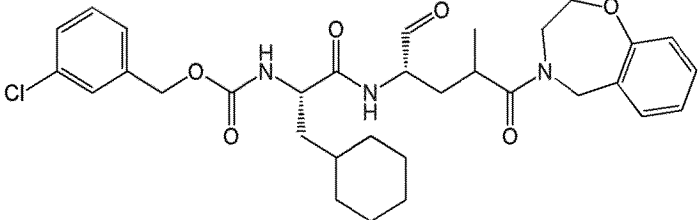
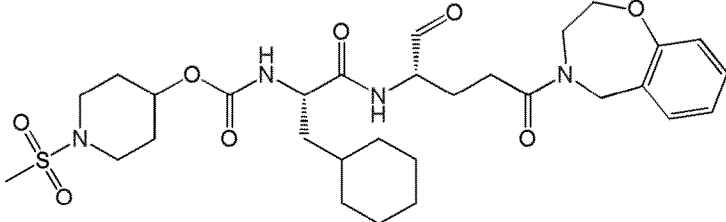
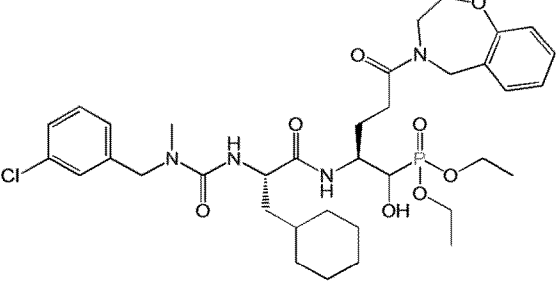


C4	 <chem>CC[C@@H](O)[C@@H](C1CCCCC1)NC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)OCC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>
C5	 <chem>CCOP(=O)(OCC)[C@@H](O)[C@@H](C1CCCCC1)NC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)OCC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>
C6	 <chem>CCCCCOC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)NC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)OCCOP(=O)(OCC)CC</chem>
C7	 <chem>CCCCCOC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)NC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)OCCOP(=O)(OCC)CC</chem>
C8	 <chem>CCOP(=O)(OCC)[C@@H](O)[C@@H](C1CCCCC1)NC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)OCC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>

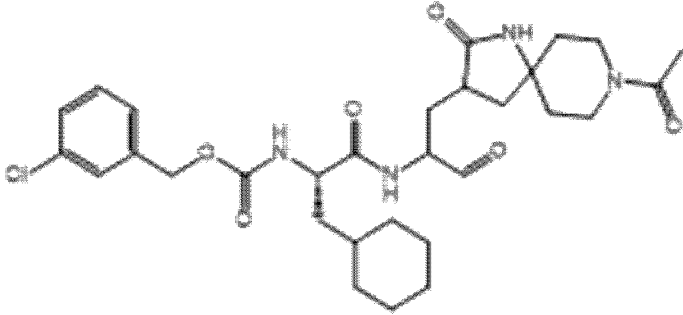
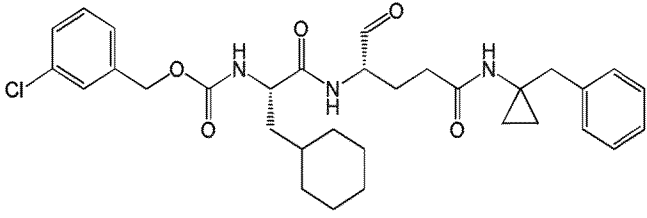
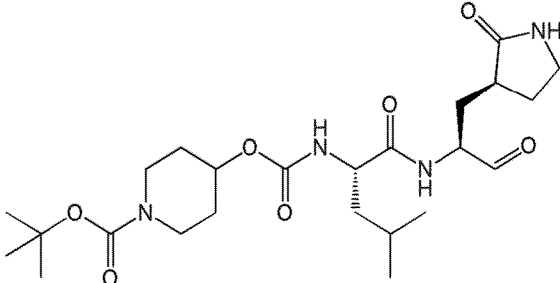
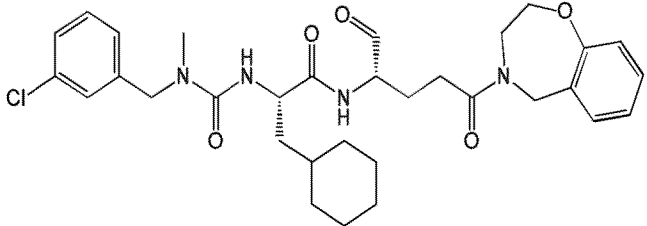
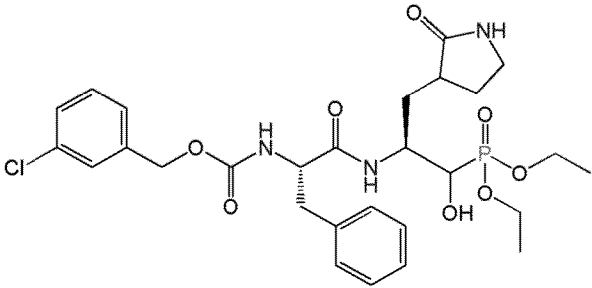
C9	
C10	
C11	
C12	
C13	

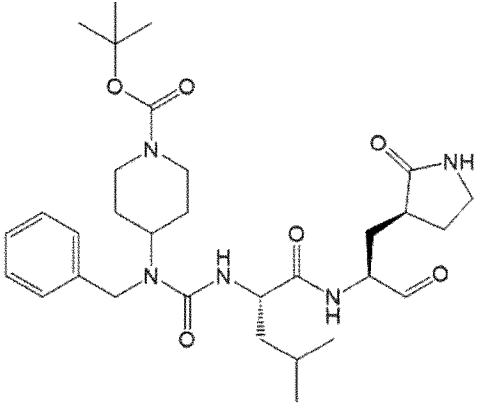
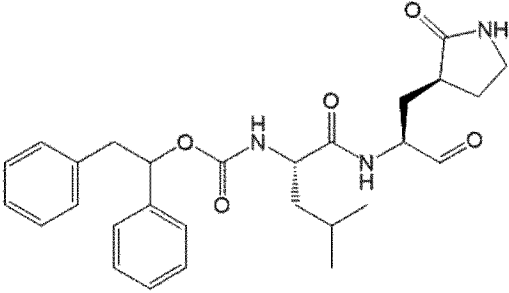
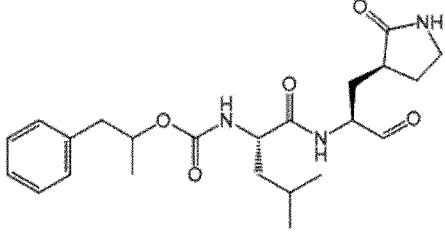
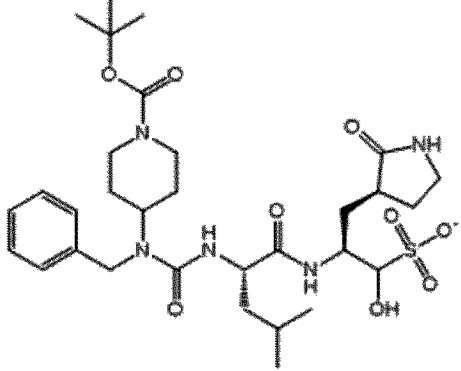
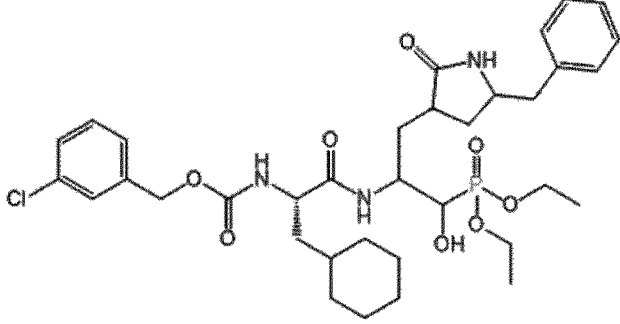
C14	
C15	
C16	
C17	
C18	
C19	

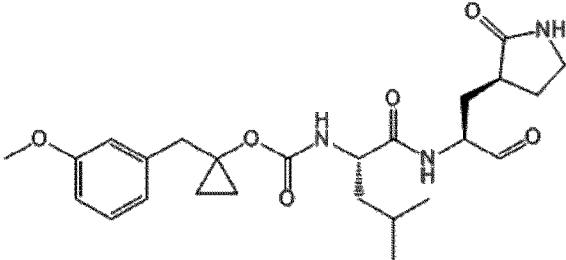
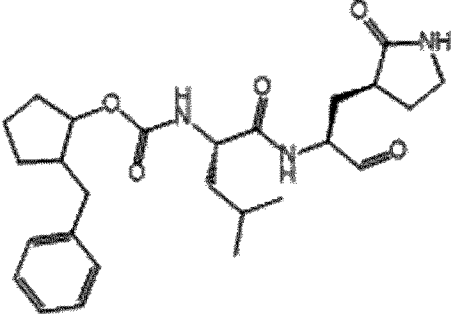
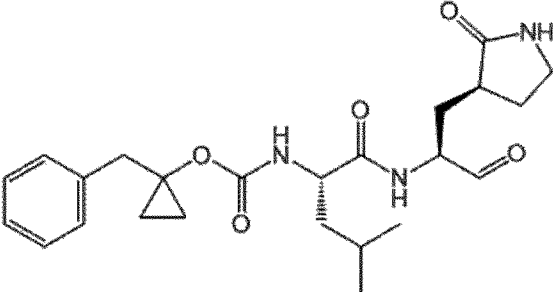
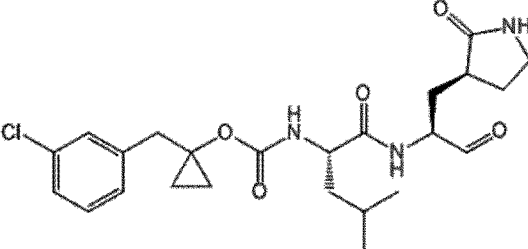
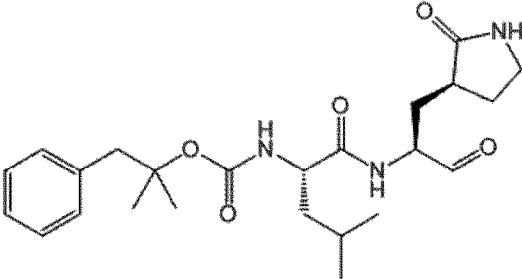
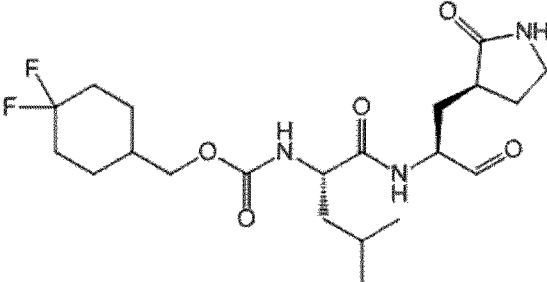
C20	
C21	
C22	
C23	
C24	
C25	

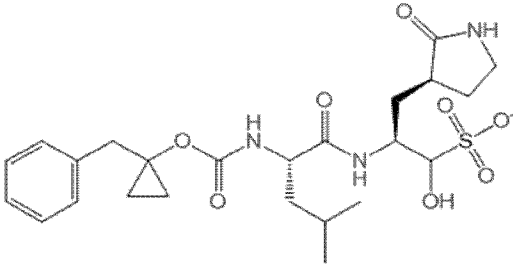
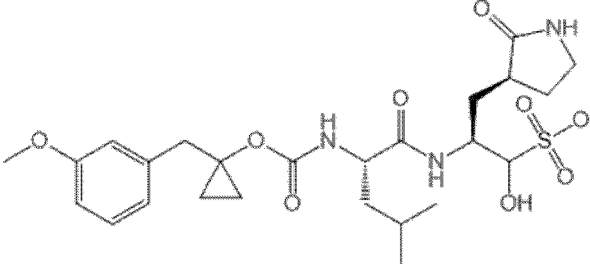
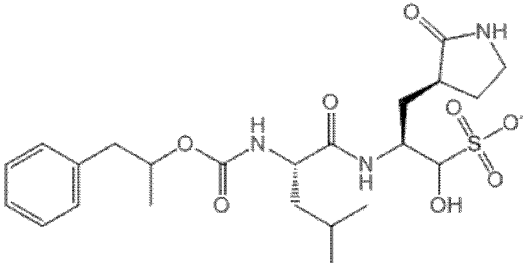
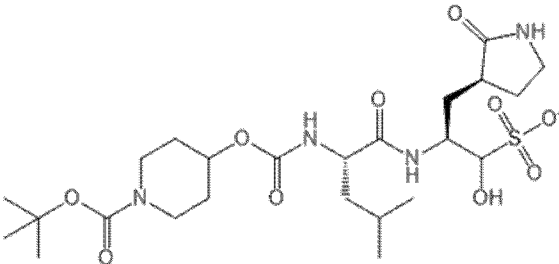
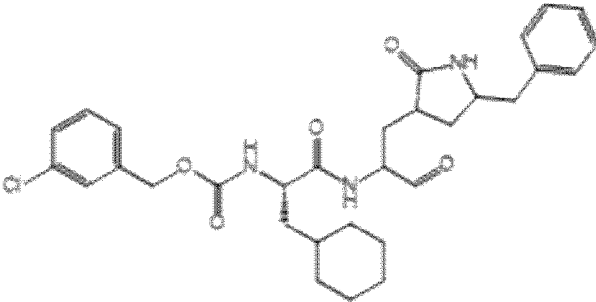
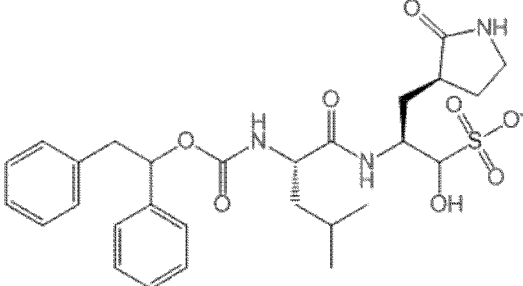
C26	
C27	
C28	
C29	
C30	
C31	

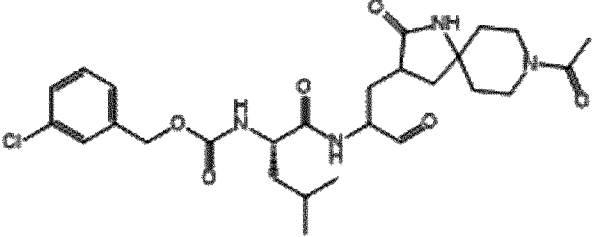
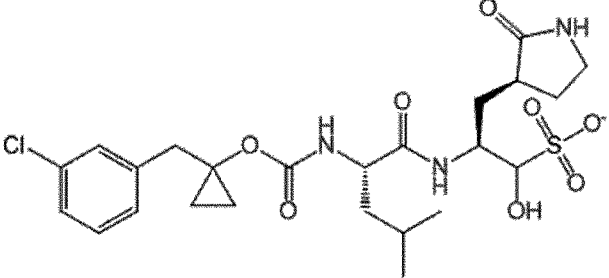
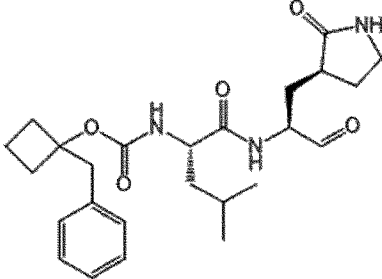
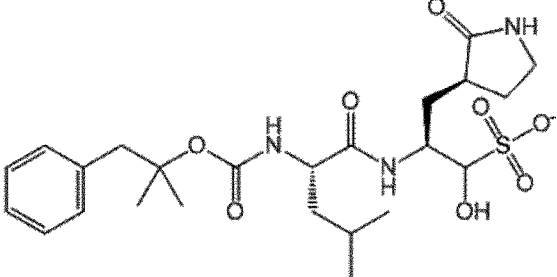
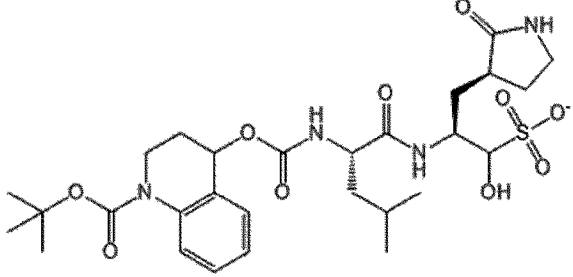
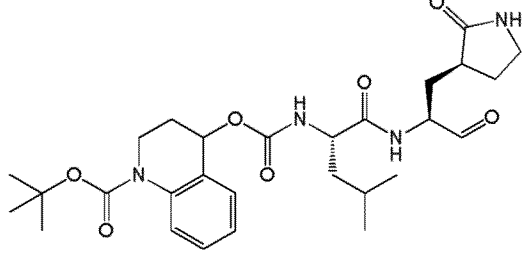


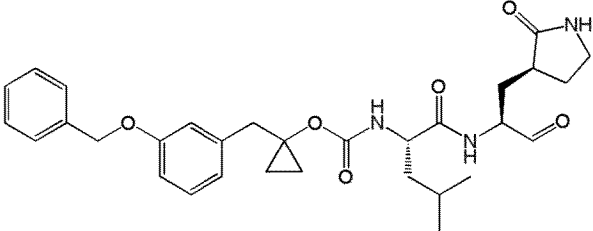
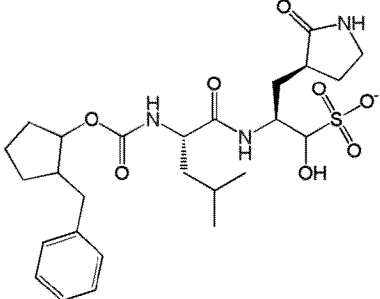
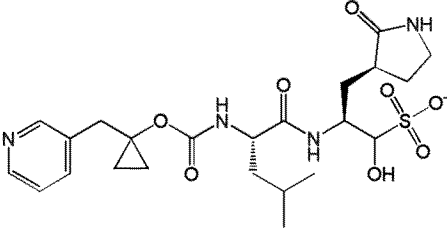
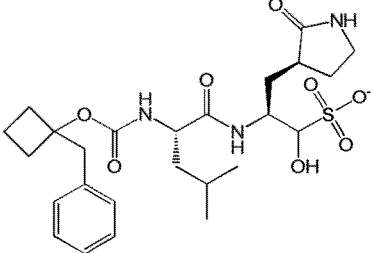
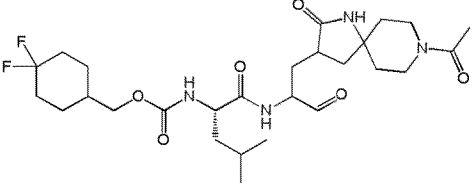
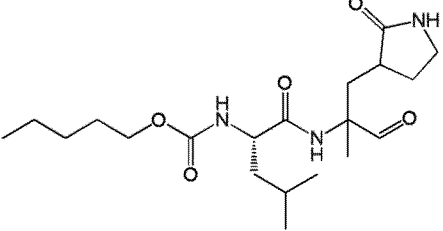
C32	
C33	
C34	
C35	
C36	

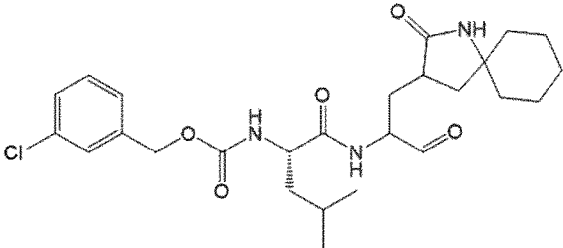
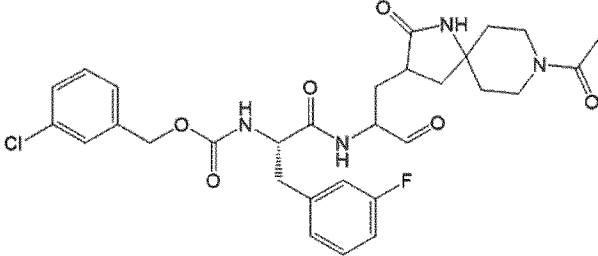
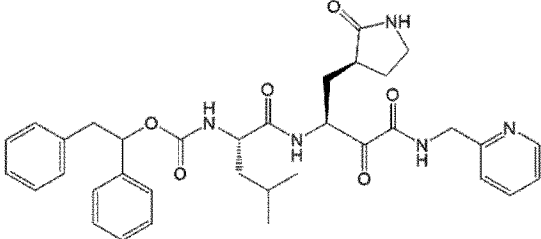
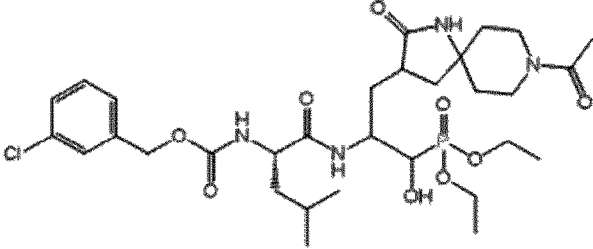
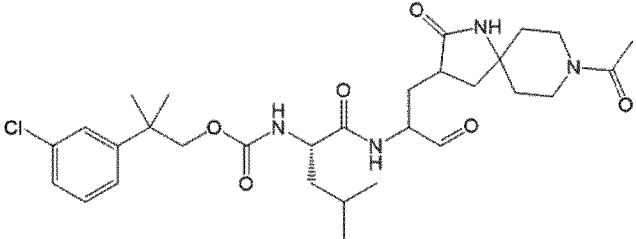
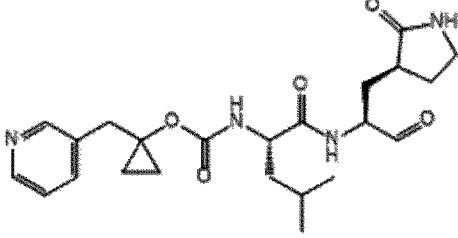
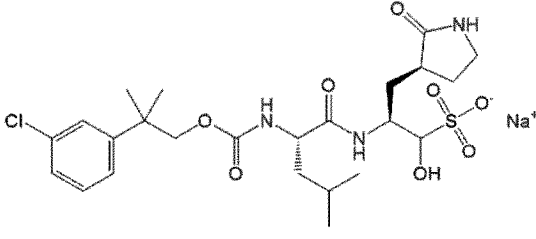
C37	
C38	
C39	
C40	
C41	

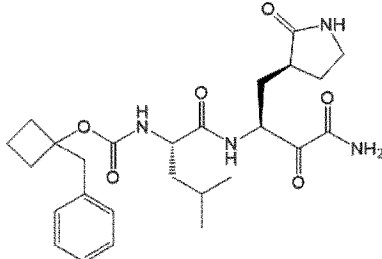
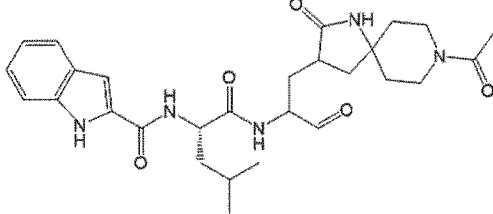
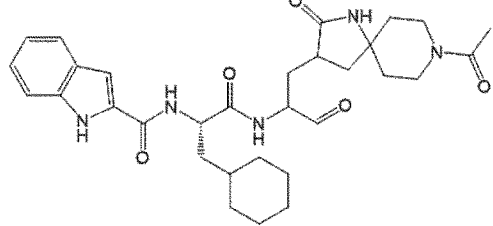
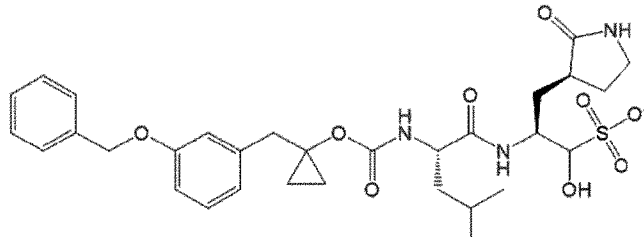
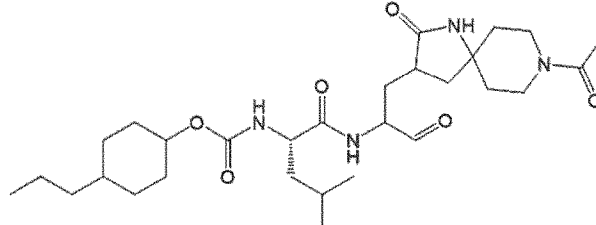
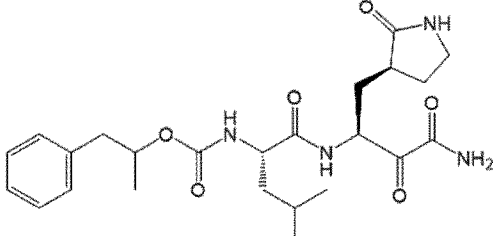
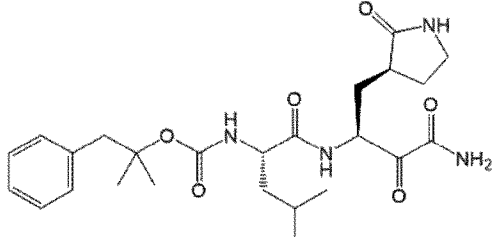
C42	
C43	
C44	
C45	
C46	
C47	

C48	
C49	
C50	
C51	
C52	
C53	

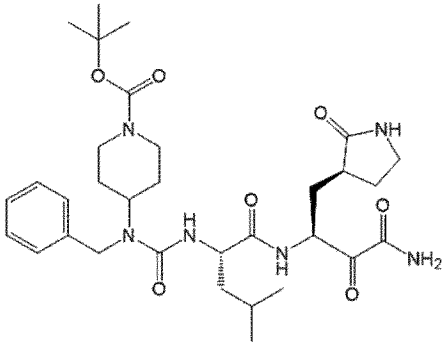
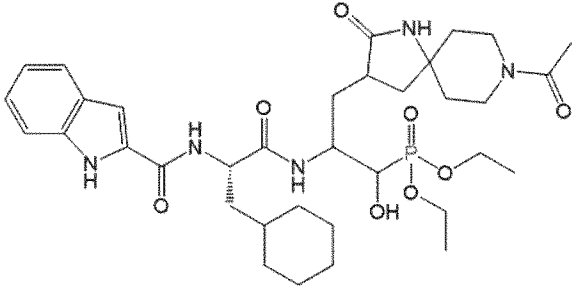
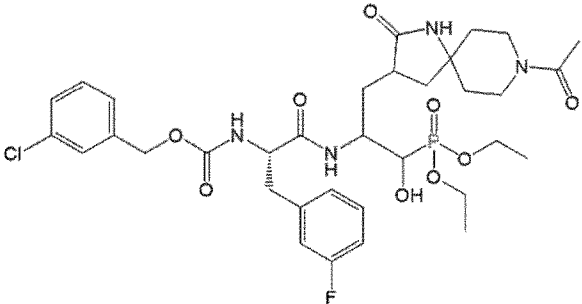
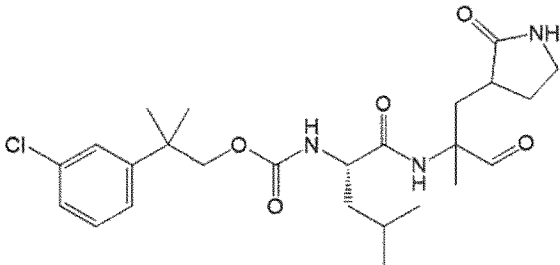
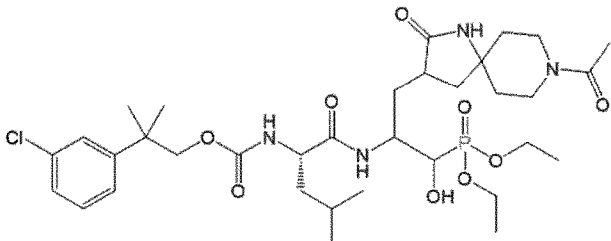
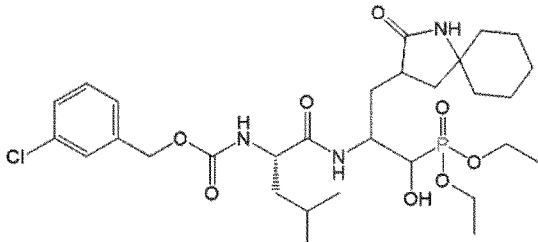
C54	
C55	
C56	
C57	
C58	
C59	

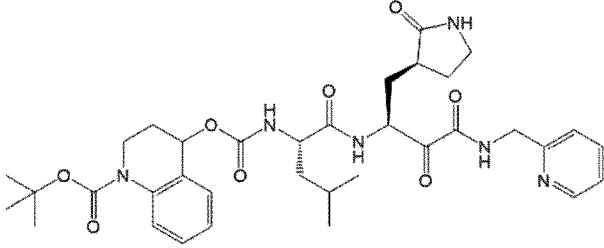
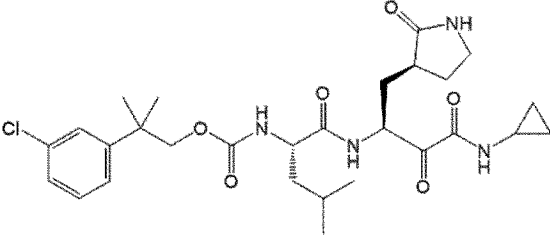
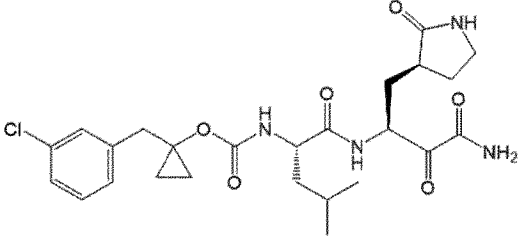
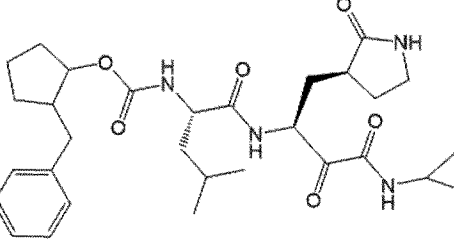
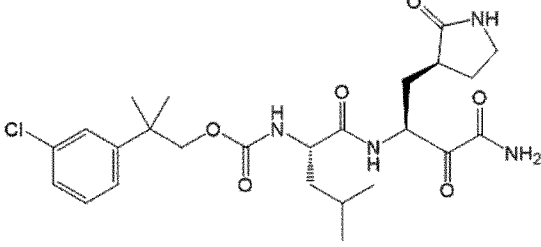
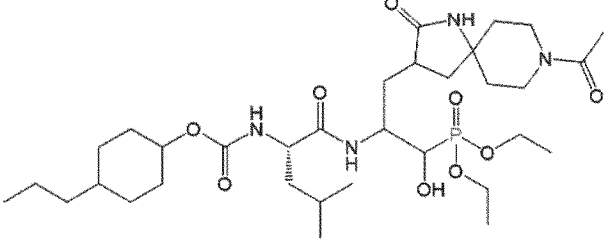
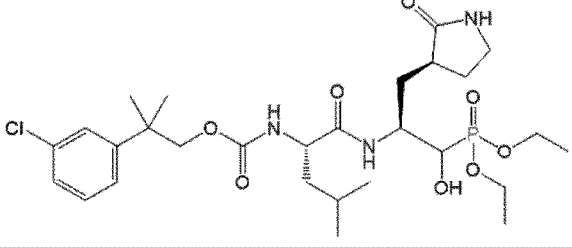
C60	
C61	
C62	
C63	
C64	
C65	

C66	
C67	
C68	
C69	
C70	
C71	
C72	

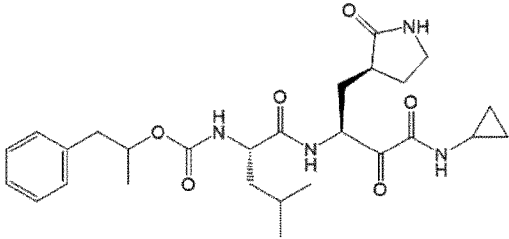
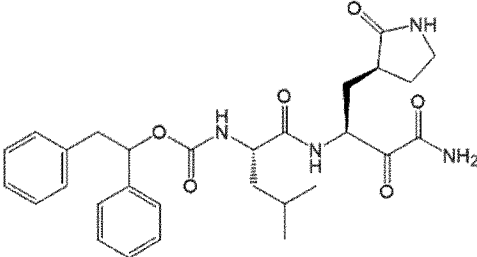
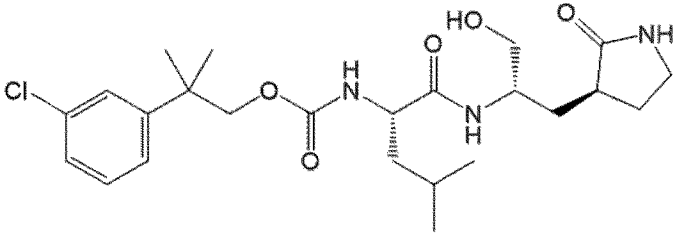
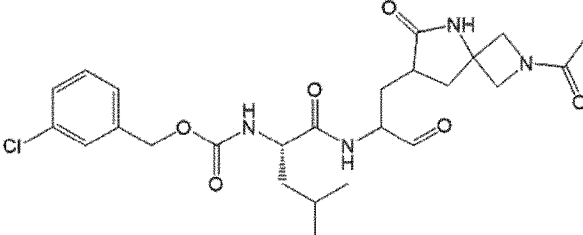
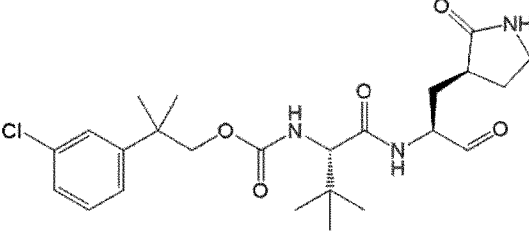
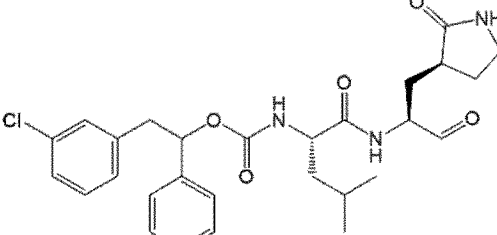
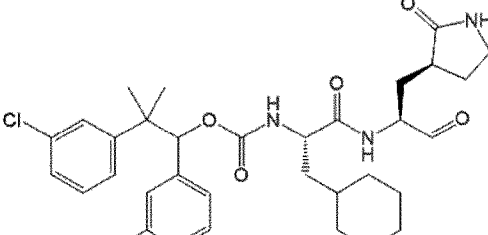
C73	
C74	
C75	
C76	
C77	
C78	
C79	

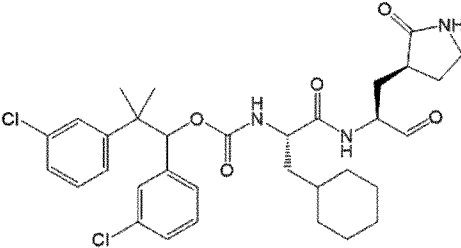
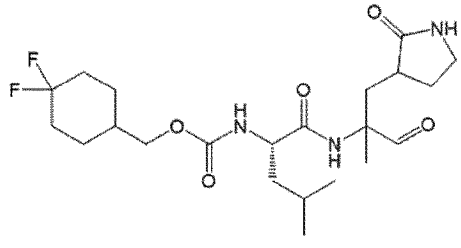
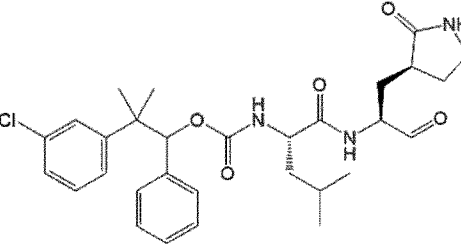
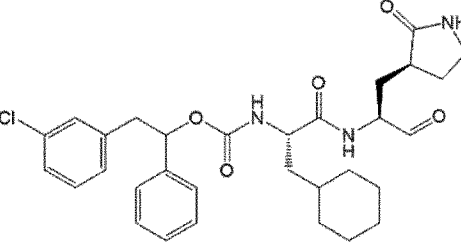
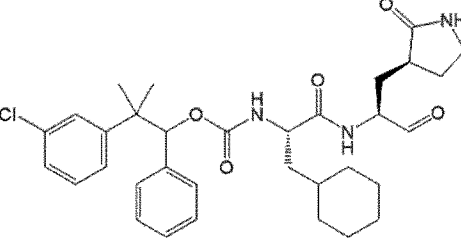
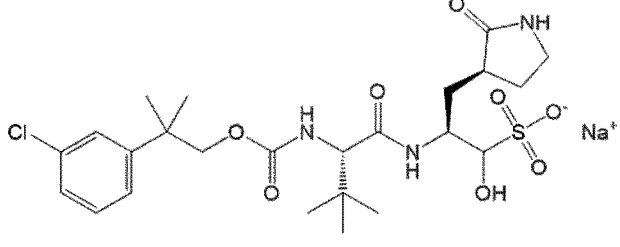
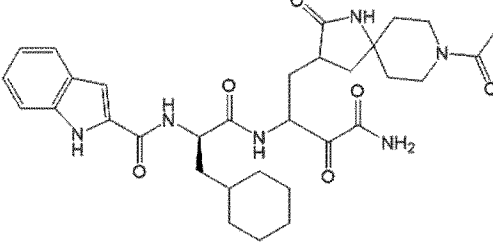


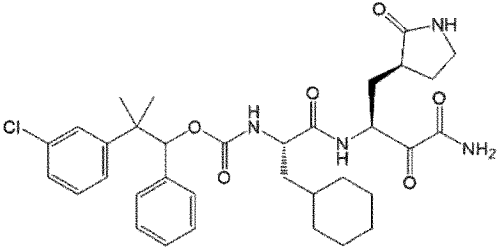
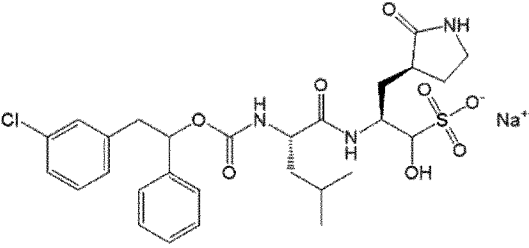
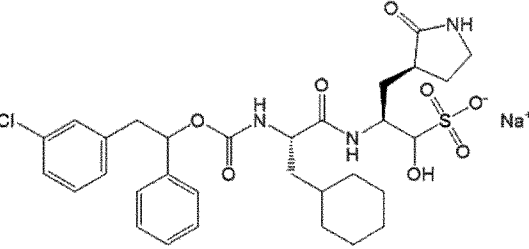
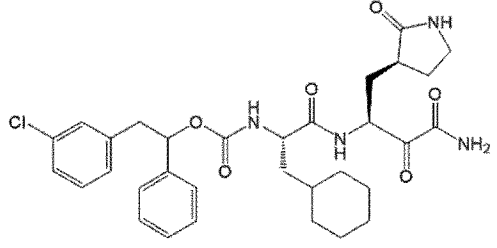
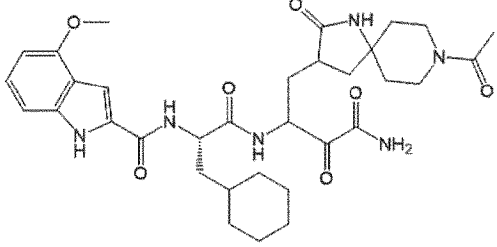
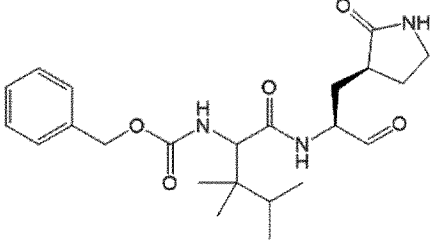
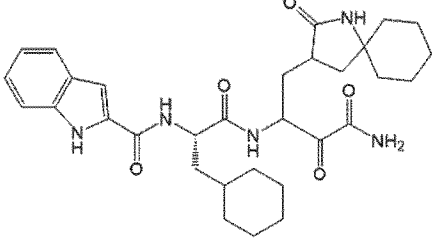
C80	 <p>Chemical structure of C80: A complex molecule featuring a central amide backbone. The backbone is substituted with a tert-butyl ester group, a benzyl group, a dimethylamino group, and a side chain containing a proline ring and a primary amide group.</p>
C81	 <p>Chemical structure of C81: A complex molecule featuring a central amide backbone. The backbone is substituted with an indole ring, a cyclohexane ring, a diethyl phosphonate group, and a side chain containing a proline ring and an acetamide group.</p>
C82	 <p>Chemical structure of C82: A complex molecule featuring a central amide backbone. The backbone is substituted with a 4-chlorobenzyl ester group, a 4-fluorophenyl group, a diethyl phosphonate group, and a side chain containing a proline ring and an acetamide group.</p>
C83	 <p>Chemical structure of C83: A complex molecule featuring a central amide backbone. The backbone is substituted with a 4-chlorobenzyl ester group, a dimethylamino group, and a side chain containing a proline ring and an aldehyde group.</p>
C84	 <p>Chemical structure of C84: A complex molecule featuring a central amide backbone. The backbone is substituted with a 4-chlorobenzyl ester group, a dimethylamino group, a diethyl phosphonate group, and a side chain containing a proline ring and an acetamide group.</p>
C85	 <p>Chemical structure of C85: A complex molecule featuring a central amide backbone. The backbone is substituted with a 4-chlorobenzyl ester group, a dimethylamino group, a diethyl phosphonate group, and a side chain containing a proline ring and a cyclohexane ring.</p>

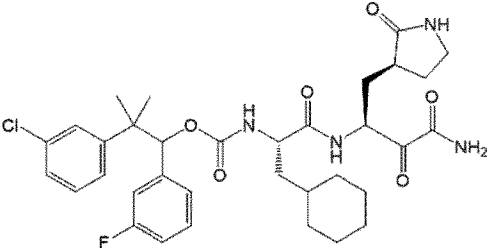
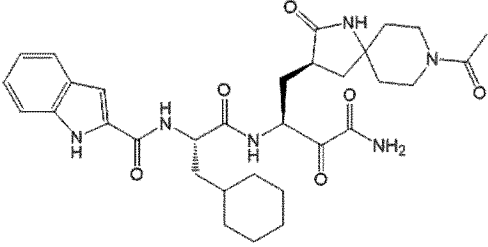
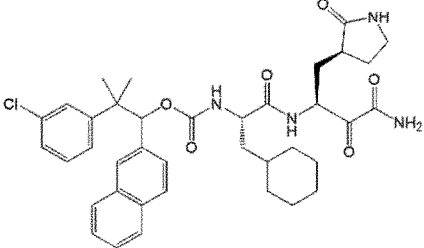
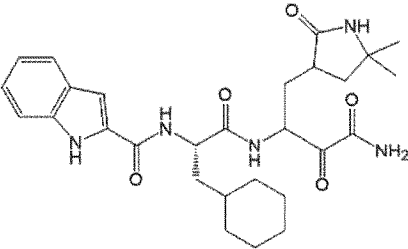
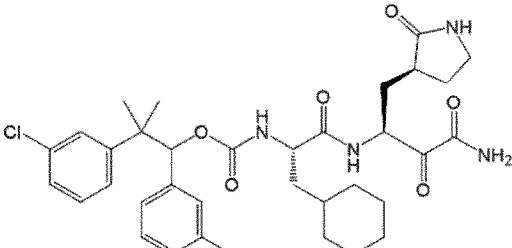
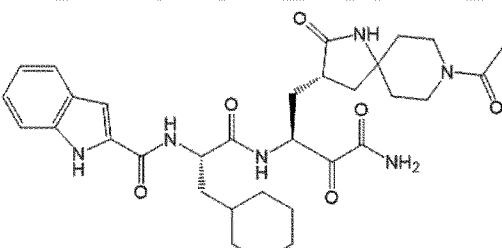
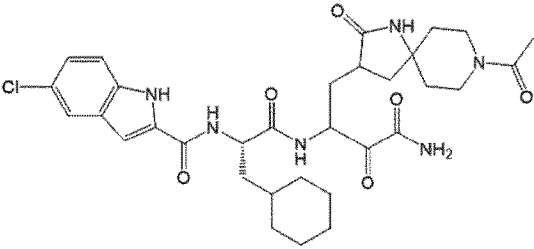
C86	
C87	
C88	
C89	
C90	
C91	
C92	

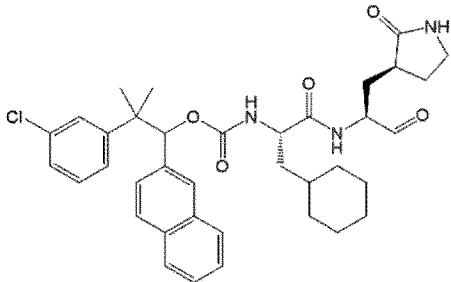
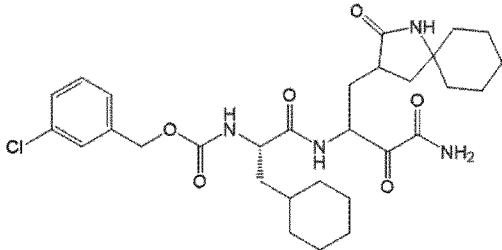
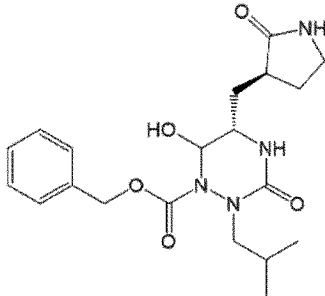
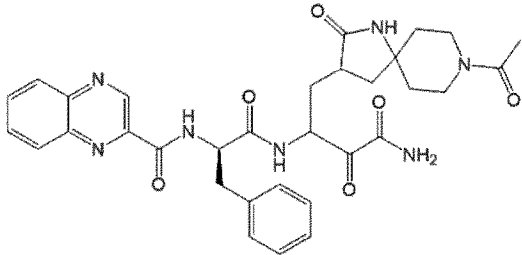
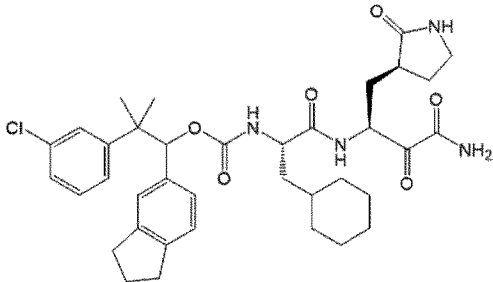
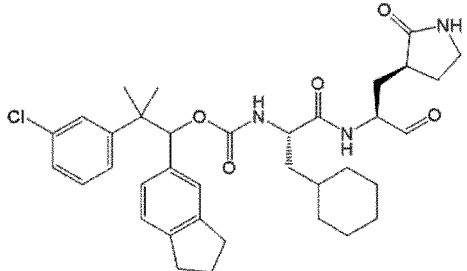
C93	
C94	
C95	
C96	
C97	
C98	

C99	
C100	
C101	
C102	
C103	
C104	
C105	

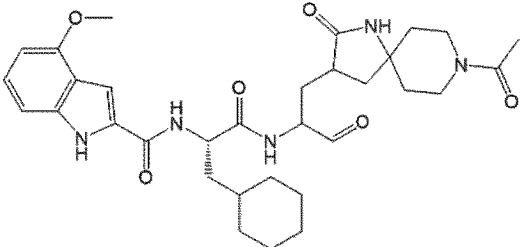
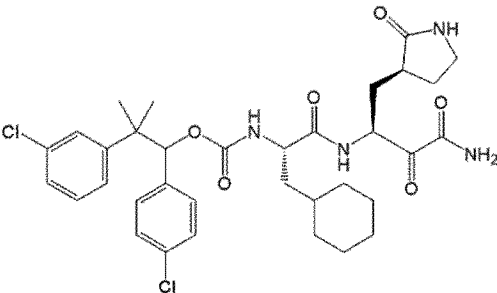
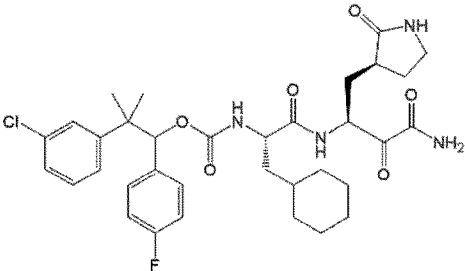
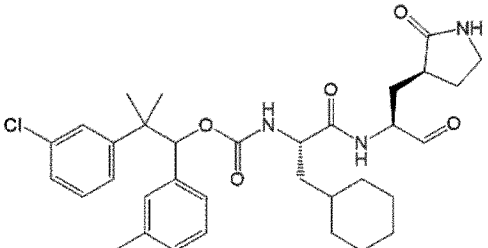
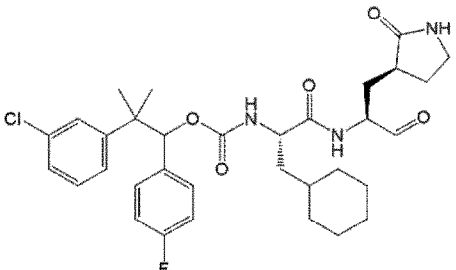
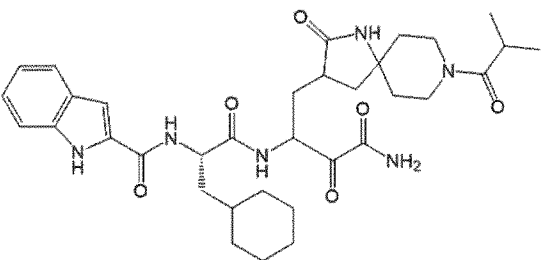
C106	
C107	
C108	
C109	
C110	
C111	
C112	

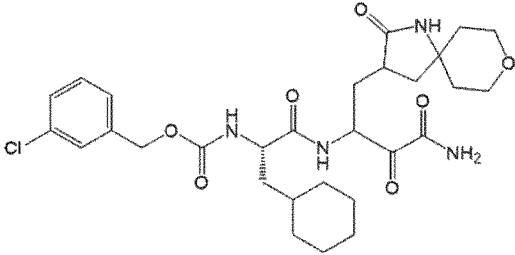
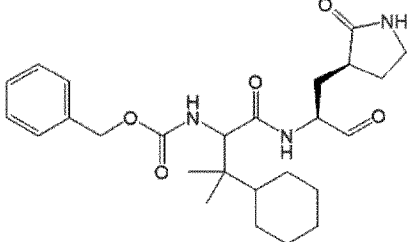
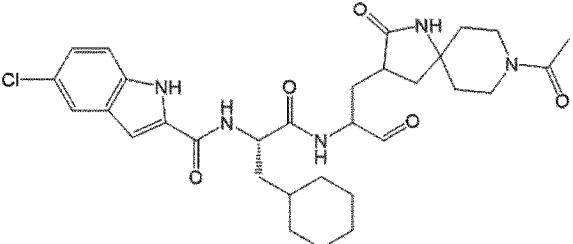
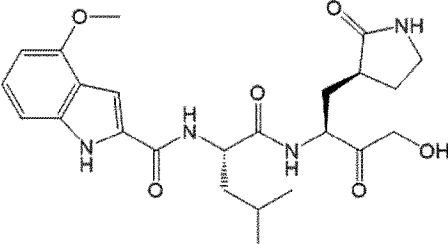
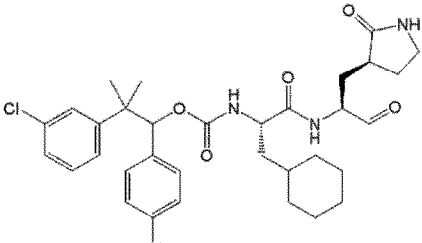
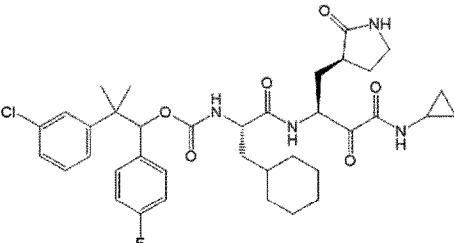
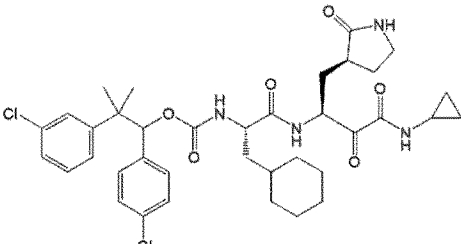
C113	
C114	
C115	
C116	
C117	
C118	
C119	

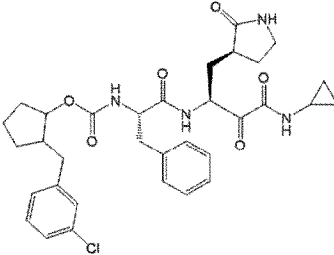
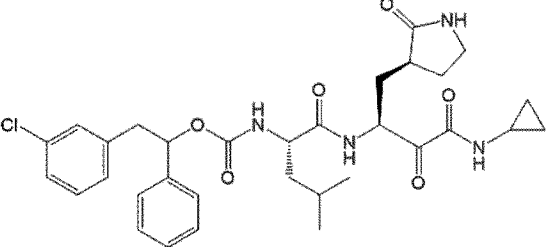
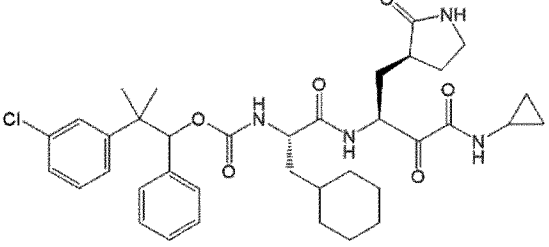
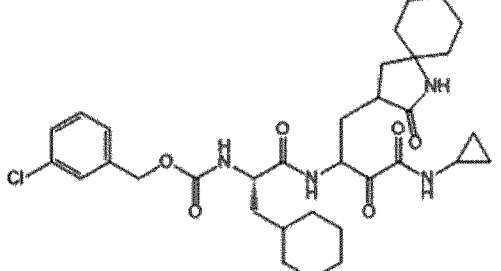
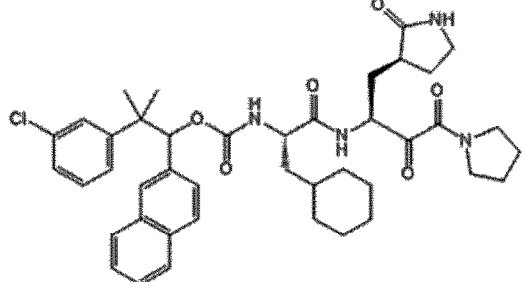
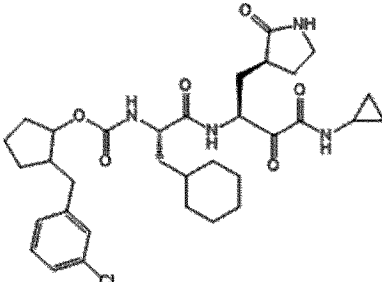
C120	
C121	
C122	
C123	
C124	
C125	
C126	

C127	 <p>Chemical structure of C127: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl ring, a quaternary carbon with a methyl group, a naphthalene ring system, a cyclohexane ring, and a 5-membered imidazole ring.</p>
C128	 <p>Chemical structure of C128: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl ring, a cyclohexane ring, and a 5-membered imidazole ring.</p>
C129	 <p>Chemical structure of C129: A complex molecule featuring a benzyl group, a hydroxyl group, a cyclohexane ring, and a 5-membered imidazole ring.</p>
C130	 <p>Chemical structure of C130: A complex molecule featuring a quinoline ring system, a cyclohexane ring, and a 5-membered imidazole ring.</p>
C131	 <p>Chemical structure of C131: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl ring, a quaternary carbon with a methyl group, a naphthalene ring system, a cyclohexane ring, and a 5-membered imidazole ring.</p>
C132	 <p>Chemical structure of C132: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl ring, a quaternary carbon with a methyl group, a naphthalene ring system, a cyclohexane ring, and a 5-membered imidazole ring.</p>

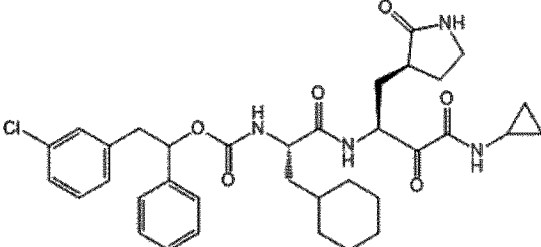
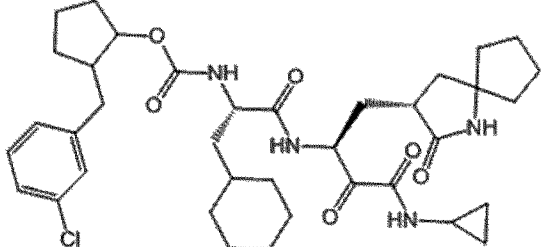
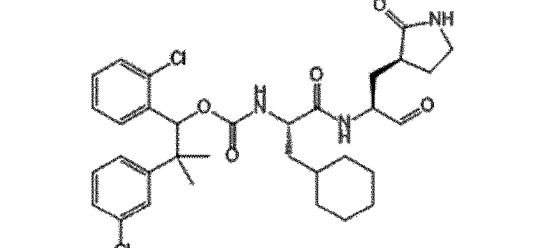
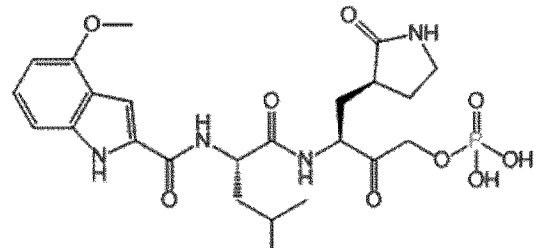
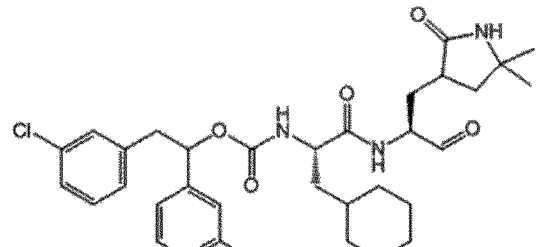
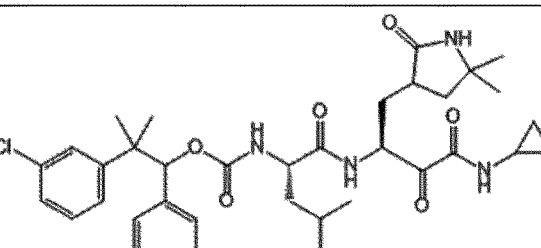


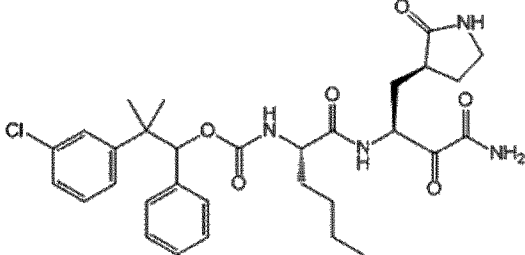
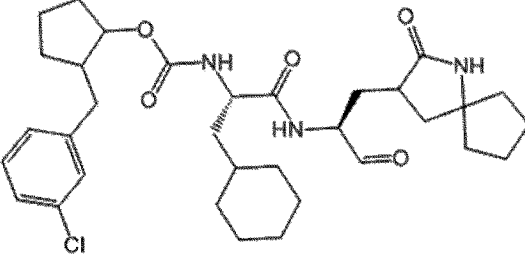
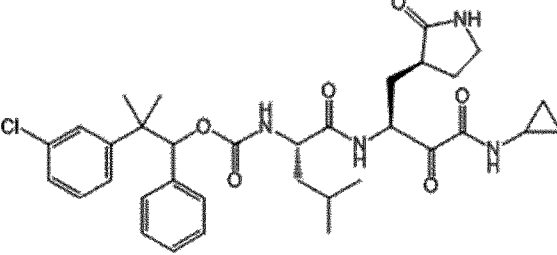
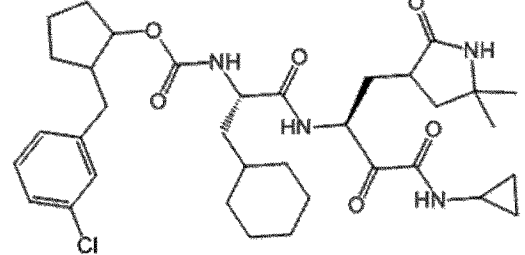
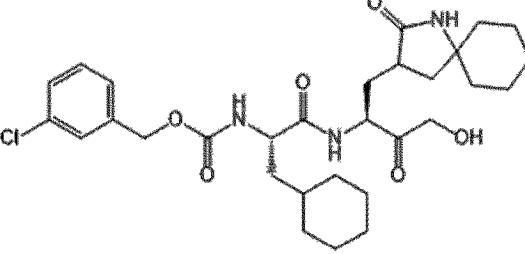
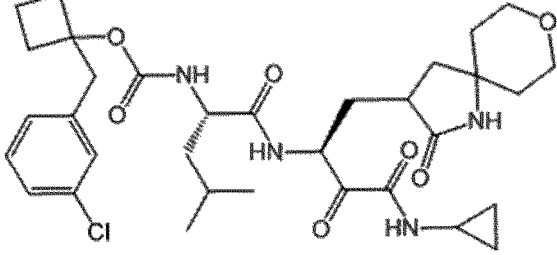
C133	 <p>Chemical structure of C133: A complex molecule featuring a 5-methoxy-1H-indole-3-carboxamide group linked via an amide bond to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further connected to a chain containing a secondary amide, a primary amide, and a cyclic urea moiety.</p>
C134	 <p>Chemical structure of C134: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl ring substituted with a tert-butyl group, linked via an ester bond to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further connected to a chain containing a secondary amide, a primary amide, and a cyclic urea moiety.</p>
C135	 <p>Chemical structure of C135: A complex molecule featuring a 4-fluorophenyl ring substituted with a tert-butyl group, linked via an ester bond to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further connected to a chain containing a secondary amide, a primary amide, and a cyclic urea moiety.</p>
C136	 <p>Chemical structure of C136: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl ring substituted with a tert-butyl group, linked via an ester bond to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further connected to a chain containing a secondary amide, a primary amide, and a cyclic urea moiety.</p>
C137	 <p>Chemical structure of C137: A complex molecule featuring a 4-fluorophenyl ring substituted with a tert-butyl group, linked via an ester bond to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further connected to a chain containing a secondary amide, a primary amide, and a cyclic urea moiety.</p>
C138	 <p>Chemical structure of C138: A complex molecule featuring a 1H-indole-3-carboxamide group linked via an amide bond to a cyclohexane ring. This cyclohexane ring is further connected to a chain containing a secondary amide, a primary amide, and a cyclic urea moiety.</p>

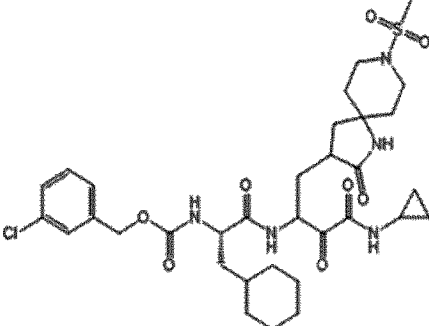
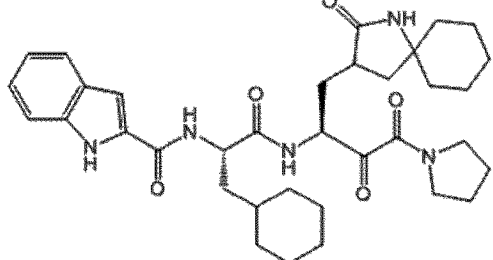
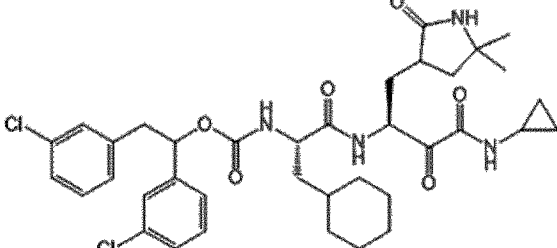
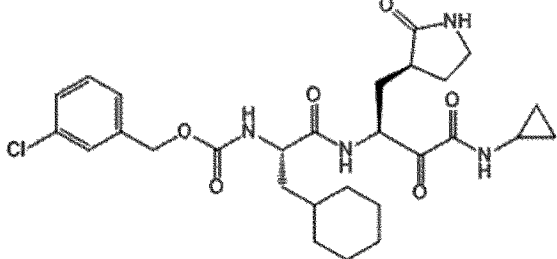
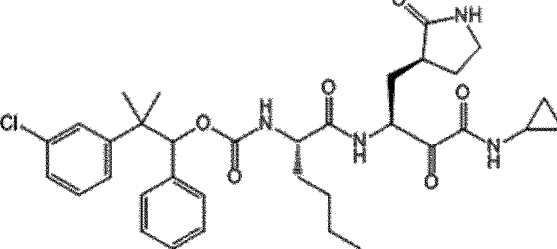
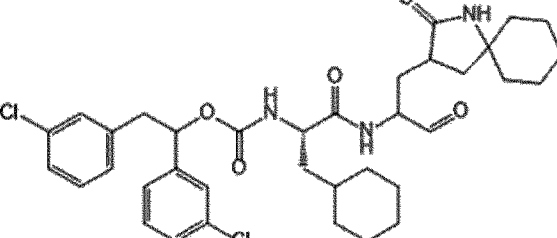
C139	
C140	
C141	
C142	
C143	
C144	
C145	

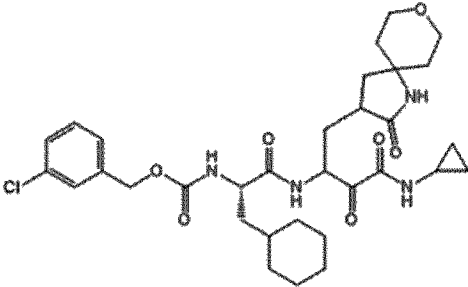
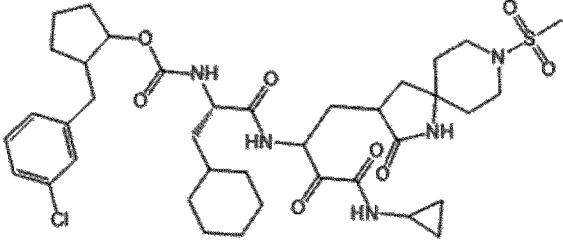
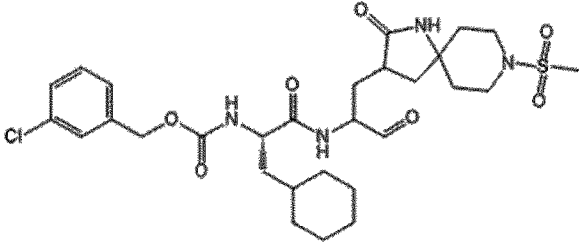
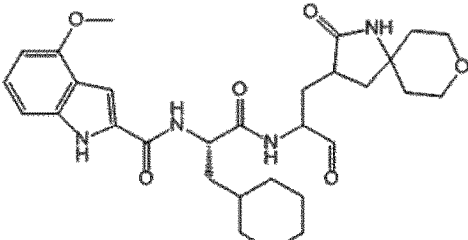
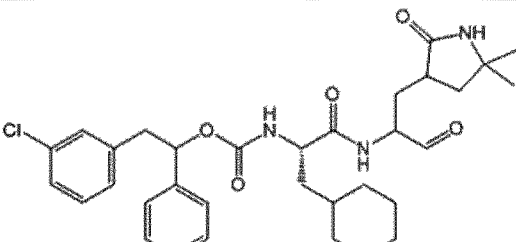
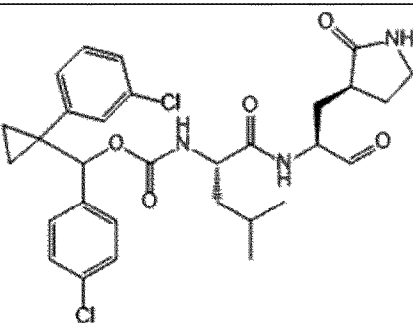
C146	
C147	
C148	
C149	
C150	
C151	



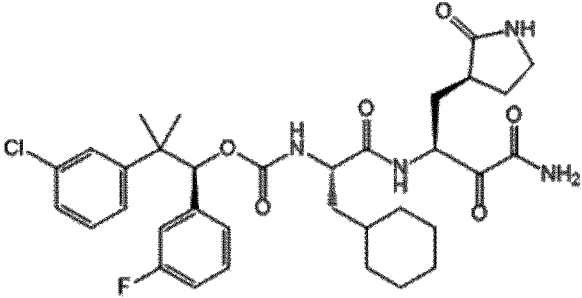
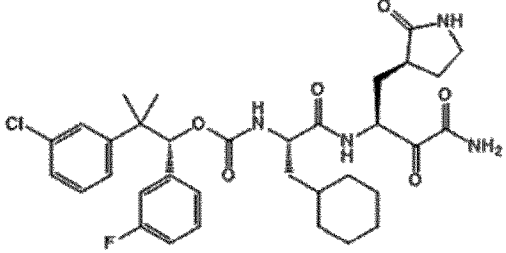
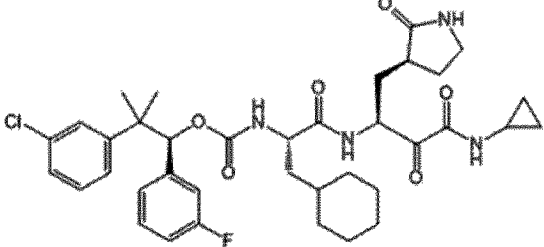
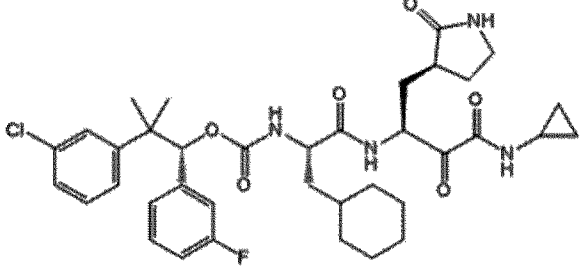
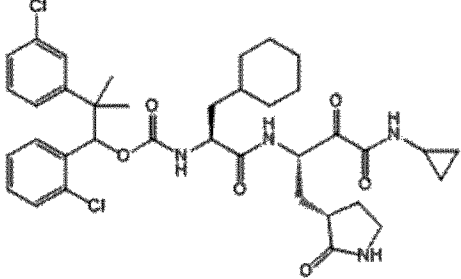
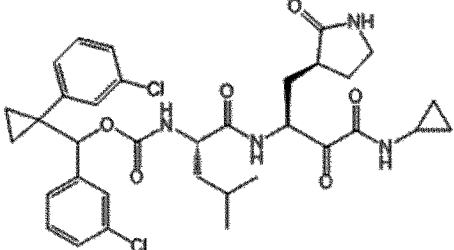
C158	 <p>Chemical structure of C158: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen is further substituted with a carbonyl group and a chain containing a chlorine atom, a phenyl ring, and a carbonyl group. The chain also includes a carbonyl group and a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom.</p>
C159	 <p>Chemical structure of C159: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen is further substituted with a carbonyl group and a chain containing a chlorine atom, a phenyl ring, and a carbonyl group. The chain also includes a carbonyl group and a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom.</p>
C160	 <p>Chemical structure of C160: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen is further substituted with a carbonyl group and a chain containing a chlorine atom, a phenyl ring, and a carbonyl group. The chain also includes a carbonyl group and a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom.</p>
C161	 <p>Chemical structure of C161: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen is further substituted with a carbonyl group and a chain containing a chlorine atom, a phenyl ring, and a carbonyl group. The chain also includes a carbonyl group and a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom.</p>
C162	 <p>Chemical structure of C162: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen is further substituted with a carbonyl group and a chain containing a chlorine atom, a phenyl ring, and a carbonyl group. The chain also includes a carbonyl group and a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom.</p>
C163	 <p>Chemical structure of C163: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen is further substituted with a carbonyl group and a chain containing a chlorine atom, a phenyl ring, and a carbonyl group. The chain also includes a carbonyl group and a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom.</p>

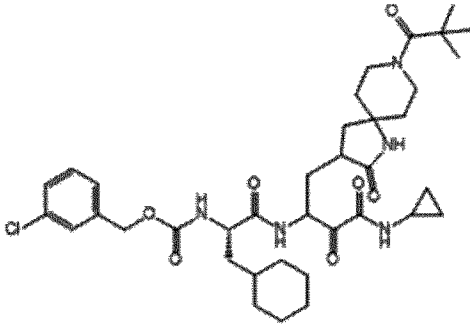
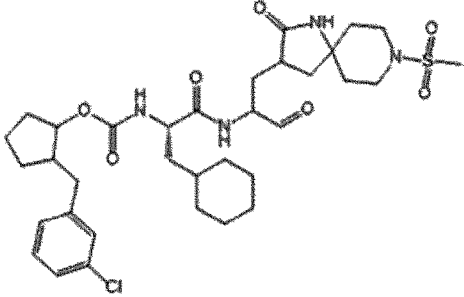
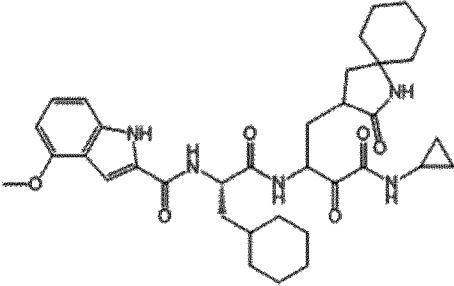
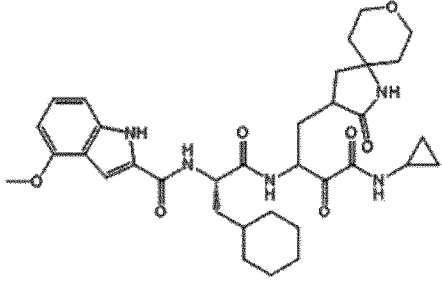
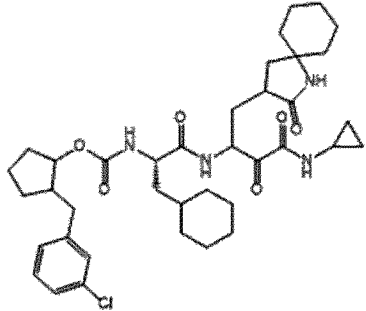
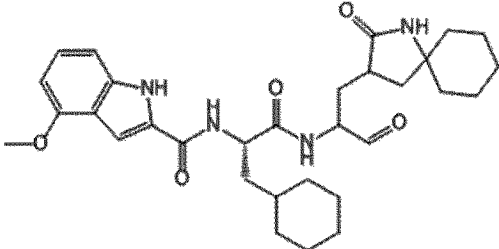
C164	 <p>Chemical structure of C164: A complex molecule featuring a central amide linkage. On the left, a 4-chlorophenyl ring is attached to a quaternary carbon, which is also bonded to a phenyl ring and a tert-butyl group. This quaternary carbon is linked via an ester group to a secondary amide. The secondary amide is further linked to a tertiary amide, which is connected to a chain containing a secondary amide and a primary amide group.</p>
C165	 <p>Chemical structure of C165: A complex molecule featuring a central amide linkage. On the left, a 4-chlorophenyl ring is attached to a cyclopentane ring via a methylene bridge. This cyclopentane ring is linked via an ester group to a secondary amide. The secondary amide is further linked to a tertiary amide, which is connected to a chain containing a secondary amide and a primary amide group.</p>
C166	 <p>Chemical structure of C166: A complex molecule featuring a central amide linkage. On the left, a 4-chlorophenyl ring is attached to a quaternary carbon, which is also bonded to a phenyl ring and a tert-butyl group. This quaternary carbon is linked via an ester group to a secondary amide. The secondary amide is further linked to a tertiary amide, which is connected to a chain containing a secondary amide and a primary amide group.</p>
C167	 <p>Chemical structure of C167: A complex molecule featuring a central amide linkage. On the left, a 4-chlorophenyl ring is attached to a cyclopentane ring via a methylene bridge. This cyclopentane ring is linked via an ester group to a secondary amide. The secondary amide is further linked to a tertiary amide, which is connected to a chain containing a secondary amide and a primary amide group.</p>
C168	 <p>Chemical structure of C168: A complex molecule featuring a central amide linkage. On the left, a 4-chlorophenyl ring is attached to a methylene group, which is linked via an ester group to a secondary amide. The secondary amide is further linked to a tertiary amide, which is connected to a chain containing a secondary amide and a primary amide group.</p>
C169	 <p>Chemical structure of C169: A complex molecule featuring a central amide linkage. On the left, a 4-chlorophenyl ring is attached to a cyclobutane ring via a methylene bridge. This cyclobutane ring is linked via an ester group to a secondary amide. The secondary amide is further linked to a tertiary amide, which is connected to a chain containing a secondary amide and a primary amide group.</p>

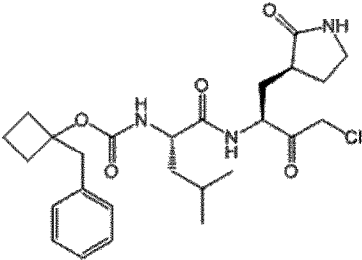
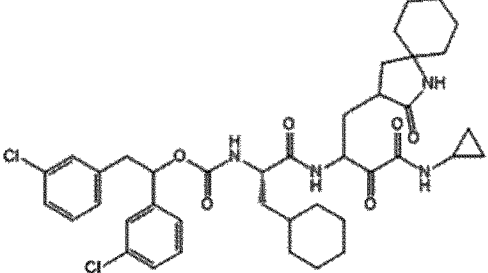
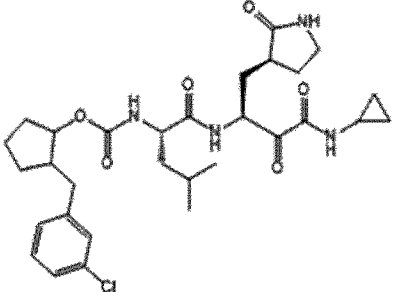
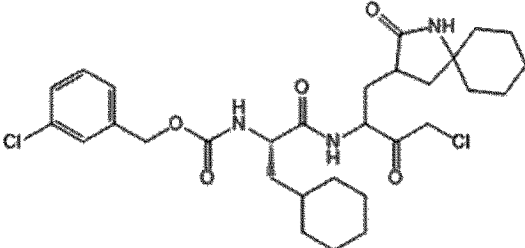
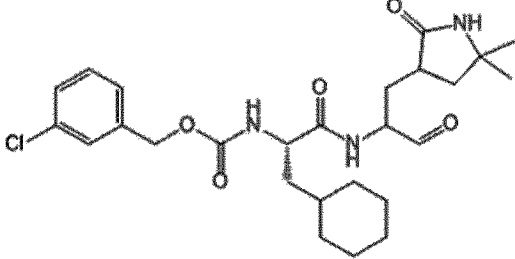
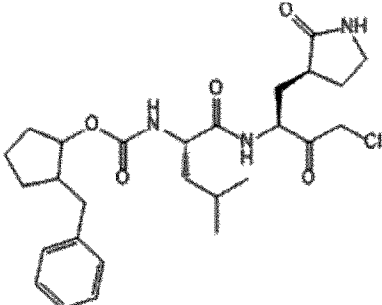
C170	 <p>Chemical structure of C170: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorophenylacetate group, a cyclohexane ring, and a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a cyclopropyl group.</p>
C171	 <p>Chemical structure of C171: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with an indole-3-carboxamide group, a cyclohexane ring, and a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a cyclopropyl group.</p>
C172	 <p>Chemical structure of C172: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorophenylacetate group, a 3-chlorophenyl group, a cyclohexane ring, and a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a cyclopropyl group.</p>
C173	 <p>Chemical structure of C173: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorophenylacetate group, a cyclohexane ring, and a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a cyclopropyl group.</p>
C174	 <p>Chemical structure of C174: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorophenylacetate group, a phenyl group, a propyl group, and a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a cyclopropyl group.</p>
C175	 <p>Chemical structure of C175: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorophenylacetate group, a 3-chlorophenyl group, a cyclohexane ring, and a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a cyclopropyl group.</p>

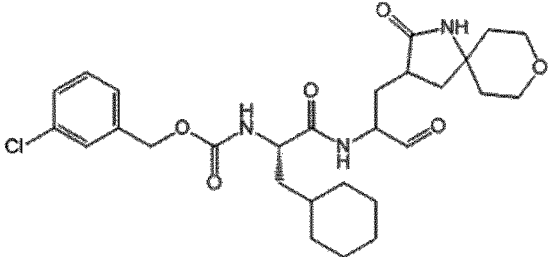
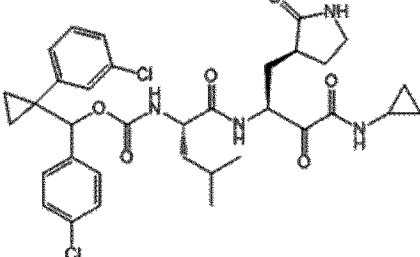
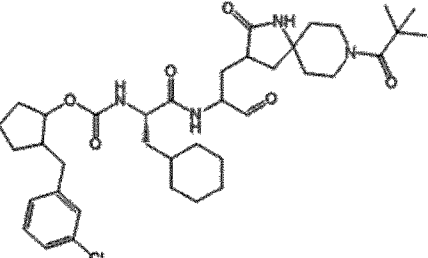
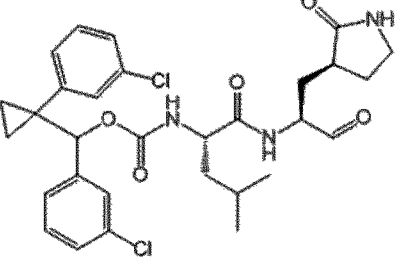
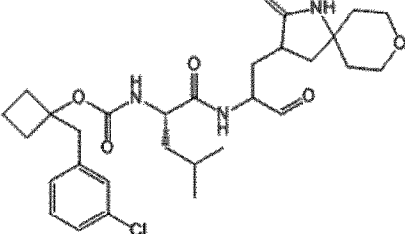
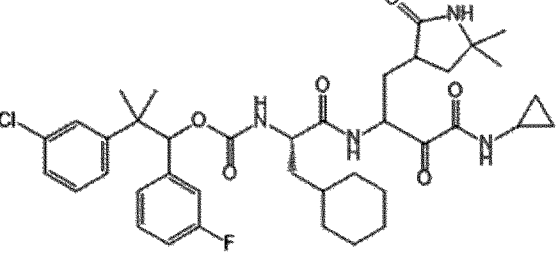
C176	 <p>Chemical structure of C176: A complex molecule featuring a central cyclohexane ring. It is substituted with a 4-chlorobenzyl group, a morpholine ring, a piperidine ring, and a cyclopropyl group. The structure includes multiple amide and carbonyl groups.</p>
C177	 <p>Chemical structure of C177: A complex molecule featuring a central cyclohexane ring. It is substituted with a 4-chlorobenzyl group, a morpholine ring, a piperidine ring, and a cyclopropyl group. The structure includes multiple amide and carbonyl groups.</p>
C178	 <p>Chemical structure of C178: A complex molecule featuring a central cyclohexane ring. It is substituted with a 4-chlorobenzyl group, a morpholine ring, a piperidine ring, and a cyclopropyl group. The structure includes multiple amide and carbonyl groups.</p>
C179	 <p>Chemical structure of C179: A complex molecule featuring a central cyclohexane ring. It is substituted with a morpholine ring, a piperidine ring, and a cyclopropyl group. The structure includes multiple amide and carbonyl groups.</p>
C180	 <p>Chemical structure of C180: A complex molecule featuring a central cyclohexane ring. It is substituted with a 4-chlorobenzyl group, a morpholine ring, a piperidine ring, and a cyclopropyl group. The structure includes multiple amide and carbonyl groups.</p>
C181	 <p>Chemical structure of C181: A complex molecule featuring a central cyclohexane ring. It is substituted with a morpholine ring, a piperidine ring, and a cyclopropyl group. The structure includes multiple amide and carbonyl groups.</p>

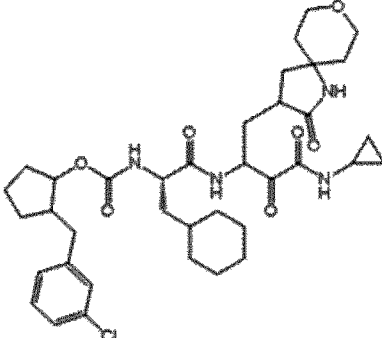
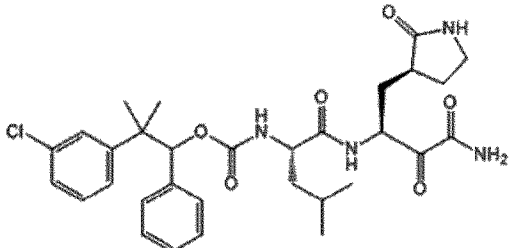
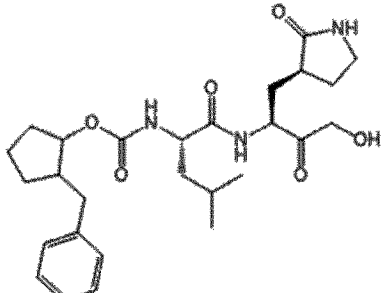
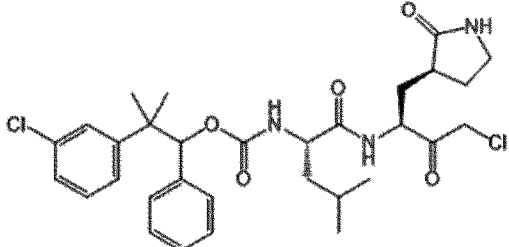
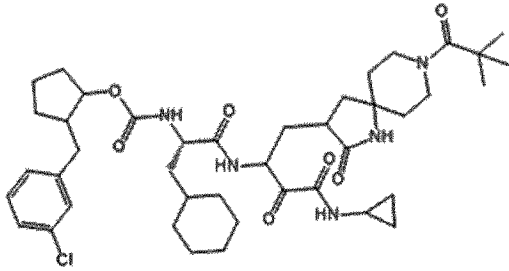
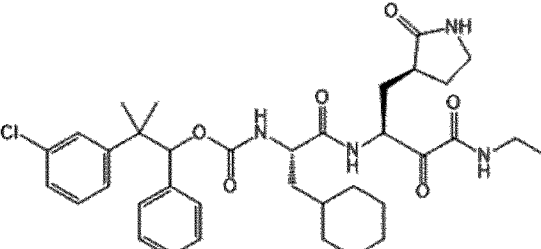


C182	
C183	
C184	
C185	
C186	
C187	

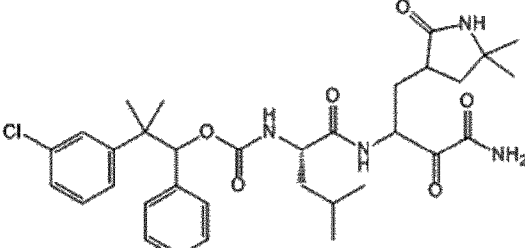
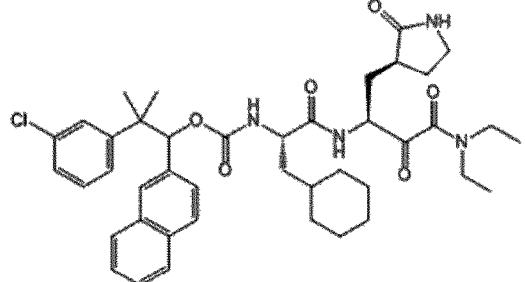
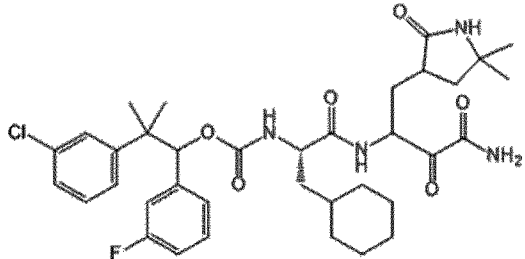
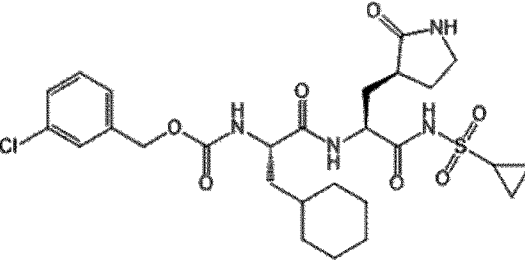
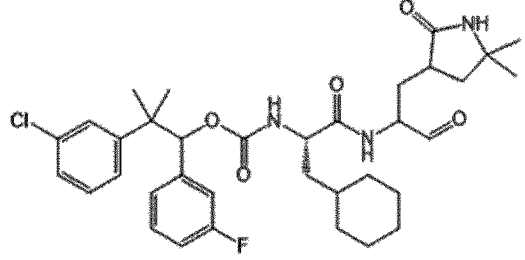
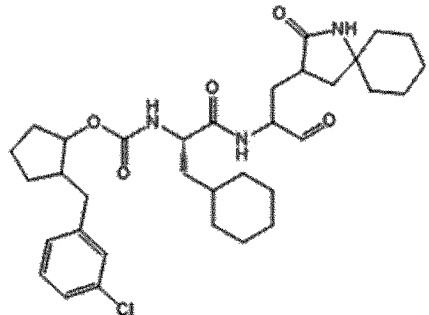
C188	 <p>Chemical structure of C188: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorobenzyl group, a tert-butyl piperazine ring, a cyclopropyl group, and a cyclohexane ring.</p>
C189	 <p>Chemical structure of C189: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopentane ring, a 4-chlorophenyl group, a cyclohexane ring, and a sulfonamide group.</p>
C190	 <p>Chemical structure of C190: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 5-methoxy-1H-indole-3-carboxamide group, a cyclohexane ring, and a cyclopropyl group.</p>
C191	 <p>Chemical structure of C191: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 5-methoxy-1H-indole-3-carboxamide group, a cyclohexane ring, and a morpholine ring.</p>
C192	 <p>Chemical structure of C192: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopentane ring, a 4-chlorophenyl group, a cyclohexane ring, and a cyclopropyl group.</p>
C193	 <p>Chemical structure of C193: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 5-methoxy-1H-indole-3-carboxamide group, a cyclohexane ring, and a cyclopropyl group.</p>

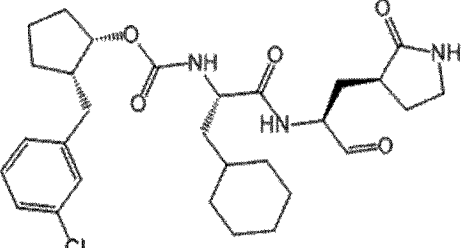
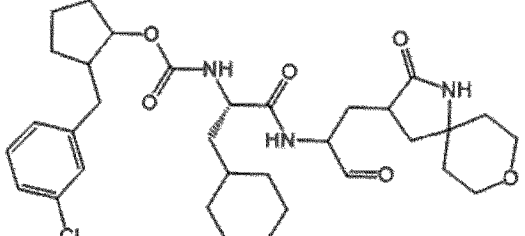
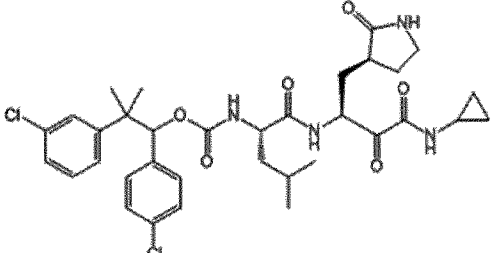
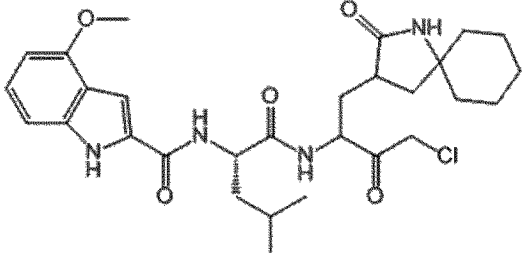
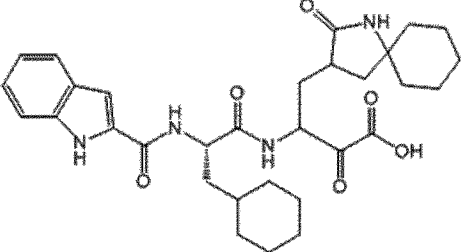
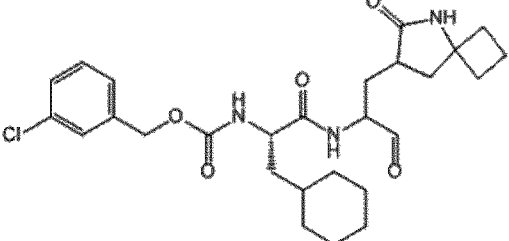
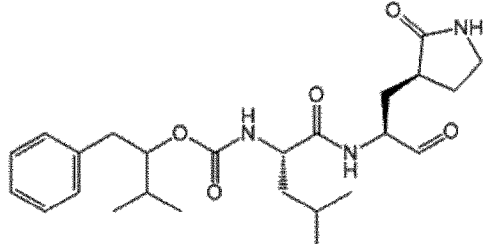
C194	 <p>Chemical structure of C194: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a chlorine atom. This ring is connected via a methylene group to a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a chain containing a methyl group, another carbonyl group, and a nitrogen atom. This second nitrogen is connected to a methylene group, which is in turn connected to a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom. A chlorine atom is attached to the chain at the end.</p>
C195	 <p>Chemical structure of C195: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a chlorine atom and a methylene group. This ring is connected via a methylene group to a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a chain containing a methyl group, another carbonyl group, and a nitrogen atom. This second nitrogen is connected to a methylene group, which is in turn connected to a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom. A chlorine atom is attached to the chain at the end.</p>
C196	 <p>Chemical structure of C196: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a chlorine atom and a methylene group. This ring is connected via a methylene group to a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a chain containing a methyl group, another carbonyl group, and a nitrogen atom. This second nitrogen is connected to a methylene group, which is in turn connected to a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom. A chlorine atom is attached to the chain at the end.</p>
C197	 <p>Chemical structure of C197: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a chlorine atom and a methylene group. This ring is connected via a methylene group to a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a chain containing a methyl group, another carbonyl group, and a nitrogen atom. This second nitrogen is connected to a methylene group, which is in turn connected to a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom. A chlorine atom is attached to the chain at the end.</p>
C198	 <p>Chemical structure of C198: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a chlorine atom and a methylene group. This ring is connected via a methylene group to a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a chain containing a methyl group, another carbonyl group, and a nitrogen atom. This second nitrogen is connected to a methylene group, which is in turn connected to a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom. A chlorine atom is attached to the chain at the end.</p>
C199	 <p>Chemical structure of C199: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a chlorine atom and a methylene group. This ring is connected via a methylene group to a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a chain containing a methyl group, another carbonyl group, and a nitrogen atom. This second nitrogen is connected to a methylene group, which is in turn connected to a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom. A chlorine atom is attached to the chain at the end.</p>

C200	
C201	
C202	
C203	
C204	
C205	

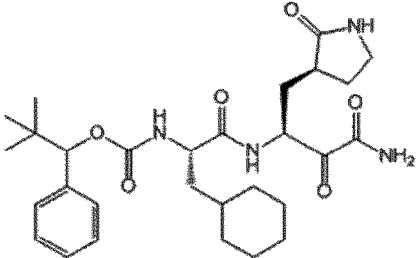
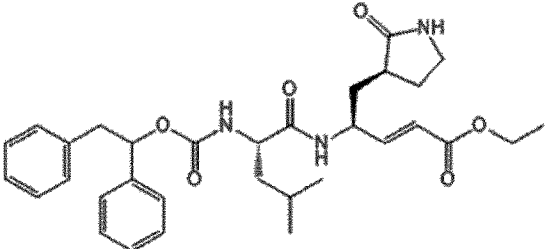
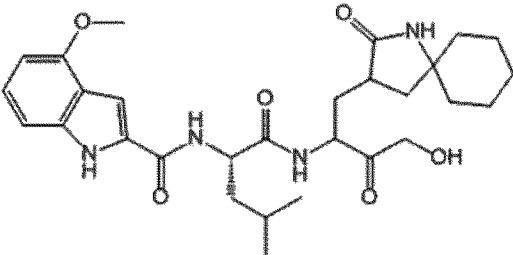
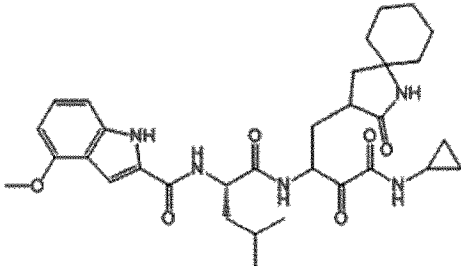
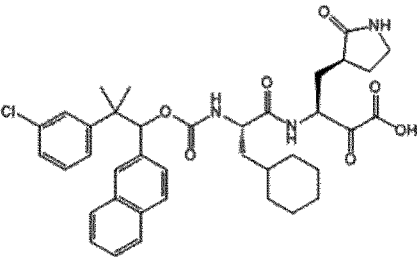
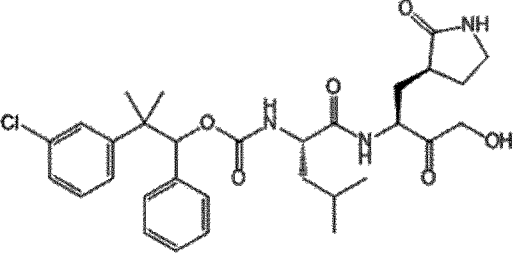
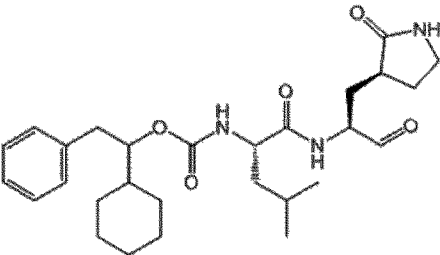
C206	 <p>Chemical structure of C206: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopentane ring via an ester linkage, a 4-chlorophenyl group, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a cyclopropane ring and a morpholine ring.</p>
C207	 <p>Chemical structure of C207: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorophenyl group, a phenyl ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a primary amide group and a pyrrolidine ring.</p>
C208	 <p>Chemical structure of C208: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopentane ring via an ester linkage, a phenyl ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a secondary amide group and a pyrrolidine ring.</p>
C209	 <p>Chemical structure of C209: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorophenyl group, a phenyl ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a secondary amide group and a pyrrolidine ring.</p>
C210	 <p>Chemical structure of C210: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a cyclopentane ring via an ester linkage, a 4-chlorophenyl group, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a cyclopropane ring, a secondary amide group, and a morpholine ring.</p>
C211	 <p>Chemical structure of C211: A complex molecule featuring a central piperidine ring. It is substituted with a 4-chlorophenyl group, a phenyl ring, and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a secondary amide group and a pyrrolidine ring.</p>

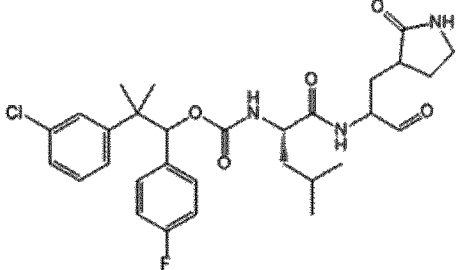
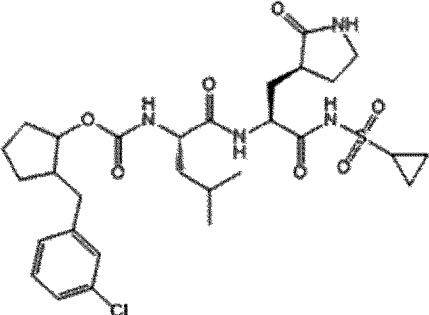
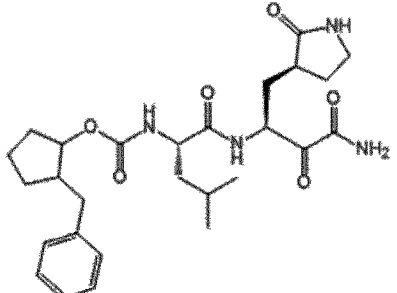
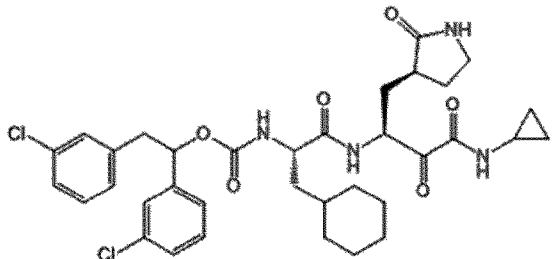
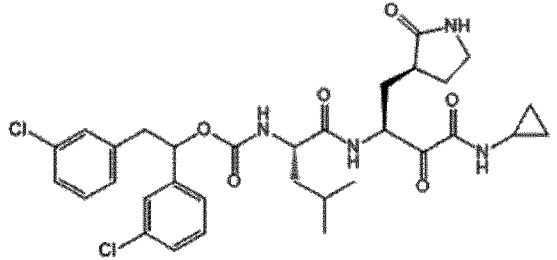
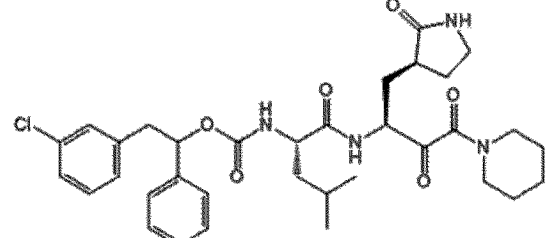
C212	
C213	
C214	
C215	
C216	
C217	

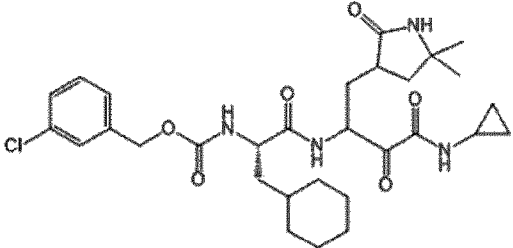
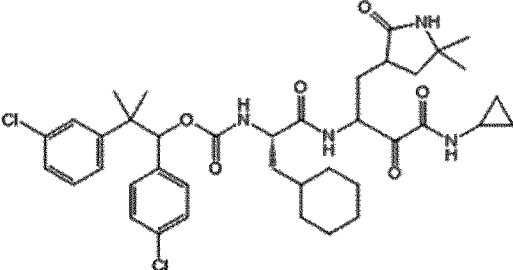
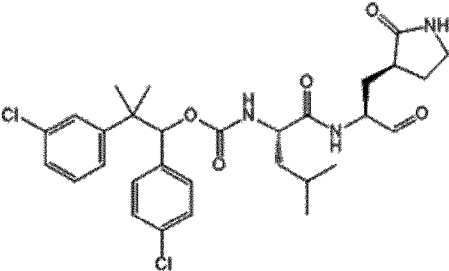
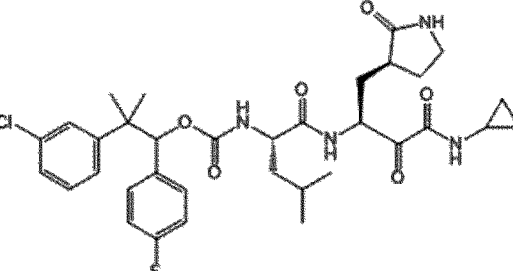
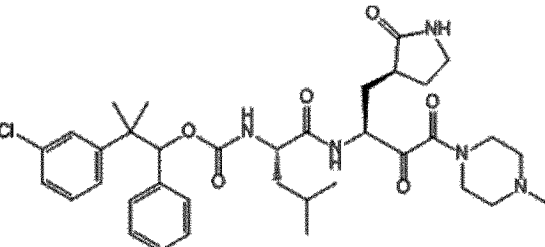
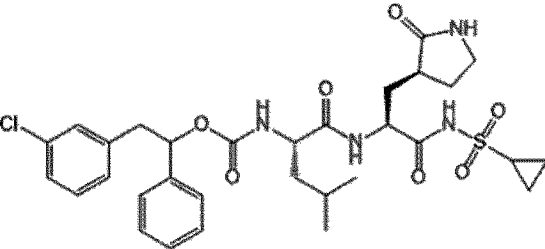
C218	
C219	
C220	
C221	
C222	
C223	

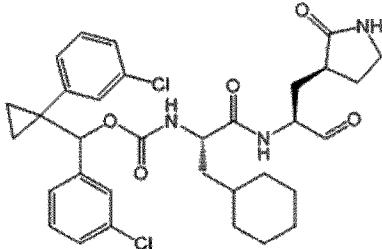
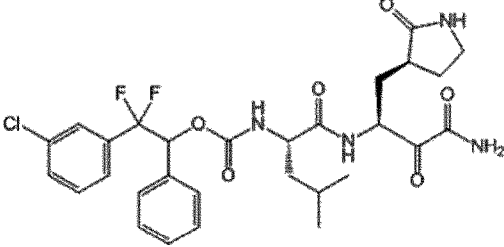
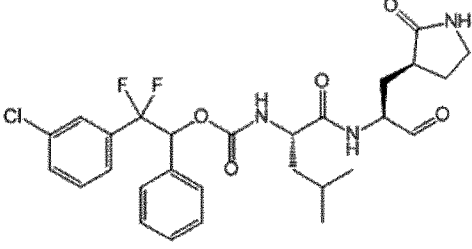
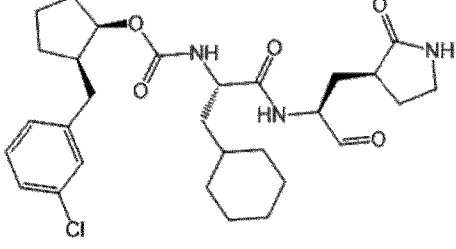
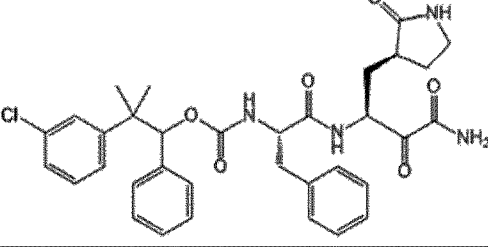
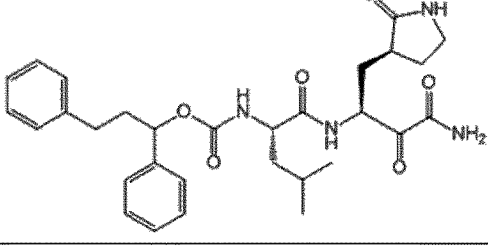
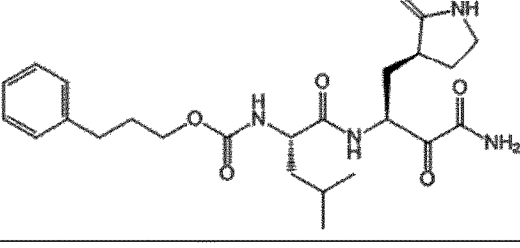
C224	
C225	
C226	
C227	
C228	
C229	
C230	



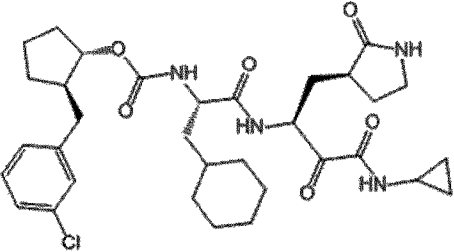
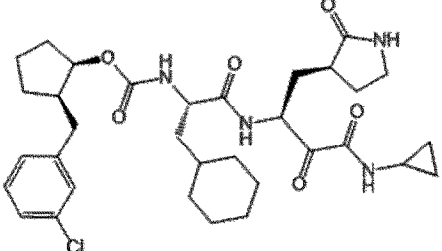
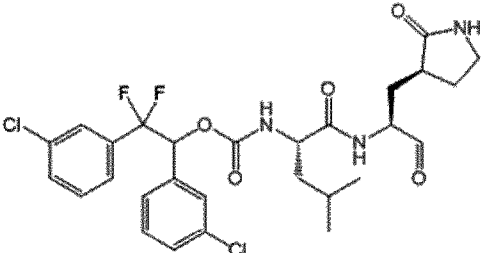
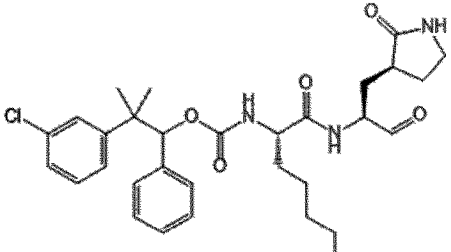
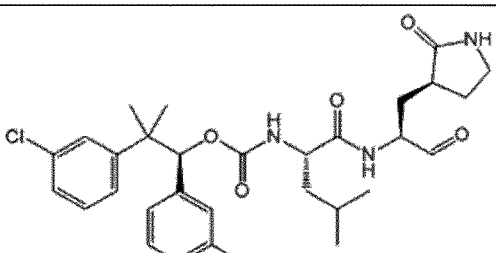
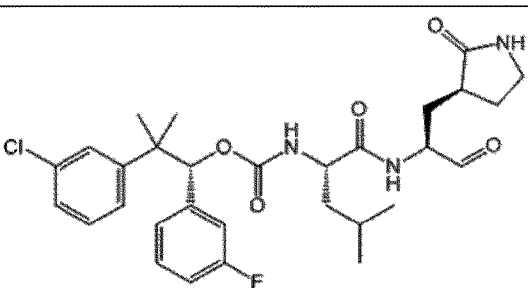
C231	
C232	
C233	
C234	
C235	
C236	
C237	

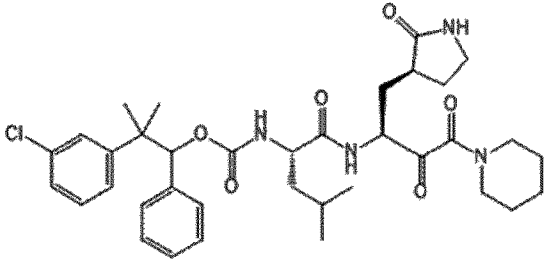
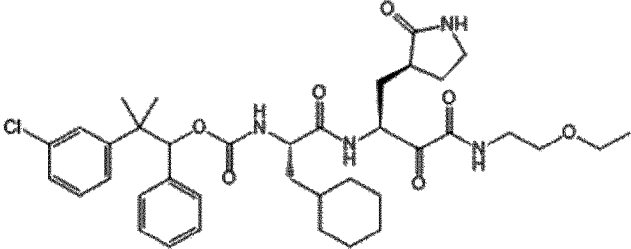
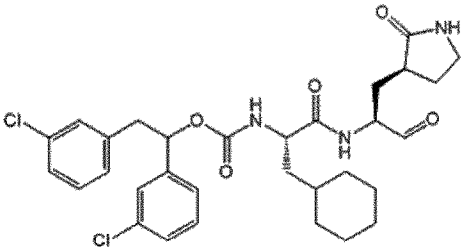
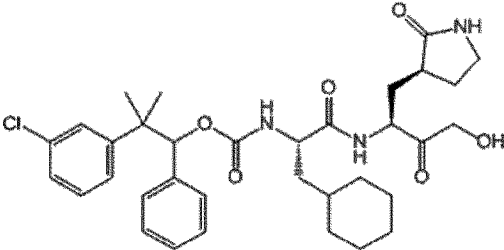
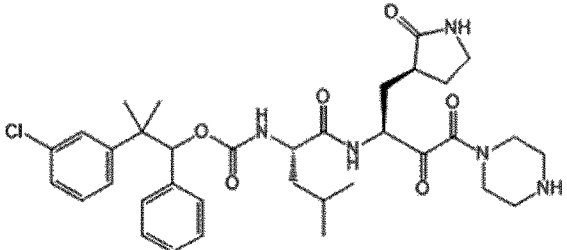
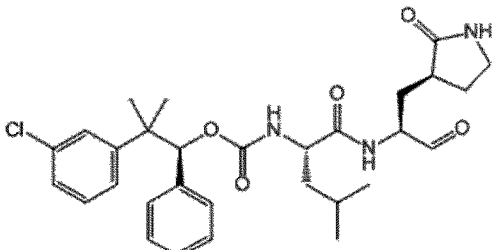
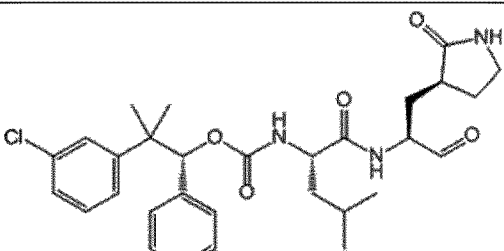
C238	 <p>Chemical structure of C238: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-chlorophenyl group and a tert-butyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group. The piperazine ring is further substituted with a methyl group and a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a 5-membered imidazolidinone ring.</p>
C239	 <p>Chemical structure of C239: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-chlorophenyl group and a cyclopentane ring. The other nitrogen is substituted with a methyl group. The piperazine ring is further substituted with a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a 5-membered imidazolidinone ring.</p>
C240	 <p>Chemical structure of C240: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-chlorophenyl group and a cyclopentane ring. The other nitrogen is substituted with a methyl group. The piperazine ring is further substituted with a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a 5-membered imidazolidinone ring.</p>
C241	 <p>Chemical structure of C241: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-chlorophenyl group and a 3-chlorophenyl group. The other nitrogen is substituted with a cyclohexane ring. The piperazine ring is further substituted with a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a 5-membered imidazolidinone ring.</p>
C242	 <p>Chemical structure of C242: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-chlorophenyl group and a 3-chlorophenyl group. The other nitrogen is substituted with a methyl group. The piperazine ring is further substituted with a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a 5-membered imidazolidinone ring.</p>
C243	 <p>Chemical structure of C243: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-chlorophenyl group and a phenyl group. The other nitrogen is substituted with a methyl group. The piperazine ring is further substituted with a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a 5-membered imidazolidinone ring.</p>

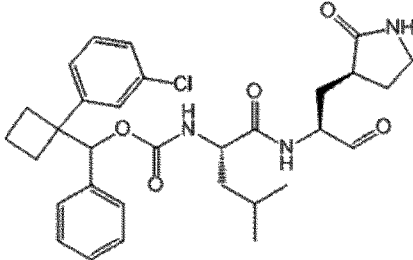
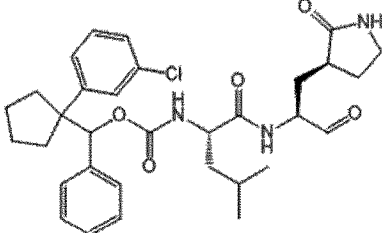
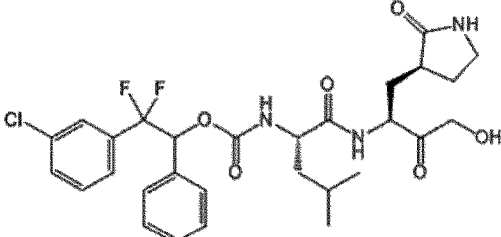
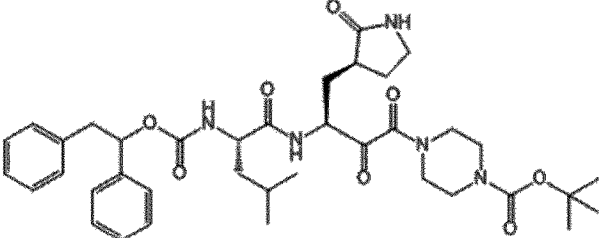
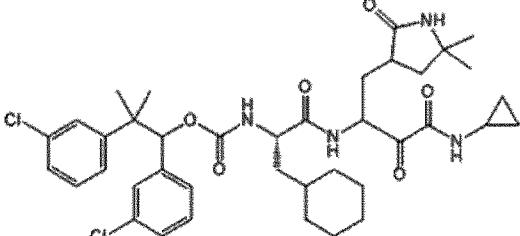
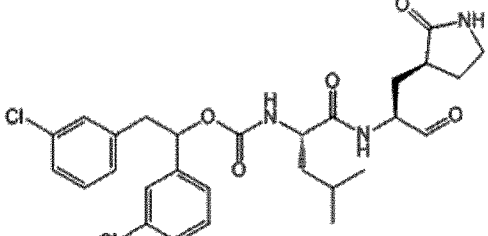
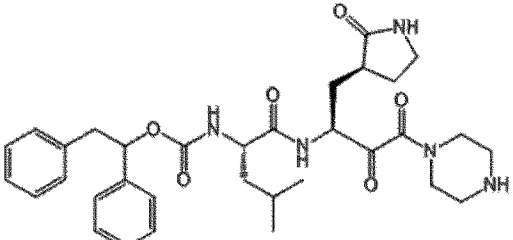
C244	
C245	
C246	
C247	
C248	
C249	

C250	
C251	
C252	
C253	
C254	
C255	
C256	

C257	
C258	
C259	
C260	
C261	
C262	
C263	

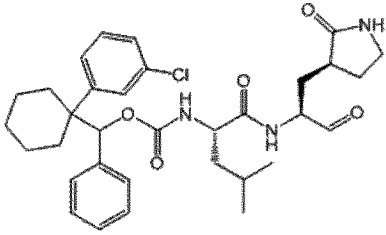
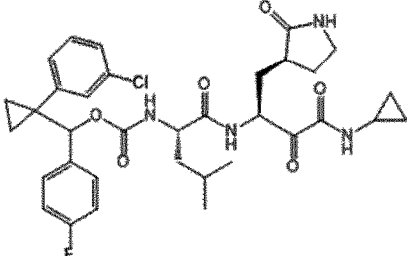
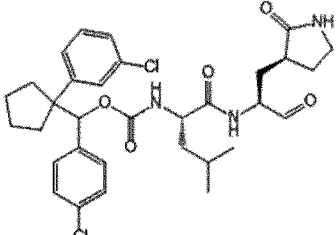
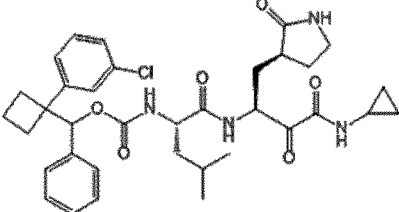
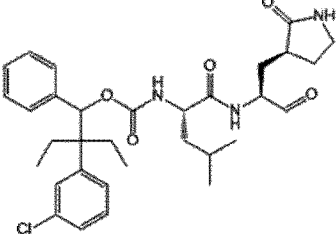
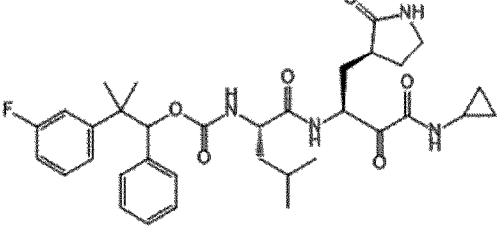
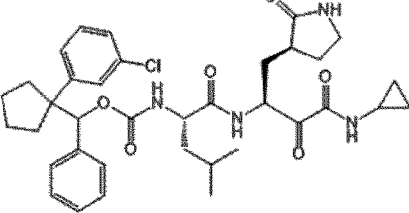
C264	 <p>Chemical structure of C264: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a cyclopentane ring (via a carbonyl group), a 4-chlorophenyl group, and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group.</p>
C265	 <p>Chemical structure of C265: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a cyclopentane ring (via a carbonyl group), a 4-chlorophenyl group, and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group.</p>
C266	 <p>Chemical structure of C266: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group, a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group, and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group.</p>
C267	 <p>Chemical structure of C267: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group, a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group, and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group.</p>
C268	 <p>Chemical structure of C268: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group, a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group, and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group.</p>
C269	 <p>Chemical structure of C269: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group, a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group, and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-ylmethyl group.</p>

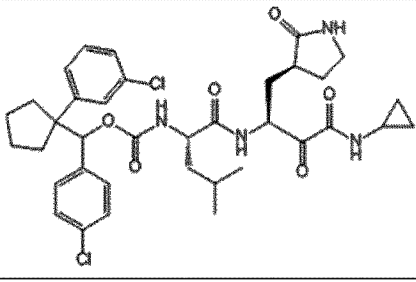
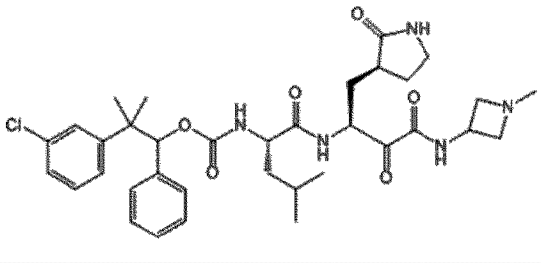
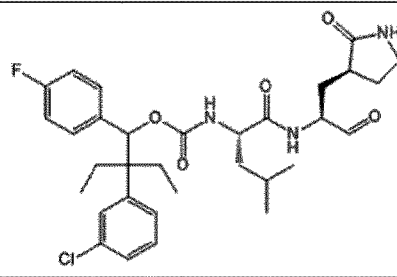
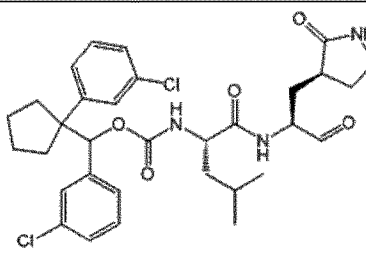
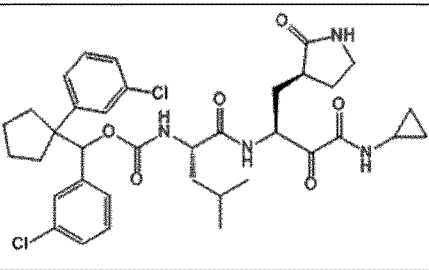
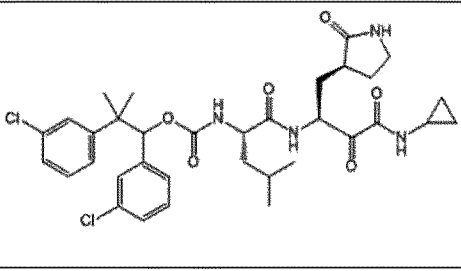
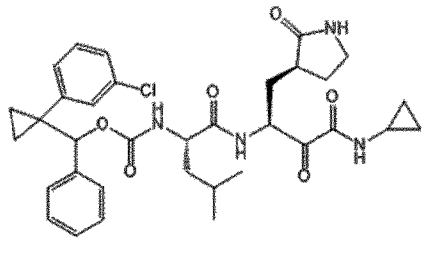
C270	 <p>Chemical structure of C270: A complex molecule featuring a central amide linkage. The left side consists of a 4-chlorophenyl ring attached to a quaternary carbon, which is also bonded to a phenyl ring and a tert-butyl group. This quaternary carbon is linked via an ester group to a secondary amide. The nitrogen of this amide is attached to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is further linked to a secondary amide, which is connected to a propanoic acid derivative. The propanoic acid derivative is linked to a pyrrolidine ring.</p>
C271	 <p>Chemical structure of C271: Similar to C270, but the propanoic acid derivative is linked to a secondary amide, which is connected to a propyl chain ending in an ethoxy group.</p>
C272	 <p>Chemical structure of C272: Similar to C270, but the left side consists of a 4-chlorophenyl ring attached to a methylene group, which is then attached to a quaternary carbon. This quaternary carbon is also bonded to a phenyl ring and a tert-butyl group. The quaternary carbon is linked via an ester group to a secondary amide. The nitrogen of this amide is attached to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is further linked to a secondary amide, which is connected to a propanoic acid derivative. The propanoic acid derivative is linked to a pyrrolidine ring.</p>
C273	 <p>Chemical structure of C273: Similar to C270, but the propanoic acid derivative is linked to a secondary amide, which is connected to a hydroxymethyl group.</p>
C274	 <p>Chemical structure of C274: Similar to C270, but the propanoic acid derivative is linked to a secondary amide, which is connected to a piperidine ring.</p>
C275	 <p>Chemical structure of C275: Similar to C270, but the propanoic acid derivative is linked to a secondary amide, which is connected to a methyl group.</p>
C276	 <p>Chemical structure of C276: Similar to C270, but the propanoic acid derivative is linked to a secondary amide, which is connected to a methyl group.</p>

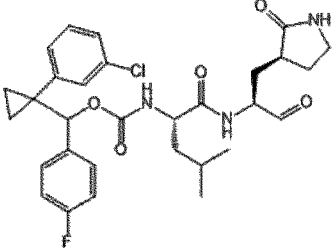
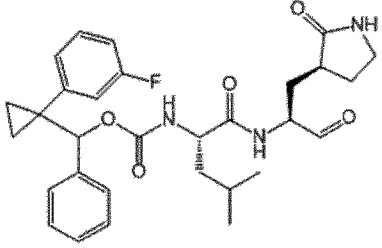
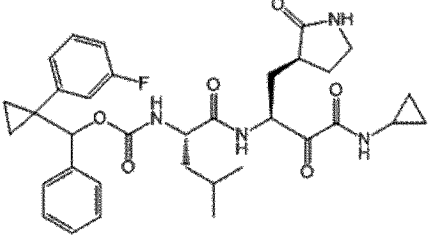
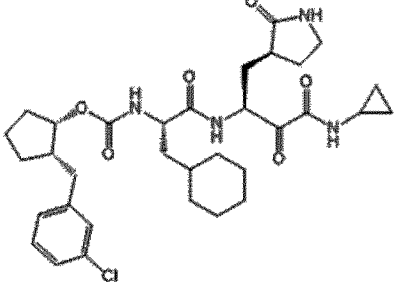
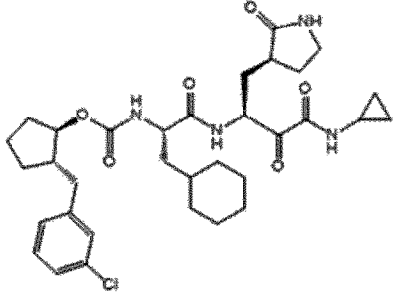
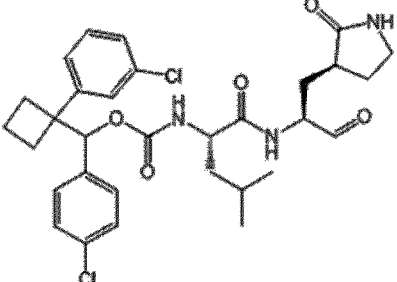
C277	
C278	
C279	
C280	
C281	
C282	
C283	

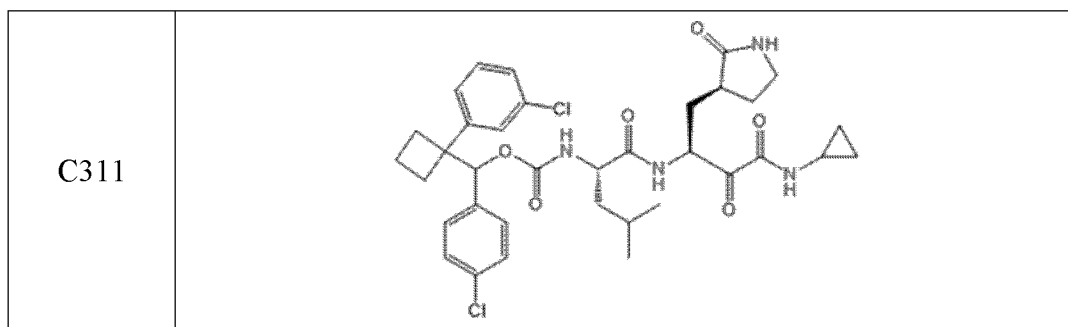


C284	
C285	
C286	
C287	
C288	
C289	
C290	

C291	
C292	
C293	
C294	
C295	
C296	
C297	

C298	 <p>Chemical structure of C298: A complex molecule featuring a central amide linkage. The left side consists of a cyclopentane ring fused to a benzene ring, which is substituted with a chlorine atom and a 4-chlorophenyl group. The right side features a piperazine ring substituted with a methyl group, connected to a chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a terminal pyrrolidine ring.</p>
C299	 <p>Chemical structure of C299: Similar to C298, but the left side features a 4-chlorophenyl group and a phenyl ring instead of the cyclopentane-fused benzene system.</p>
C300	 <p>Chemical structure of C300: Similar to C298, but the left side features a 4-fluorophenyl group and a 4-chlorophenyl group instead of the cyclopentane-fused benzene system.</p>
C301	 <p>Chemical structure of C301: Similar to C298, but the right side features a secondary amide instead of a tertiary amide.</p>
C302	 <p>Chemical structure of C302: Similar to C298, but the left side features a cyclopentane ring fused to a benzene ring, which is substituted with a chlorine atom and a 4-chlorophenyl group.</p>
C303	 <p>Chemical structure of C303: Similar to C299, but the left side features a 4-chlorophenyl group and a 4-chlorophenyl group instead of the phenyl ring.</p>
C304	 <p>Chemical structure of C304: Similar to C298, but the left side features a cyclopropane ring fused to a benzene ring, which is substituted with a chlorine atom and a phenyl ring.</p>

C305	 <p>Chemical structure C305: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)-2-(chlorophenyl)cyclopropyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group. The piperazine ring also has a methyl group at the 4-position and a carbonyl group at the 2-position.</p>
C306	 <p>Chemical structure C306: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-(2-fluorophenyl)-2-phenylcyclopropyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group. The piperazine ring also has a methyl group at the 4-position and a carbonyl group at the 2-position.</p>
C307	 <p>Chemical structure C307: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-(2-fluorophenyl)-2-phenylcyclopropyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group. The piperazine ring also has a methyl group at the 4-position and a carbonyl group at the 2-position. Additionally, there is a cyclopropyl group attached to the piperazine ring.</p>
C308	 <p>Chemical structure C308: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-(2-chlorophenyl)-2-(cyclopentylmethoxy)cyclopropyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group. The piperazine ring also has a methyl group at the 4-position and a carbonyl group at the 2-position.</p>
C309	 <p>Chemical structure C309: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-(2-chlorophenyl)-2-(cyclopentylmethoxy)cyclopropyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group. The piperazine ring also has a methyl group at the 4-position and a carbonyl group at the 2-position.</p>
C310	 <p>Chemical structure C310: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)cyclopropyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group. The piperazine ring also has a methyl group at the 4-position and a carbonyl group at the 2-position.</p>



[0045] Раскрытые в данном документе соединения могут быть пригодны в качестве ингибиторов репликации вируса гриппа в биологических образцах или у пациента. Данные соединения также могут быть пригодны для уменьшения количества норовирусов или коронавируса (титр вируса) в биологическом образце или у пациента. Они также могут быть пригодны для терапевтического и профилактического лечения инфекций, вызванных норовирусами или коронавирусами в биологическом образце или у пациента.

#### Фармацевтически приемлемые соли

[0046] Соединения, описанные в данном документе, могут существовать в свободной форме или, в случае необходимости, в виде солей. Те соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, представляют особый интерес, поскольку они пригодны при введении соединений, описанных ниже, в медицинских целях. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, пригодны в производственных процессах, для целей выделения и очистки, а в некоторых случаях для разделения стереоизомерных форм соединений по данному изобретению или их промежуточных соединений.

[0047] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям соединения, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерных побочных эффектов, таких как токсичность, раздражение, аллергический ответ и тому подобное, и они соответствуют разумному соотношению польза/риск.

[0048] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge и другие подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включенной в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе, включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Указанные соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений.

[0049] Если соединение, описанное в данном документе, содержит основную группу или достаточно основной биоизостер, то соли присоединения кислот могут быть получены посредством 1) приведения в контакт очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой, и 2) выделения образованной соли. На практике, соли присоединения кислот могут быть более удобной формой применения, и применение солей равноценно применению формы свободного

основания.

[0050] Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованной с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, фумаратную, глюкогептонатную, глицерофосфатную, гликолятную, глюконатную, гликолятную, полусульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидрохлоридную, гидробромидную, гидроиодидную, 2-гидрокси-этансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пикратную, пивалатную, пропионатную, салицилатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, п-толуолсульфонатную, ундеканатную, валератную соли и тому подобное.

[0051] Когда соединение, описанное в данном документе, содержит карбоксигруппу или достаточно кислый биоизомер, соли присоединения оснований могут быть получены путем 1) приведения в контакт очищенного соединения в его кислотной форме с подходящим органическим или неорганическим основанием и 2) выделения образованной таким образом соли. На практике применение соли присоединения основания может быть более удобным, и применение формы соли по существу равнозначно применению формы свободной кислоты. Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия, лития и калия), щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммония и соли  $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ . Это раскрытие также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых здесь. Посредством кватернизации могут быть получены растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты.

[0052] Соли присоединения оснований включают фармацевтически приемлемые соли металлов и аминов. Подходящие соли металлов включают соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния и алюминия. Обычно предпочтительны соли натрия и калия. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это уместно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Подходящие соли присоединения

неорганических оснований получают из оснований металлов, которые включают гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния, гидроксид цинка и т. п. Подходящие соли присоединения аминного основания получают из аминов, которые часто используют в медицинской химии благодаря их низкой токсичности и пригодности для медицинского применения. Аммиак, этилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, диэтиламин, пиперазин, трис-(гидрокси метил)-аминометан, гидроксид тетраметиламмония, триэтиламин, дибензиламин, эфенамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, этиламин, основные аминокислоты, дициклогексиламин и тому подобное.

[0053] Другие кислоты и основания, хотя сами по себе они не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, пригодных в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или оснований.

[0054] Следует понимать, что раскрытое в данном документе соединение может присутствовать в виде смеси/комбинации различных фармацевтически приемлемых солей. Также рассматриваются смеси/комбинации соединений в свободной форме и фармацевтически приемлемых солей.

#### Фармацевтические композиции

[0055] Из описанных в данном документе соединений могут быть составлены фармацевтические композиции, которые дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное средство или несущую среду. В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное выше, или его соль, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное средство или несущую среду. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит безопасное и эффективное количество соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя, вспомогательного средства или несущей среды. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, фармацевтические разбавители, эксципиенты или носители, надлежащим образом выбираемые с учетом предполагаемой формы введения и согласующиеся с общепринятыми фармацевтическими практиками.

[0056] «Эффективное количество» включает «терапевтически эффективное количество» и «профилактически эффективное количество». Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в лечении и/или облегчении инфекции, обусловленной норовирусом или коронавирусом, у пациента, инфицированного гриппом. Термин «профилактически эффективное количество»

относится к количеству, эффективному для профилактики и/или существенного уменьшения вероятности или масштаба вспышки инфекции, обусловленной норовирусом или коронавирусом.

[0057] Фармацевтически приемлемый наполнитель может содержать инертные ингредиенты, которые не чрезмерно ингибируют биологическую активность соединений. Фармацевтически приемлемые носители должны быть биосовместимыми, например, нетоксичными, не вызывающими воспаление, неиммуногенными или лишенными других нежелательных реакций или побочных эффектов при введении субъекту. Могут быть использованы стандартные методики составления фармацевтических рецептов.

[0058] В контексте данного документа фармацевтически приемлемые носитель, вспомогательное средство или несущая среда включают всякие и любые растворители, разбавители или другую жидкую несущую среду, вспомогательные средства диспергирования или суспендирования, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие агенты и тому подобное, подходящие для конкретной желаемой дозировочной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) раскрыты различные носители, используемые в составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики их приготовления. За исключением того, что любая среда со стандартным носителем может быть несовместима с веществами, описанными в данном документе, например, вызывая любой нежелательный биологический эффект или иным вредным образом взаимодействуя с любым другим компонентом(ами) фармацевтической приемлемой композиции, ее использование также рассматривается в рамках настоящего изобретения. Использованная в данном документе фраза «побочные эффекты» охватывает нежелательные и вредные эффекты терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента). Побочные эффекты всегда являются нежелательными, но нежелательные эффекты необязательно являются вредными. Вредный эффект от терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента) мог бы являться пагубным или связанным с неудобством или опасным. Побочные эффекты включают, но не ограничиваются ими: лихорадку, озноб, вялость, желудочно-кишечную токсичность (включая желудочные и кишечные изъязвления и эрозии), тошноту, рвоту, нейротоксичность, нефротоксичность, почечную токсичность (включая такие состояния, как папиллярный некроз и хронический интерстициальный нефрит), гепатотоксичность (включая повышенные уровни печеночных ферментов в сыворотке), миелотоксичность (включая лейкопению, миелосупрессию, тромбоцитопению и анемию), сухость во рту, металлический вкус, удлинение беременности, слабость, сонливость, боль (включая боль в мышцах, боль в костях и головную боль), облысение, астению, головокружение, экстрапирамидальные симптомы, акатизию, сердечнососудистые нарушения и сексуальную дисфункцию.

[0059] Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве



фармацевтически приемлемых носителей, включают следующие, но не ограничены ими: ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как человеческий сывороточный альбумин), буферные вещества (такие как твин 80, фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты (такие как сульфат протамина, динатриевый гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия или соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтиленаполиоксипропилена, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, наряду с которыми по усмотрению составителя в композиции могут также присутствовать красящие агенты, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, вкусовые агенты и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты.

#### Составы для доставки в легкие

[0060] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, приспособлены для введения в нижние дыхательные пути (например, легкие) непосредственно через дыхательные пути путем ингаляции. Композиции для введения путем ингаляции могут принимать форму вдыхаемых порошковых композиций или жидких или порошковых спреев и могут вводиться в стандартной форме с использованием устройств для порошкового ингалятора или устройств для распыления аэрозоля. Такие устройства хорошо известны. Для введения путем ингаляции порошкообразные составы обычно содержат активное соединение вместе с инертным твердым порошкообразным разбавителем, таким как лактоза или крахмал. Вдыхаемые композиции сухого порошка могут быть представлены в капсулах и картриджах из желатина или подобного материала или в блистерах из ламинированной алюминиевой фольги для применения в ингаляторах или инсуффляторах. Каждая капсула или картридж обычно может содержать, например, от около 10 мг до около 100 г каждого активного соединения. Альтернативно, композиция может быть представлена без эксципиентов.

[0061] Ингаляционные композиции могут быть упакованы для разовой дозы или

многодозовой доставки. Например, композиции могут быть упакованы для многодозовой доставки способом, аналогичным описанному в GB 2242134, патенте США № 6 632 666, 5 860 419, 5 873 360 и 5 590 645 (все иллюстрирующие устройство «Diskus») или GB2i78965, GB2129691, GB2169265, патент США № 4 778 054, 4 811 731 и 5 035 237 (которые иллюстрируют устройство «Diskhaler»), или EP 69715 (устройство «Turbuhaler»), или GB 2064336 и патенте США № 4 353 656 (устройство «Rotahaler»).

[0062] Композиции спрея для местной доставки в легкие путем ингаляции могут быть составлены в виде водных растворов или суспензий или в виде аэрозолей, доставляемых из упаковок под давлением, таких как ингалятор с отмеренной дозой (MDI), с использованием подходящего сжиженного пропеллента, включая гидрофторалканы, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан и особенно 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан и их смеси. Аэрозольные композиции, пригодные для ингаляции, могут быть представлены либо в виде суспензий, либо в виде растворов.

[0063] Лекарственные средства для введения путем ингаляции обычно имеют контролируемый размер частиц. Оптимальный размер частиц для вдыхания в бронхиальную систему обычно составляет от около 1 до около 10 мкм, а в некоторых вариантах осуществления от около 2 до около 5 мкм. Частицы размером более 20 мкм, как правило, слишком большие при вдыхании, чтобы достигнуть небольших дыхательных путей. Для достижения данных размеров частиц частицы активного ингредиента могут быть подвергнуты процессу уменьшения размера, такому как микронизация. Фракция желаемого размера может быть выделена воздушной классификацией или просеиванием. Предпочтительно частицы будут кристаллическими.

[0064] Интраназальные спреи могут быть составлены с водными или неводными несущими средами с добавлением агентов, таких как загустители, буферные соли или кислоты, или щелочи, для регулирования pH, изотонических регулирующих агентов или антиоксидантов.

[0065] Растворы для ингаляции путем распыления могут быть составлены с водной несущей средой с добавлением агентов, таких как кислота или щелочь, буферные соли, изотонические регулирующие агенты или противомикробные агенты. Их можно стерилизовать фильтрацией или нагреванием в автоклаве, или они могут быть представлены нестерильным продуктом. Небулайзеры подают аэрозоль в виде тумана, созданного из водного состава.

[0066] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут быть составлены с дополнительными активными ингредиентами.

[0067] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, раскрытую в данном документе, вводят из порошкового ингалятора. В других вариантах осуществления фармацевтическую композицию, раскрытую в данном описании, вводят с помощью устройства для распыления аэрозоля, необязательно в сочетании с

ингаляционной камерой, такой как ингаляционная камера «Volumatic» ®.

[0068] Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное), их подходящие смеси и/или растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как, например, лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов в композициях, раскрытых в данном документе, достигается путем добавления антибактериальных и/или противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические агенты, например сахара или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъеклируемых композиций может быть достигнута путем использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

[0069] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может находиться в матрице, которая контролирует высвобождение композиции. В некоторых вариантах осуществления матрица может содержать липид, поливиниловый спирт, поливинилацетат, поликапролактон, поли(гликолевую)кислоту, поли(молочную)кислоту, поликапролактон, полимолочную кислоту, полиангидриды, полилактид-со-гликолиды, полиаминокислоты, полиэтиленоксид, акрил концевой полиэтиленоксид, полиамиды, полиэтилены, полиакрилонитрилы, полифосфазены, поли(ортоэфир), изобутират ацетата сахарозы (SAIB) и их комбинации, а также другие полимеры, такие как те, которые раскрыты, например, в патентах США №№ 6 667 371; 6 613 355; 6 596 296; 6 413 536; 5 968 543; 4 079 038; 4 093 709; 4 131 648; 4 138 344; 4 180 646; 4 304 767; 4 946 931, каждый из которых прямо включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В данных вариантах осуществления матрица устойчиво высвобождает лекарственное средство.

[0070] Фармацевтически приемлемые носители и/или разбавители могут также включать любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и/или противогрибковые препараты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и тому подобное. Применение таких сред и средств в отношении фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в фармацевтических композициях.

[0071] Фармацевтические композиции могут быть составлены для введения в соответствии с общепринятыми методиками. См., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy* (20th Ed. 2000). Например, интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в виде аэрозоля (данный термин включает как жидкие, так и сухие порошковые аэрозоли). Аэрозоли жидких частиц могут быть получены любыми подходящими способами, такими как управляемый

давлением аэрозольный небулайзер или ультразвуковой небулайзер, как известно специалистам в данной области техники. См., например, патент США № 4 501 729. Аэрозоли твердых частиц (например, лиофилизированные и т. д.) также могут быть получены с помощью любого генератора аэрозоля лекарственного средства в виде твердых частиц согласно методикам, известным в фармацевтической области. В качестве другого примера, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде растворимой формы по требованию, которая обеспечивает лиофилизированную часть фармацевтической композиции и растворяющую часть раствора фармацевтической композиции.

[0072] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме водной суспензии, которая может быть приготовлена из растворов или суспензий. Что касается растворов или суспензий, лекарственные формы могут состоять из мицелл липофильных веществ, липосом (фосфолипидных везикул/мембран) и/или жирной кислоты (например, пальмитиновой кислоты). В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой раствор или суспензию, которая способна растворяться в жидкости, выделяемой слизистыми оболочками эпителия ткани, в которую она вводится, наносится и/или доставляется, что может преимущественно улучшать всасывание.

[0073] Фармацевтическая композиция может представлять собой водный раствор, неводный раствор или комбинацию водного и неводного раствора. Подходящие водные растворы включают, но не ограничиваются ими, водные гели, водные суспензии, водные суспензии микросфер, водные дисперсии микросфер, водные липосомные дисперсии, водные мицеллы липосом, водные микроэмульсии и любую комбинацию вышеуказанного или любой другой водный раствор, который может растворяться в жидкости, выделяемой слизистыми оболочками полости носа. Типичные неводные растворы включают, но не ограничиваются ими, неводные гели, неводные суспензии, неводные суспензии микросфер, неводные дисперсии микросфер, неводные липосомальные дисперсии, неводные эмульсии, неводные микроэмульсии и любую комбинацию вышеуказанного или любой другой неводный раствор, которые могут растворяться или смешаться в жидкости, выделяемой слизистыми оболочками.

[0074] Примеры порошковых составов включают, без ограничения, простые порошковые смеси, микронизированные порошки, лиофилизированный порошок, лиофилизированный порошок, порошковые микросферы, порошковые микросферы с покрытием, липосомальные дисперсии и любую комбинацию вышеперечисленного. Порошковые микросферы могут быть образованы из разнообразных полисахаридов и целлюлоз, которые включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбомер, альгинат, поливиниловый спирт, акацию, хитозаны и любую их комбинацию.

[0075] В конкретных вариантах осуществления композиция представляет собой композицию, которая является по меньшей мере частично или даже по существу (например, по меньшей мере 80%, 90%, 95% или более) растворимой в жидкостях, которые

секретируются слизистой оболочкой, чтобы облегчать абсорбцию. Альтернативно или дополнительно, композиция может быть составлена с носителем и/или другими веществами, которые способствуют растворению агента в секретах, включая без ограничения жирные кислоты (например, пальмитиновую кислоту), ганглиозиды (например, GM-1), фосфолипиды (например, фосфатидилсерин) и эмульгаторы (например, полисорбат 80).

[0076] Специалистам в данной области техники будет понятно, что для интраназального введения или доставки, поскольку объем вводимой фармацевтической композиции, как правило, невелик, носовой секрет может изменить pH введенной дозы, поскольку диапазон pH в полости носа может быть таким широким, как от 5 до 8. Такие изменения могут повлиять на концентрацию неионизированного лекарственного средства, доступного для абсорбции. Соответственно, в репрезентативных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит буфер для поддержания или регулирования pH *in situ*. Типичные буферы включают, но не ограничиваются ими, аскорбатные, ацетатные, цитратные, проламиновые, карбонатные и фосфатные буферы.

[0077] В вариантах осуществления pH фармацевтической композиции выбирают таким образом, чтобы внутренняя среда ткани слизистой оболочки после введения находилась на кислой или нейтральной стороне, что (1) может обеспечить активное соединение в неионизированной форме для абсорбции, (2) предотвращает рост патогенных бактерий, которые чаще встречаются в щелочной среде, и (3) снижает вероятность раздражения слизистой оболочки.

[0078] Для жидких и порошковых спреев, или аэрозолей фармацевтическая композиция может быть составлена таким образом, чтобы иметь любой подходящий и желательный размер частиц или капель. В иллюстративных вариантах осуществления большинство и/или средний размер частиц или капель находятся в диапазоне от равно или более чем около 1, 2,5, 5, 10, 15 или 20 микрон и равно или менее чем около 25, 30, 40, 45, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400 или 425 микрон (включая все комбинации вышеуказанного). Типичные примеры подходящих диапазонов для большинства и/или среднего размера частиц или капель включают, без ограничения, от около 5 до 100 микрон, от около 10 до 60 микрон, от около 175 до 325 микрон и от около 220 до 300 микрон, которые способствуют отложению безопасного и эффективного количества действующего соединения, например, в полости носа (например, в верхней трети полости носа, верхнем проходе, обонятельной области и/или области пазухи для воздействия на обонятельный нервный путь). Как правило, частицы или капли размером менее чем около 5 микрон осаждаются в трахее или даже легком, тогда как частицы или капли размером около 50 микрон или больше обычно не достигают полости носа и откладываются в переднем носу.

[0079] Международная патентная публикация WO 2005/023335 (Kurve Technology, Inc.) описывает частицы и капли размера, имеющего диаметр, подходящий для практического применения представленных в данном документе вариантов осуществления

фармацевтических композиций. В конкретных вариантах осуществления частицы или капли имеют средний диаметр от около 5 до 30 микрон, от около 10 до 20 микрон, от около 10 до 17 микрон, от около 10 до 15 микрон, от около 12 до 17 микрон, от около 10 до 15 микрон или от около 10 до 12 микрон. Частицы могут «по существу» иметь средний диаметр или размер, как описано в данном документе, т. е., по меньшей мере, около 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95 или более частиц имеют указанный диапазон диаметров или размеров.

[0080] Фармацевтическая композиция может быть доставлена в виде распыленной или распыляемой жидкости, имеющей размер капель, как описано выше.

[0081] В соответствии с конкретными вариантами осуществления данного раскрытия, которые включают способы интраназальной доставки, может быть желательным продлить время пребывания фармацевтической композиции в полости носа (например, в верхней трети полости носа, верхнем проходе, обонятельной области и/или в области пазухи), например, для усиления абсорбции. Таким образом, фармацевтическая композиция может быть необязательно составлена из биоадгезивного полимера, камеди (например, ксантановой камеди), хитозана (например, высокоочищенного катионного полисахарида), пектина (или любого углевода, который густеет как гель или эмульгируется при нанесении на слизистую оболочку носа), микросферы (например, крахмал, альбумин, декстран, циклодекстрин), желатина, липосомы, карбамера, поливинилового спирта, альгината, акации, хитозанов и/или целлюлозы (например, метил или пропил; гидроксил или карбокси; карбоксиметил или гидроксилпропил), которые являются агентами, которые увеличивают время пребывания в полости носа. В качестве дополнительного подхода повышение вязкости композиции также может обеспечить средство для продления контакта агента с носовым эпителием. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде назальной эмульсии, мази или геля, что обеспечивает преимущества для местного применения из-за их вязкости.

[0082] Влажные и сильно васкуляризированные мембраны могут способствовать быстрому всасыванию; следовательно, фармацевтическая композиция может необязательно содержать увлажнитель, особенно в случае композиции на гелевой основе, чтобы обеспечить адекватное внутриносое содержание влаги. Примеры подходящих увлажнителей включают, но не ограничиваются ими, глицерин, минеральное масло, растительное масло, мембранные кондиционеры, успокаивающие агенты и/или сахарные спирты (например, ксилит, сорбит и/или маннит). Концентрация увлажнителя в фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от выбранного агента и состава.

[0083] Фармацевтическая композиция может также необязательно включать усилитель абсорбции, такой как агент, который ингибирует активность фермента, уменьшает вязкость или эластичность слизистой, уменьшает эффекты очистки слизистых оболочек, открывает плотные соединения и/или растворяет действующее соединение. Химические усилители известны в данной области и включают хелатирующие агенты

(например, ЭДТА), жирные кислоты, соли желчных кислот, поверхностно-активные вещества и/или консерванты. Усилители проникновения могут быть особенно подходящими при составлении соединений, которые проявляют плохую проницаемость для мембран, недостаточную липофильность и/или разлагаются аминопептидазами. Концентрация усилителя абсорбции в фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от выбранного агента и состава.

[0084] Для увеличения срока годности консерванты могут быть необязательно добавлены в фармацевтическую композицию. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, бензиловый спирт, парабены, тимеросал, хлорбутанол и хлорид бензалкония и комбинации вышеуказанных. Концентрация консерванта будет варьироваться в зависимости от используемого консерванта, составляемого соединения, состава и тому подобного. В репрезентативных вариантах осуществления консервант присутствует в количестве около 2% по массе или менее.

[0085] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут необязательно содержать отдушку, например, как описано в EP 0 504 263 B1, для обеспечения ощущения запаха, для облегчения вдыхания композиции, чтобы способствовать доставке в обонятельную область и/или запускать транспорт обонятельных нейронов.

[0086] В качестве другого варианта композиция может содержать ароматизатор, например, для усиления вкуса и/или приемлемости композиции для субъекта.

Пористые частицы для легочного введения

[0087] В некоторых вариантах осуществления частицы являются пористыми, так что они имеют соответствующую плотность, чтобы избежать осаждения в задней части горла при введении через ингалятор. Сочетание относительно большого размера частиц и относительно низкой плотности позволяет избежать фагоцитоза в легких, обеспечивает надлежащим образом направленную доставку, избегает системной доставки компонентов и обеспечивает высокую концентрацию компонентов в легких.

[0088] Репрезентативные способы получения таких частиц и доставки таких частиц описаны, например, в патенте США № 7 384 649, озаглавленном «Композиции в виде частиц для доставки в легкие», патенте США № 7 182 961, озаглавленном «Композиции в виде частиц для доставки в легкие», патенте США № 7 146 978, озаглавленном «Ингаляционное устройство и способ», патенте США № 7 048 908, озаглавленном «Частицы для ингаляций, обладающие свойствами замедленного высвобождения», патенте США № 6 956 021, озаглавленном «Стабильные высушенные распылением белковые составы», патенте США № 6 766 799, озаглавленном «Ингаляционное устройство», и патенте США № 6 732 732, озаглавленном «Ингаляционное устройство и способ».

[0089] Дополнительные патенты, раскрывающие такие частицы, включают патент США № 7 279 182, озаглавленный «Состав для сушки распылением крупных пористых частиц», патент США № 7 252 840, озаглавленный «Использование простых аминокислот для образования пористых частиц», патент США № 7 032 593, озаглавленный

«Ингаляционное устройство и способ», патент США № 7 008 644, озаглавленный «Способ и устройство для производства сухих частиц», патент США № 6 848 197, озаглавленный «Контроль влажности процесса для получения крупных пористых частиц», и патент США № 6 749 835, озаглавленный «Состав для распылительной сушки крупных пористых частиц».

[0090] В патенте США 7 678 364, озаглавленном «Частицы для ингаляций, обладающих свойствами замедленного высвобождения», раскрыты способы доставки частиц в легочную систему, включающие: введение в дыхательные пути пациента, нуждающегося в лечении, профилактики или диагностике, безопасного и эффективного количества сухого порошка, содержащего: а) катион многовалентного металла, который находится в комплексе с терапевтическим, профилактическим или диагностическим средством; б) фармацевтически приемлемый носитель; и с) компонент, содержащий катион многовалентного металла, в котором сухой порошок высушен распылением и имеет общее количество катиона многовалентного металла, которое составляет около 10% масс./масс. или более от общей массы агента, плотность утряски около 0,4 г/см<sup>3</sup> или менее, средний геометрический диаметр от около 5 микрометров до около 30 микрометров и аэродинамический диаметр от около 1 до около 5 микрон.

[0091] Количество соединений, описанных в данном документе, или их солей, присутствующих в частицах, может составлять от около 0,1% масс. до около 95% масс., хотя в некоторых случаях даже может достигать 100%. Например, от около 1 до около 50%, например от около 5 до около 30%. Частицы, в которых соединение распределено по всей частице, могут быть предпочтительными.

[0092] В некоторых вариантах осуществления частицы включают поверхностно-активное вещество, отличное от фосфолипидов, описанных выше. Используемый в данном документе термин «поверхностно-активное вещество» относится к любому агенту, который предпочтительно абсорбирует на границе раздела между двумя несмешивающимися фазами, такой как граница раздела между водой и раствором органического полимера, граница раздела вода/воздух или граница раздела органический растворитель/воздух. Поверхностно-активные вещества обычно обладают гидрофильным фрагментом и липофильным фрагментом, так что при абсорбции частицам они имеют тенденцию представлять фрагменты во внешнюю среду, которые не притягивают частицы с аналогичным покрытием, тем самым уменьшая агломерацию частиц. Поверхностно-активные вещества могут также способствовать абсорбции терапевтического или диагностического агента и увеличивать биодоступность агента.

[0093] Подходящие поверхностно-активные вещества, которые можно использовать при изготовлении частиц, раскрытых в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, гексадеканол; жирные спирты, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ); полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир; поверхностно-активная жирная кислота, такая как пальмитиновая кислота или олеиновая кислота; гликохолат; сурфактин; полоксамер; сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, такой как сорбитантриолеат (Span 85); Tween® 80 и



тилоксапол.

[0094] Поверхностно-активное вещество может присутствовать в частицах в количестве от около 0 до около 5% масс. Предпочтительно, он может присутствовать в частицах в количестве от около 0,1 до около 1,0% масс.

[0095] Частицы с плотностью утряски меньше чем около  $0,4 \text{ г/см}^3$ , медианные диаметры по меньшей мере около 5 мкм и аэродинамический диаметр от около 1 мкм до около 5 мкм или от около 1 мкм до около 3 мкм, более способны избегать инерционного и гравитационного осаждения в ротоглоточной области и нацелены на дыхательные пути или глубокие легкие. Использование более крупных, более пористых частиц является преимуществом, поскольку они способны аэролизироваться более эффективно, чем более мелкие, более плотные частицы аэрозоля, такие как те, которые в настоящее время используются для ингаляционной терапии.

#### Липосомная доставка

[0096] Композиции, описанные в данном документе, преимущественно доставляются в легкие, чтобы доставить соединения в месте фактической или потенциальной инфекции норовируса или коронавируса. Доставка может быть достигнута путем доставки через легкие посредством дозирующих ингаляторов или других устройств для доставки через легкие, а также путем помещения частиц в капиллярные слои, окружающие альвеолы в легких.

[0097] Наночастицы, такие как липосомы, в том числе небольшие однослойные везикулы, демонстрируют ряд преимуществ по сравнению с другими традиционными подходами к доставке лекарственных средств в легкие, включая пролонгированное высвобождение лекарственных средств и целенаправленную доставку лекарственных средств, специфичных для клеток. Наноразмерные лекарственные носители также могут быть подходящими для доставки плохо растворимых в воде лекарственных средств, и некоторые из соединений, описанных в данном документе, являются плохо растворимыми в воде. Дополнительные преимущества включают их способность обеспечивать контролируемое высвобождение, защиту от метаболизма и деградации, сниженную токсичность лекарственного средства и возможности нацеливания.

[0098] Липосомы (предпочтительно однослойные везикулы) имеют размер менее чем 200 нм, измеренный динамическим рассеянием света, и предпочтительно характеризуются тем, что они состоят из химически чистых синтетических фосфолипидов, наиболее предпочтительно имеющих алифатические боковые цепи длиной по меньшей мере 16 атомов углерода, и содержащие одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, достаточные для предпочтительной доставки (т. е. нацеливания) некоторого количества их соединений в капиллярные слои, окружающие альвеолы. Диаметр везикулы может быть измерен, например, динамическим рассеянием света с использованием гелий-неонового газового лазера NEC мощностью 100 мВт и коррелятора Malvern K7027, в идеале по меньшей мере два или три измерения, выполненные для каждого определения размера.

[0099] Выражение «химически чистые фосфолипиды» предназначено для определения фосфолипидов, которые по существу не содержат вредных моющих компонентов и примесей, которые вызывают агрегацию образовавшихся из них небольших однослойных везикул (SUV) и которые имеют чистоту более чем 97%. Предпочтительно, липосомы имеют диаметр преимущественно от около 50 до около 160 нм, являются по существу нейтральными по заряду и включают фосфолипиды, имеющие длину боковой цепи от 16 до 18 атомов углерода. Более предпочтительно, липосомы получают из дистеароилфосфатидилхолина (DSPC) и включают холестерин (наиболее предпочтительно в количестве от 10 до 50% от общего количества липидов) в качестве стабилизатора везикул.

[00100] Также было бы благоприятно, чтобы липосомы имели температуру плавления выше температуры тела (т. е. выше 37 °C). По этой причине может быть благоприятно использовать чистые фосфолипиды, предпочтительно те, которые являются насыщенными и имеют длину углеродной цепи по меньшей мере 16 атомов углерода, предпочтительно от 16 до 18 атомов углерода. Дистеароилфосфатидилхолин (DSPC) является предпочтительным фосфолипидом.

[00101] Холестерин помогает стабилизировать липосомы и предпочтительно добавляется в количестве, достаточном для обеспечения стабильности липосом. Наиболее предпочтительно, липосомы дополнительно содержат пэгилированный фосфолипид, такой как DSPEPEG. Способ включает введение в кровоток пациента количества липосом размером менее чем 200 нм (предпочтительно однослойных везикул) и предпочтительно характеризующегося тем, что они состоят из химически чистых синтетических фосфолипидов, наиболее предпочтительно имеющих алифатические боковые цепи длиной по меньшей мере 16 атомов углерода и содержащих соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, достаточные для предпочтительной доставки (т.е. нацеливания) некоторого количества соединений в капиллярные слои в легких, окружающие альвеолы.

[00102] Описанные в данном документе соединения можно комбинировать с другими антиноковирными или антикоронавирусными агентами. Такие дополнительные агенты также могут присутствовать в липосомах, могут присутствовать в разных липосомах или могут вводиться совместно с другим способом.

[00103] Липосомы включают одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль и могут необязательно включать другие агенты против коронавируса. Липосомы могут быть получены путем растворения фосфолипида и холестерина в подходящем органическом растворителе, таком как хлороформ, и упаривания растворителя с образованием липидной пленки. Если для загрузки соединений, описанных в данном документе, в липосомы используют ионофор, то ионофор может быть добавлен в липидный раствор перед упариванием. Высушенную липидную пленку затем регидратируют в подходящей водной фазе, такой как забуференный фосфатом физиологический раствор или другой физиологически

подходящий раствор. Водорастворимые лекарственные средства или терапевтические агенты могут содержаться в гидратирующем растворе, хотя, если требуется удаленная загрузка, в гидратирующем растворе, который инкапсулируется во внутреннем водном пространстве липосомы, может быть добавлен загрузочный агент, такой как, описанный выше хелатирующий агент.

[00104] После добавления увлажняющего раствора липосомы различного размера самопроизвольно образуются и инкапсулируют часть водной фазы. После этого липосомы и суспендирующий водный раствор подвергают воздействию силы сдвига, такой как экструзия, обработка ультразвуком или обработка в гомогенизаторе, в соответствии со способом, описанным в патенте США № 4 753 788; для производства везикулы в пределах указанного размера.

[00105] Затем липосомы могут быть обработаны для удаления нежелательных соединений из суспендирующего раствора, например неинкапсулированного лекарственного средства, что может быть достигнуто с помощью таких процессов, как гель-хроматография или ультрафильтрация.

[00106] Использование липосом в порошковых аэрозолях для целевой доставки в легкие описано, например, в Willis et al., *Lung*, June 2012, 190(3):251-262. Одним из преимуществ является то, что фосфолипиды, используемые для приготовления липосом, аналогичны эндогенному поверхностно-активному веществу в легких.

#### Пути введения и дозы

[00107] Соединения и фармацевтически приемлемые композиции, описанные выше, можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (например, в виде порошков, мазей или капель), будь то в виде перорального или назального спрея в легочную систему, например, с использованием ингалятора, такого как ингалятор с отмеренной дозой (MDI), или тому подобного, в зависимости от тяжести инфекции, подлежащей лечению. В некоторых вариантах осуществления соединения или композицию, раскрытые в данном документе, вводят перорально, посредством ингаляции или внутривенно.

[00108] Жидкие дозировочные формы для перорального введения включают следующие, но не ограничиваются ими: фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо действующих соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита, а также их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать вспомогательные средства, такие как смачивающие

агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты и ароматизирующие агенты.

[00109] Инъекционные формы, например, стерильные инъеклируемые водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми несущими средами и растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно использовать любое нелетучее масло со слабовыраженным вкусом, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, используются при приготовлении инъекционных препаратов.

[00110] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[00111] Чтобы пролонгировать эффект описанного в данном документе соединения, часто желательно замедлять абсорбцию соединения, введенного подкожной или внутримышечной инъекцией. Это может представлять собой применение жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедление абсорбции введенного парентерально соединения может быть достигнуто посредством растворения или суспендирования соединения в масляной несущей среде. Инъекционные депо-формы готовят путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количеств соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также готовят путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00112] Композиции для ректального или вагинального введения конкретно представляют собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединений, описанных в данном документе, с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но

жидкими при температуре тела и поэтому тают в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождают действующее соединение.

[00113] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах действующее соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота б) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнители, такие как глицерин, d) дезинтегрирующие агенты, такие как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут дополнительно содержать буферные агенты.

[00114] Твердые композиции схожего типа могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они могут дополнительно могут необязательно содержать замутнители и также могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(-ые) ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части кишечника, необязательно замедленным образом. Примеры внедряющих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции схожего типа могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00115] Действующие соединения могут также находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более эксципиентами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. В таких твердых дозированных формах действующее соединение может быть смешано по меньшей с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозировочные формы могут также содержать, как это обычно

принято на практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие агенты для изготовления таблеток и другие вспомогательные средства таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозирочные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут дополнительно могут необязательно содержать замутнители и также могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(-ые) ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части кишечника, необязательно замедленным образом. Примеры внедряющих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[00116] Лекарственные формы для местного или чрескожного введения описанного в данном документе соединения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Действующий компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Подразумевается, что состав для глазного применения, ушные капли и глазные капли также входят в объем данного изобретения. Кроме того, в данном изобретении предусмотрено применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие дозирочные формы могут быть изготовлены растворением или диспергированием соединения в подходящей среде. Дополнительно могут быть использованы усилители абсорбции для усиления потока соединения сквозь кожу. Скорость можно контролировать либо предусматривая мембрану, контролирующую скорость высвобождения, либо диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

[00117] Стерильные инъекционные формы описанных в данном документе композиций могут представлять собой водную или масляную суспензию. Составы данных суспензий могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред и растворителей, которые могут быть использованы, можно упомянуть воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. При приготовлении инъекционных форм используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, так как представляют собой природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности в их полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергирующий агент в виде спирта с длинной цепью, такой как

карбоксиметилцеллюлоза или похожие диспергирующие агенты, которые обычно используются при составлении составов фармацевтически приемлемых дозирочных форм, включая эмульсии и суспензии. В целях составления составов могут быть также использованы другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, спаны и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозирочных форм.

[00118] Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой дозирочной форме, включая, но не ограничиваясь ими: капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают, но не ограничиваются ими, лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, действующий ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

[00119] Альтернативно, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть введены в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00120] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также могут вводиться местно, особенно когда цель лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения легко готовятся для каждой из этих областей или органов.

[00121] Местное применение для нижнего кишечного тракта может быть осуществлено в виде ректального суппозитория (см. выше) или в подходящем составе для клизмы. Местное применение также включает использование трансдермальных пластырей.

[00122] Для местного применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей действующий компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений данного документа включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего действующие компоненты, суспендированные или растворенные в

одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск из цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00123] Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, в частности, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН либо с консервантом, таким как хлорид бензалкония, либо без него. Альтернативно, для офтальмологических применений фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.

[00124] Фармацевтические композиции также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии с методами, хорошо известными в области создания фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00125] Соединения для применения в способах по данному изобретению могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы. Термин «стандартная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартной дозы для субъектов, подвергающихся лечению, причем каждая единица содержит заранее определенное количество действующего материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем. Стандартная лекарственная форма может быть предназначена для однократной суточной дозы или одной из множества суточных доз (например, от около 1 до 4 или более раз в сутки). Когда используют несколько суточных доз, стандартная лекарственная форма может быть одинаковой или разной для каждой дозы.

#### Способы лечения

[00126] В настоящем документе предложены способы применения соединения, описанного в данном документе, в качестве терапевтического агента. Описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться для снижения титра вируса в биологическом образце (например, в культуре инфицированных клеток) или у людей (например, титра вируса в легких у пациента). Описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли можно применять в способах лечения вирусных инфекций. Неограничивающие примеры вирусных инфекций, которые можно лечить соединениями, описанными в данном документе, или их фармацевтически приемлемыми солями, включают коронавирусные инфекции, калицивирусные инфекции и пикорнавирусные инфекции.



[00127] Неограничивающие примеры калицивирусных инфекций включают состояния, опосредованные норовирусом, и норовирусную инфекцию. Используемые в данном документе термины «опосредованное норовирусом состояние», «норовирусная инфекция» и «норовирус» используются взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного инфекцией норовирусом.

[00128]

[00129] Норовирусы представляют собой инфекционные вирусы, вызывающие гастроэнтерит у млекопитающих. Норовирусы представляют собой РНК-вирусы семейства *Caliciviridae*, включающего семь геногрупп: GI, GII, GIII, GIV, GV, GVI и GVII. Геногруппа II, наиболее распространенная геногруппа человека, в настоящее время содержит 19 генотипов. Геногруппы I, II и IV заражают людей, тогда как геногруппа III заражает виды крупного рогатого скота, а геногруппа V недавно была выделена у мышей. Две группы, наиболее связанные с гастроэнтеритом у людей, представляют собой геногруппу I (GI), которая включает вирус Норфолк, вирус Desert Shield и вирус Southampton; и геногруппу II (GII), которая включает вирус Bristol, вирус Lordsdale, вирус Toronto, вирус Mexico, вирус Hawaii и вирус Snow Mountain.

[00130] В некоторых вариантах осуществления соединения, используемые в данном документе, предназначены для лечения норовирусов, связанных с гастроэнтеритом. В некоторых вариантах осуществления норовирусы связаны с вирусом Норфолк. В некоторых вариантах осуществления норовирусы связаны с HuNV GGII.4.

[00131] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, можно применять для лечения норовируса, причем соединение связывается со свободным вирусом или ингибирует протеазу норовируса. В некоторых случаях соединение может быть нацелено на оба (свободный вирус и протеазу).

[00132] У людей общими симптомами норовируса являются тошнота, рвота, водянистая диарея, боль в животе и, в некоторых случаях, потеря вкуса. Норовирус может вызвать длительную инфекцию у людей с ослабленным иммунитетом. В тяжелых случаях персистирующие инфекции могут привести к норовирусу.-ассоциированная энтеропатия, атрофия ворсинок кишечника и мальабсорбция. Норовирус-ассоциированный гастроэнтерит также называют «зимней рвотой».

[00133] У человека обычно развиваются симптомы гастроэнтерита через 12-48 часов после контакта с норовирусом. Могут наблюдаться общая вялость, слабость, боли в мышцах, головные боли, субфебрилитет.

[00134] Используемые в данном документе термины «состояние, опосредованное коронавирусом» и «коронавирусная инфекция» используются взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного инфекцией коронавируса. Неограничивающие примеры коронавирусов включают коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом (MERS), и вирус SARS-CoV-2 (также известный как 2019-nCoV, или Уханьский коронавирус). Неограничивающие примеры состояний,

опосредованных коронавирусом, или коронавирусных инфекций включают SARS, MERS и COVID-19.

[00135] Коронавирусы представляют собой семейство вирусов, вызывающих заболевания у млекопитающих и птиц. Коронавирусы относятся к подсемейству Orthocoronavirinae семейства Coronaviridae порядка Nidovirales. Существует четыре основных рода коронавирусов, известных как альфа, бета, гамма и дельта. Коронавирусы, поражающие человека, включают коронавирус человека 229E (HCoV-229E), коронавирус человека OC43 (HCoV-OC43), коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), коронавирус человека NL63 (HCoV-NL63, коронавирус New Haven), коронавирус человека коронавирус HKU1, коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV, ранее известный как новый коронавирус 2012 и HCoV-EMC), и SARS-CoV-2 (также известный как 2019-nCoV и Уханьский коронавирус).

[00136] У людей коронавирусы вызывают респираторные инфекции, в том числе обычную простуду, которая обычно протекает в легкой форме, хотя более редкие формы, такие как SARS, MERS и SARS-CoV-2 (причина вспышки COVID-19 в 2019-20 годах), могут быть смертельными. Симптомы различаются у других видов: у кур они вызывают заболевание верхних дыхательных путей, а у коров и свиней коронавирусы вызывают диарею. Не существует вакцин или противовирусных препаратов для профилактики или лечения коронавирусной инфекции человека. Коронавирусы HCoV-229E, -NL63, -OC43 и -HKU1 постоянно циркулируют в человеческой популяции и вызывают респираторные инфекции у взрослых и детей во всем мире.

[00137] В некоторых вариантах осуществления соединения, используемые в данном документе, предназначены для лечения альфа- или бета-коронавирусов. В некоторых случаях используемые в данном документе соединения предназначены для лечения альфа-коронавирусов. Неограничивающие примеры альфакоронавирусов включают HCoV-229E и HCoV-NL63. В некоторых вариантах осуществления соединения, используемые в данном документе, предназначены для лечения бета-коронавирусов. Неограничивающими примерами бета-коронавирусов являются HCoV-HKU1, HCoV-OC43, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления соединения, используемые в данном документе, предназначены для лечения коронавирусов, связанных с SARS, MERS и COVID-19. В некоторых вариантах осуществления соединения коронавируса связаны с SARS. В некоторых вариантах осуществления соединения коронавируса связаны с MERS. В некоторых вариантах осуществления соединения коронавируса связаны с COVID-19.

[00138] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, можно применять для лечения коронавируса, причем соединение связывается со свободным вирусом или ингибирует протеазу коронавируса. В некоторых случаях соединение может быть нацелено на оба (свободный вирус и протеазу).

[00139] У людей общими симптомами коронавируса являются лихорадка, кашель, одышка и миалгия.

[00140] Неограничивающие примеры пикорнавирусных инфекций включают состояния, опосредованные риновирусами, и риновирусные инфекции. Используемые в данном документе термины «состояние, опосредованное риновирусом» и «риновирусная инфекция» используются взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного инфекцией риновирусом.

[00141] Пикорнавирусы поражают как человека, так и животных, могут вызывать тяжелые параличи (паралитический полиомиелит), асептический менингит, гепатит, плевродинию, миокардит, кожную сыпь, простуду; хотя распространена бессимптомная инфекция. Членами данного семейства являются несколько важных с медицинской точки зрения родов, таких как энтеровирусы (включая полиовирус (PV), риновирусы и энтеровирусы человека (например, вирусы Коксаки)); гепатовирус, который включает вирус гепатита А (HAV); и афтовирусы, которые включают вирус ящура (FMDV). Риновирусы признаны основной причиной простуды у людей и включают три различных вида: А, В и С. Передача происходит в основном аэрозольным путем, и вирус размножается в носу.

[00142] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, можно применять для лечения пикорнавирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, можно применять для лечения риновирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, можно применять для лечения риновирусной инфекции, при этом соединение связывается со свободным вирусом или ингибирует протеазу риновируса. В некоторых случаях соединение может быть нацелено на оба (свободный вирус и протеазу).

[00143] Термины «заболевание», «нарушение» и «состояние» могут быть использованы в данном документе взаимозаменяемо для указания на медицинское или патологическое состояние, опосредованное норовирусом или коронавирусом.

[00144] Используемые в данном документе термины «субъект» и «пациент» использованы взаимозаменяемо. Термины «субъект» и «пациент» относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепел или индейка, или млекопитающему), в частности «млекопитающему» включающему не примата (например, корову, свинью, лошадь, овцу, кролика, морскую свинку, крысу, кошку, собаку и мышь) и примата (например, обезьяну, шимпанзе и человека), и более конкретно - человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой не являющееся человеком животное, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корову, свинью или овцу), или домашнее животное (например, собаку, кошку, морскую свинку или кролика). В предпочтительном варианте осуществления субъект представляет собой «человека».

[00145] Используемый в данном документе термин «биологический образец» включает без ограничения клеточные культуры или их экстракты; биопсийный материал,

полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

[00146] Использованный в данном документе термин «множественность заражения» или «МОИ» представляет собой отношение числа инфекционных агентов (например, фага или вируса) к числу мишеней инфекции (например, клеток). Например, при указании на группу клеток, инокулированных инфекционными вирусными частицами, множественность заражения или МОИ представляет собой отношение, определяемое числом инфекционных вирусных частиц, осевших в лунке планшета, поделенное на число клеток-мишеней, присутствующих в данной лунке.

[00147] Использованный в данном документе термин «ингибирование репликации норовирусов» и «ингибирование репликации коронавируса» включает как уменьшение степени репликации вирусов (например, уменьшение по меньшей мере на 10%), так и полную остановку репликации вирусов (т. е. 100% уменьшение степени репликации вирусов). В некоторых вариантах осуществления репликация норовирусов или коронавируса ингибируется по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

[00148] Репликацию вируса гриппа можно измерять любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, можно измерить титр вируса норовируса или коронавируса в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре) или у человека (например, титр вируса в легких пациента). Конкретнее, при исследованиях на клетках в каждом случае клетки культивируют *in vitro*, вирус вносят в культуру в присутствии или отсутствии испытываемого агента и по прошествии подходящего промежутка времени оценивают вирусозависимую конечную точку. Такие анализы известны в данной области. В основе первого типа исследования клеток, который может быть использован в данном изобретении, лежит гибель инфицированных клеток-мишеней, то есть процесс, называемый цитопатическим эффектом (CPE), где вирусная инфекция вызывает истощение ресурсов клетки и в конечном итоге лизис клетки. В первом типе исследования клеток в лунках микротитрационного планшета инфицируют малую долю клеток (типично от 1/10 до 1/1000), вирусу позволяют пройти через несколько циклов репликации в течение 48-72 ч, затем измеряют величину гибели клеток по уменьшению содержания клеточного АТФ по сравнению с неинфицированными контролями. В основе второго типа исследования клеток, который может быть использован в данном изобретении, лежит умножение вирусспецифичных молекул РНК в инфицированных клетках, причем уровни РНК непосредственно измеряют, используя метод гибридизации с ДНК, имеющей разветвленную цепь (bDNA). Во втором типе исследования клеток, малое число клеток первоначально инфицируют в лунках микротитрационного планшета, вирусу позволяют реплицироваться в инфицированных клетках и распространиться на другие клетки, затем клетки подвергают лизису и измеряют содержание вирусной РНК. Данное исследование останавливают рано, обычно спустя 18-36 ч, когда все клетки-мишени еще

живы. Вирусную РНК количественно измеряют посредством гибридизации со специфическими олигонуклеотидными зондами, закрепленными на стенках аналитического планшета, затем усиливают сигнал посредством гибридизации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом.

[00149] Используемый в данном документе термин «вирусный титр» или «титр» является мерой концентрации вируса. Для проверки титра можно использовать серийное разбавление с получением приблизительной количественной информации на основании аналитической процедуры, которая по своей сути дает лишь информацию о положительном или отрицательном результате. Титр соответствует наибольшему коэффициенту разбавления, при котором все еще получают положительный результат; например, положительный результат в первых 8 серийных двукратных разбавлениях соответствует титру 1:256. Для определения титра получают несколько разбавлений, например,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-8}$ .

[00150] Использованный в данном документе термин «лечить», «лечение» и «осуществлять лечение» относятся как к вариантам терапевтического, так и профилактического лечения. Например, варианты терапевтического лечения включают уменьшение или ослабление прогрессирования, тяжести и/или продолжительности состояний, опосредованных норовирусом или коронавирусом, или ослабление одного или более симптомов (а именно, одного или более явных симптомов) состояний, опосредованных норовирусом или коронавирусом, что является результатом введения одного или более терапевтических средств (например, одного или более терапевтических агентов, таких как соединение или композиция по данному изобретению). В конкретных вариантах осуществления терапевтическое лечение включает ослабление по меньшей мере одного измеряемого физического параметра состояния, опосредованного норовирусом или коронавирусом. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает торможение прогрессирования состояния, опосредованного норовирусом или коронавирусом, либо физически, например путем стабилизации явного симптома, физиологически, например путем стабилизации физического параметра, либо обоими путями. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает ослабление или стабилизацию инфекций, опосредованных норовирусом или коронавирусом. Противовирусные препараты могут быть использованы в амбулаторных условиях для лечения людей, уже страдающих от норовируса или коронавируса, для снижения тяжести симптомов и уменьшения количества дней болезни.

[00151] Термин «химиотерапия» относится к применению лекарственных средств, например низкомолекулярных лекарственных средств (а не «вакцин») для лечения нарушения или заболевания.

[00152] Использованные в данном документе термины «профилактика» или «профилактическое применение» и «профилактическое лечение» относятся к любой медицинской или здравоохранительной процедуре, целью которой является предотвращение, а не лечение или вылечивание заболевания. Использованные в данном

документе термины «предотвращать», «предотвращение» и «осуществление предотвращения» относятся к уменьшению риска приобретения или развития данного состояния или к уменьшению или торможению рецидива указанного состояния у субъекта, который не болен, но который находился или может находиться вблизи индивидуума, имеющего данное заболевание. Термин «химиопрофилактика» относится к применению лекарственных средств, например низкомолекулярных лекарственных средств (а не «вакцин») для предотвращения нарушения или заболевания.

[00153] В контексте данного документа профилактическое применение включает применение в ситуациях, в которых была зарегистрирована вспышка, чтобы предотвратить контактную передачу или распространение инфекции в местах, где в близком контакте друг с другом пребывает много людей, которые имеют высокий риск серьезных осложнений норовируса или коронавируса (например, в больничной палате, центр дневной помощи, тюрьма, центр сестринского ухода и так далее). Оно также включает применение среди групп населения, которым необходима защита от норовируса или коронавируса, но которые либо не приобретают защиту после вакцинации (например, из-за слабой иммунной системы), либо когда вакцина им недоступна, либо когда они не могут получить вакцину по причине побочных эффектов. Оно также включает применение на протяжении двух недель после вакцинации, поскольку в течение этого времени вакцина еще неэффективна. Профилактическое применение может также включать осуществление лечения индивидуума, который не болен норовирусом или коронавирусом или который не рассматривается, как имеющий высокий риск осложнений, чтобы уменьшить вероятность инфицирования норовирусом или коронавирусом и передачи его индивидууму с таким высоким риском, который находится в близком контакте с ним (например, работники системы здравоохранения, работники центров сестринского ухода и так далее).

[00154] В некоторых вариантах осуществления способы по данному изобретению представляют собой превентивную или «профилактическую» меру для пациента, в частности человека, имеющего предрасположенность к осложнениям, являющимся результатом инфекции норовируса или коронавируса. Профилактическое использование включает использование в ситуациях, когда был подтвержден «нулевой пациент» или «вспышка», чтобы предотвратить распространение инфекции в остальной части сообщества или группы населения.

[00155] В другом варианте осуществления способы изобретения применяют в качестве «профилактической» меры для членов сообщества или популяционной группы, в частности людей, чтобы предотвратить распространение инфекции.

[00156] В контексте данного документа «эффективное количество» относится к количеству, достаточному, чтобы добиться желаемого биологического ответа. В данном изобретении желаемый биологический ответ заключается в том, чтобы ингибировать репликацию норовируса или коронавируса, уменьшить количество норовируса или коронавируса или уменьшить или ослабить тяжесть, длительность, прогрессирование или манифестацию обусловленной норовирусом или коронавирусом инфекции, предотвратить

развитие обусловленной норовирусом или коронавирусом инфекции, предотвратить рецидив, развитие, манифестацию или прогрессирование симптомов, связанных с обусловленной норовирусом или коронавирусом инфекцией, либо повысить или улучшить профилактический или терапевтический эффект(ы) другой терапии, используемой против инфекций норовируса или коронавируса. Точное количество соединения, вводимого субъекту, зависит от способа введения, типа и тяжести инфекции и от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарств. Специалисты в данной области техники могут определить подходящие дозы в зависимости от указанных и других факторов. В случае совместного введения с другими противовирусными агентами, например совместного введения с лекарственным средством против норовируса или коронавируса, «эффективное количество» второго агента будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Для одобренных агентов известны подходящие дозировки, и они могут быть подобраны специалистом в данной области в соответствии с состоянием пациента, типом состояния(ий), подвергаемых лечению, и количеством описанного в данном документе соединения, которое применяют. В случаях, когда количество явно не указано, для эффективного количества следует предложить предположительное значение. Например, раскрытые в данном документе соединения могут быть введены субъекту в дозировках в диапазоне приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки для терапевтического или профилактического лечения.

[00157] В общем, режимы дозирования могут быть выбраны в соответствии с разнообразными факторами, включая подвергаемое лечению нарушение и тяжесть нарушения; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения, путь введения и скорость экскреции конкретного применяемого соединения; почечную и печеночную функцию субъекта; и конкретное применяемое соединение или его соль, продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или совместно с конкретным применяемым соединением, и подобные им факторы, хорошо известные в медицинских областях. Специалист в данной области может легко определить и предписать эффективное количество описанных в данном документе соединений, требуемое для лечения, профилактики, торможения (полностью или частично) или остановки прогрессирования заболевания.

[00158] Дозировки описанных в данном документе соединений могут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,1 до около 50 мг/кг массы тела/сутки или от около 1 до около 25 мг/кг массы тела/сутки. Следует понимать, что общее суточное количество может быть введено в виде одной дозы или может быть введено в виде нескольких доз, например, дважды в сутки (например, каждые 12 часов), три раза в сутки (например, каждые 8 часов) или четыре раза в сутки (например, каждые 6 часов).

[00159] Для проведения терапевтического лечения описанные в данном документе соединения могут быть введены пациенту в пределах, например, 48 ч (или в пределах 40 ч

или менее чем через 2 дня, или менее чем через 1,5 дня или в пределах 24 ч) после появления симптомов (например, заложенности носа, боли в горле, кашля, ломоты, слабости, головных болей и озноба/потения). Терапевтическое лечение может длиться в течение любого подходящего срока, например, в течение 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток и так далее. Для проведения профилактического лечения при вспышке в группе компактно проживающего населения описанные в данном документе соединения могут быть введены нулевому пациенту в пределах, например, 2 суток после появления симптомов, и такое лечение может быть продолжено в течение любого подходящего срока, например, в течение 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 28 суток, 35 суток, 42 суток и так далее.

#### Комбинированная терапия

[00160] Описанные в данном документе соединения можно применять в комбинированной терапии, т. е. в сочетании с другими соединениями, проявляющими активность против норовируса или коронавируса, или в сочетании с вакциной. Комбинированная терапия может быть особенно пригодной, когда пациент может подвергаться воздействию более чем одной формы норовируса или коронавируса.

[00161] Безопасное и эффективное количество может быть обеспечено в способе или фармацевтической композиции по данному изобретению, в которых применяют соединение формулы I, из таблицы A, таблицы B или таблицы C, или его фармацевтически приемлемую соль отдельно или в комбинации с дополнительным подходящим терапевтическим агентом, например, противовирусным агентом или вакциной. При использовании «комбинированной терапии» безопасное и эффективное количество может быть обеспечено, используя первое количество соединения формулы I, из таблицы A, таблицы B или таблицы C или его фармацевтически приемлемой соли, и второе количество дополнительного подходящего терапевтического агента (например, противовирусного агента или вакцины).

[00162] В вариантах осуществления соединение формулы I, из таблицы A, таблицы B или таблицы C или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительный терапевтический агент вводят в безопасном и эффективном количестве (т. е. каждое в количестве, которое было бы терапевтически эффективным, если вводить отдельно). В других вариантах осуществления соединение формулы I, из таблицы A, таблицы B или таблицы C или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительный терапевтический агент, каждое, вводят в количестве, которое само по себе не обеспечивает терапевтического эффекта (субтерапевтическая доза). В еще других вариантах осуществления соединение формулы I, из таблицы A, таблицы B или таблицы C или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в безопасном и эффективном количестве, тогда как дополнительный терапевтический агент вводят в субтерапевтической дозе. В еще других вариантах осуществления соединение формулы I, из таблицы A, таблицы B или таблицы C его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в субтерапевтической дозе, тогда как дополнительный терапевтический агент, например, подходящий противовирусный терапевтический агент вводят в безопасном и эффективном количестве.



[00163] Используемые в данном документе термины «в комбинации» или «совместное введение» могут быть использованы взаимозаменяемо для указания на использование более чем одного терапевтического средства (например, одного или более профилактических и/или терапевтических агентов). Использование данных терминов не накладывает ограничений на порядок, в котором терапевтические средства (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводят субъекту.

[00164] Совместное введение охватывает введение первого и второго количеств соединений, используемых при совместном введении, по существу одновременно, как, например, в единой фармацевтической композиции, например, капсуле или таблетке, содержащей фиксированное соотношение первого и второго количеств, или в нескольких, отдельных капсулах или таблетках для каждого количества. Кроме того, такое совместное введение также охватывает использование каждого соединения последовательно в любом порядке.

[00165] В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам комбинированной терапии для ингибирования репликации вирусов в биологических образцах или у пациентов или для лечения или профилактики инфекций, вызванных норовирусом или коронавирусом, у пациентов с использованием соединений или фармацевтических композиций, описанных в данном документе, например, соединения формулы I, из таблицы А, таблицы В или таблицы С, или его фармацевтически приемлемой соли. Соответственно, фармацевтические композиции также включают таковые, содержащие соединение, как описано в данном документе (например, ингибитор репликации вирусов) в комбинации с противовирусным соединением, проявляющим активность против норовируса или коронавируса.

[00166] Способы применения соединений и композиций, раскрытых в данном документе, также включают комбинацию химиотерапии с соединением или композицией формулы I, из таблицы А, таблицы В или таблицы С, или его фармацевтически приемлемой соли или с комбинацией соединения или композиции данного изобретения с другим противовирусным агентом.

[00167] Когда совместное введение включает раздельное введение первого количества соединения формулы I, таблицы А, таблицы В или таблицы С или его фармацевтически приемлемой соли или второго количества дополнительного терапевтического агента, соединения вводят достаточно близко друг к другу по времени, чтобы получить желаемый терапевтический эффект. Например, период времени между каждым введением, который может приводить к желаемому терапевтическому эффекту, может изменяться в диапазоне от минут до часов и может быть определен, принимая во внимание свойства каждого соединения, такие как активность, растворимость, биодоступность, время полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение формулы I, таблицы А, таблицы В или таблицы С или его фармацевтически приемлемая соль и второй терапевтический агент могут быть введены в любом порядке в течение около 24 часов друг за другом, в течение около 16 ч друг за другом, в течение около

8 часов друг за другом, в течение около 4 часов друг за другом, в течение около 1 часа друг за другом или в течение около 30 минут друг за другом.

[00168] Более конкретно, первое терапевтическое средство (например, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение по данному изобретению) может быть введено субъекту до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 96 часов, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 часа, 2 часов, 4 часов, 6 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 96 часов, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второго терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента, такого как противовирусное средство).

[00169] Понятно, что способ совместного введения первого количества соединения формулы I, таблицы A, таблицы B или таблицы C или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества дополнительного терапевтического агента может привести к усиленному или синергетическому терапевтическому эффекту, причем объединенный эффект больше, чем аддитивный эффект, который появлялся бы в результате раздельного введения первого количества соединения формулы I, таблицы A, таблицы B или таблицы C или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества дополнительного терапевтического агента.

[00170] Использованный в данном документе термин «синергетический» относится к комбинации соединения по данному изобретению и другого терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента), которое более эффективно, чем аддитивные эффекты терапевтических средств. Синергетический эффект комбинации терапевтических средств (например, комбинации профилактических или терапевтических агентов) может допускать применения меньших дозировок одного или более терапевтических средств и/или менее частое введение указанных терапевтических средств субъекту. Возможность использовать меньшие дозировки терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента) и/или вводить указанное терапевтическое средство менее часто может приводить к снижению токсичности, связанной с введением указанного терапевтического средства субъекту без уменьшения эффективности указанного терапевтического средства в предотвращении, сдерживании или лечении нарушения. Кроме того, синергетический эффект может приводить к повышению эффективности агентов в плане профилактики, сдерживания или лечения нарушения. Наконец, синергетический эффект комбинации терапевтических средств (например, комбинации профилактических или терапевтических агентов) может устранить или уменьшить вредные или нежелательные побочные эффекты, связанные с использованием каждого терапевтического средства по отдельности.

[00171] Когда комбинируемая терапия, использующая соединения по данному изобретению, сочетается с противогриппозной вакциной, оба терапевтических агента могут

быть введены таким образом, что период времени между каждым введением может быть дольше (например, составляя дни, недели или месяцы).

[00172] Наличие синергетического эффекта может быть определено, используя подходящие способы оценки взаимодействия лекарственных средств. Подходящие способы включают, например, сигмоидальное уравнение для расчета максимальной эффективности  $E_{max}$  (Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), уравнение аддитивности Loewe (Loewe, S, and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926) и уравнение медианного эффекта (Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Каждое вышеупомянутое уравнение может быть применено к экспериментальным данным для построения соответствующей диаграммы, способствующей оценке эффектов комбинации лекарственных средств. Соответствующие диаграммы, относящиеся к вышеупомянутым уравнениям, представляют собой соответственно кривую типа «концентрация-эффект», кривую изоболограммы и кривую показателя аддитивности.

#### Методы хирального разделения

[00173] Описанные в данном документе соединения могут иметь асимметрические центры и встречаться в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных диастереомеров или энантиомеров, причем все изомерные формы включены в настоящее описание. Соединения по данному изобретению, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделенными в оптически активных и рацемических формах. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. В данном изобретении охвачены рацемические, оптически активные, полиморфные или стереоизомерные формы или их смеси, соединения по данному изобретению, которые обладают подходящими свойствами, описанными в данном документе. Оптически активные формы могут быть получены, например, разделением рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных материалов, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы или ферментативным разделением. Можно либо очистить соответствующее соединение, затем дериватизировать соединение с образованием соединений, описанных в данном документе, либо очистить само соединение.

[00174] Оптически активные формы соединений могут быть получены с использованием любого метода, известного в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, разделение рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных веществ, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы.

[00175] Примеры методов получения оптически активных материалов включают по меньшей мере следующие. i) физическое разделение кристаллов: методика, с помощью которой макроскопические кристаллы индивидуальных энантиомеров разделяются вручную. Данная методика может использоваться в случае, если существуют кристаллы отдельных энантиомеров, *т. е.* материал представляет собой конгломерат, и кристаллы

визуально различаются; ii) одновременная кристаллизация: методика, при которой отдельные энантиомеры кристаллизуются отдельно из раствора рацемата, возможно только в том случае, если последний представляет собой конгломерат в твердом состоянии; iii) ферментативное разделение: методика, при которой частичное или полное разделение рацемата в силу разной скорости реакции для энантиомеров с ферментом; iv) ферментативный асимметричный синтез: способ синтеза, при котором по меньшей мере на одной стадии синтеза используется ферментативная реакция для получения энантиомерно чистого или обогащенного синтетического предшественника желаемого энантиомера; v) химический асимметричный синтез: способ синтеза, посредством которого желаемый энантиомер синтезируется из ахирального предшественника в условиях, которые вызывают асимметрию (*m. e.* хиральность) в продукте, что может быть достигнуто с использованием хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ; vi) методы разделения диастереомеров: метод, при котором рацемическое соединение приводят в контакт с энантиомерно чистым реагентом (хиральным вспомогательным веществом), который превращает отдельные энантиомеры в диастереомеры. Получающиеся в результате диастереомеры затем разделяют с помощью хроматографии или кристаллизации благодаря их теперь более отчетливым структурным различиям, а затем хиральное вспомогательное вещество удаляют, получая желаемый энантиомер; vii) асимметричные превращения первого и второго порядка: метод, при которой диастереомеры из рацемата уравнивают, получая перевес в растворе диастереомера из желаемого энантиомера или где предпочтительная кристаллизация диастереомера из желаемого энантиомера нарушает равновесие, такое, что в конечном итоге в принципе все вещества превращается в кристаллический диастереомер из желаемого энантиомера. Желаемый энантиомер затем высвобождается из диастереомера; viii) кинетические разрешения: данный метод относится к достижению частичного или полного разделения рацемата (или дальнейшего разделения частично разделенного соединения) за счет неравных скоростей реакции энантиомеров с хиральным нерацемическим реагентом или катализатором в кинетических условиях; ix) энантиоспецифический синтез из нерацемических предшественников: метод синтеза, при котором желаемый энантиомер получают из нехиральных исходных веществ и где стереохимическая целостность не нарушается или нарушается лишь минимально в ходе синтеза; x) хиральная жидкостная хроматография: метод, при котором энантиомеры рацемата разделяют в жидкой подвижной фазе в силу различий в их взаимодействии с неподвижной фазой (включая, но не ограничиваясь, с помощью хиральной ВЭЖХ). Стационарная фаза может быть изготовлена из хирального вещества, или подвижная фаза может содержать дополнительное хиральное вещество, чтобы вызвать различные взаимодействия; xi) xi) хиральная газовая хроматография: метод, при котором рацемат улетучивается и энантиомеры разделяются в силу их различного взаимодействия в газовой подвижной фазе с колонкой, содержащей фиксированную нерацемическую хиральную фазу адсорбента; xii) экстракция хиральными растворителями: метод, посредством которого энантиомеры разделяются посредством преимущественного растворения одного

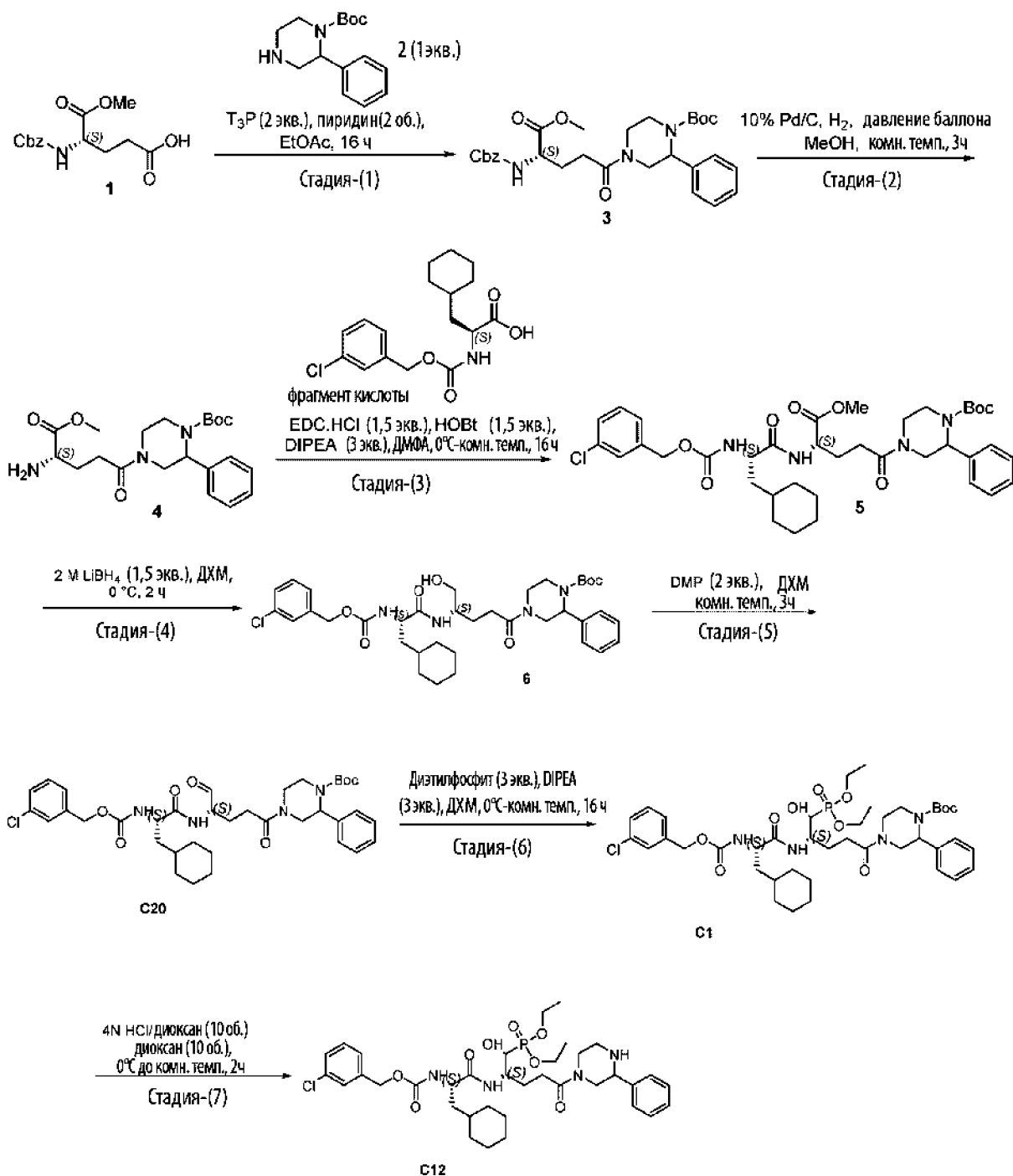
энантиомера в конкретном хиральном растворителе; xiii) перенос через хиральные мембраны: метод, при котором рацемат приводят в контакт с тонким мембранным барьером. Барьер обычно разделяет две смешиваемые жидкости, одна из которых содержит рацемат, и движущая сила, такая как концентрация или перепад давления, вызывает преимущественный перенос через мембранный барьер. Разделение происходит в результате нерацемической хиральной природы мембраны, которая позволяет проходить только одному энантиомеру рацемата.

[00176] Хиральная хроматография, включая, но не ограничиваясь, хроматографию с подвижным слоем, используется в одном варианте осуществления. Большое разнообразие хиральных стационарных фаз является коммерчески доступно.

[00177] Настоящее изобретение будет лучше понято со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

[00178] Синтез соединений

ПРИМЕР 1: Синтез соединений C12, C20 и C1



*трет*-бутил-4-((S)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (3)

Смесь (S)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (**1**) (1 г, 3,389 ммоль), *трет*-бутил-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (**2**) (888 мг, 3,389 ммоль) и пиридина (2 мл, 1 объем) в EtOAc (40 мл) при 0°C обрабатывали T<sub>3</sub>P (4,31 мл, 50% масс. в EtOAc, 16,129 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили 1N HCl (20 мл) и добавляли воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем,

элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил-4-((S)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (**3**). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$ : 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  540,40 (M+H)<sup>+</sup>

*трет*-бутил-4-((S)-4-амино-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (**4**)

[00179] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((S)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (**3**) (1 г, 1,855 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли 10% Pd/C (500 мг, 50% влаги) при комн. темп., и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (давление баллона). За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакцию смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (2 x 10 мл) и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-((S)-4-амино-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (**4**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  406,35 (M+H)<sup>+</sup>

*трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (**5**)

[00180] При 0°C к перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (1 г, 2,949 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли EDC.HCl (845 мг, 4,424 ммоль), НОВТ (597 мг, 4,424 ммоль), DIPEA (1,5 мл, 8,849 ммоль) и *трет*-бутил-4-((S)-4-амино-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (**4**) (1,38 г, 3,539 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  727,67 (M+H)<sup>+</sup>

*трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-гидроксипентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (**6**)

[00181] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-метокси-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (**5**) (900 мг, 1,241 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,24 мл, 2,48 ммоль) при 0 °C, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакцию смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2x30

мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-гидроксипентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (6).

**Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ  $R_f$  0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=699,2$  (M+H)<sup>+</sup>

*трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1- карбоксилат (C20)

[00182] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-гидроксипентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (6) (150 мг, 0,2148 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (273 мг, 0,6446 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения *трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (C20).

**Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  697,27 (M+H)<sup>+</sup>

*трет*-бутил-4-((4S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(диэтоксифосфорил)-5-гидроксипентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (C1)

[00183] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-оксопентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (C20) (200 мг неочищенного, 0,2873 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (0,16 мл, 0,8620 ммоль), затем диэтилфосфит (0,12 мл, 0,8620 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. на 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2x15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-((4S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(диэтоксифосфорил)-5-гидроксипентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (C1). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=835,58$  (M+H)<sup>+</sup>

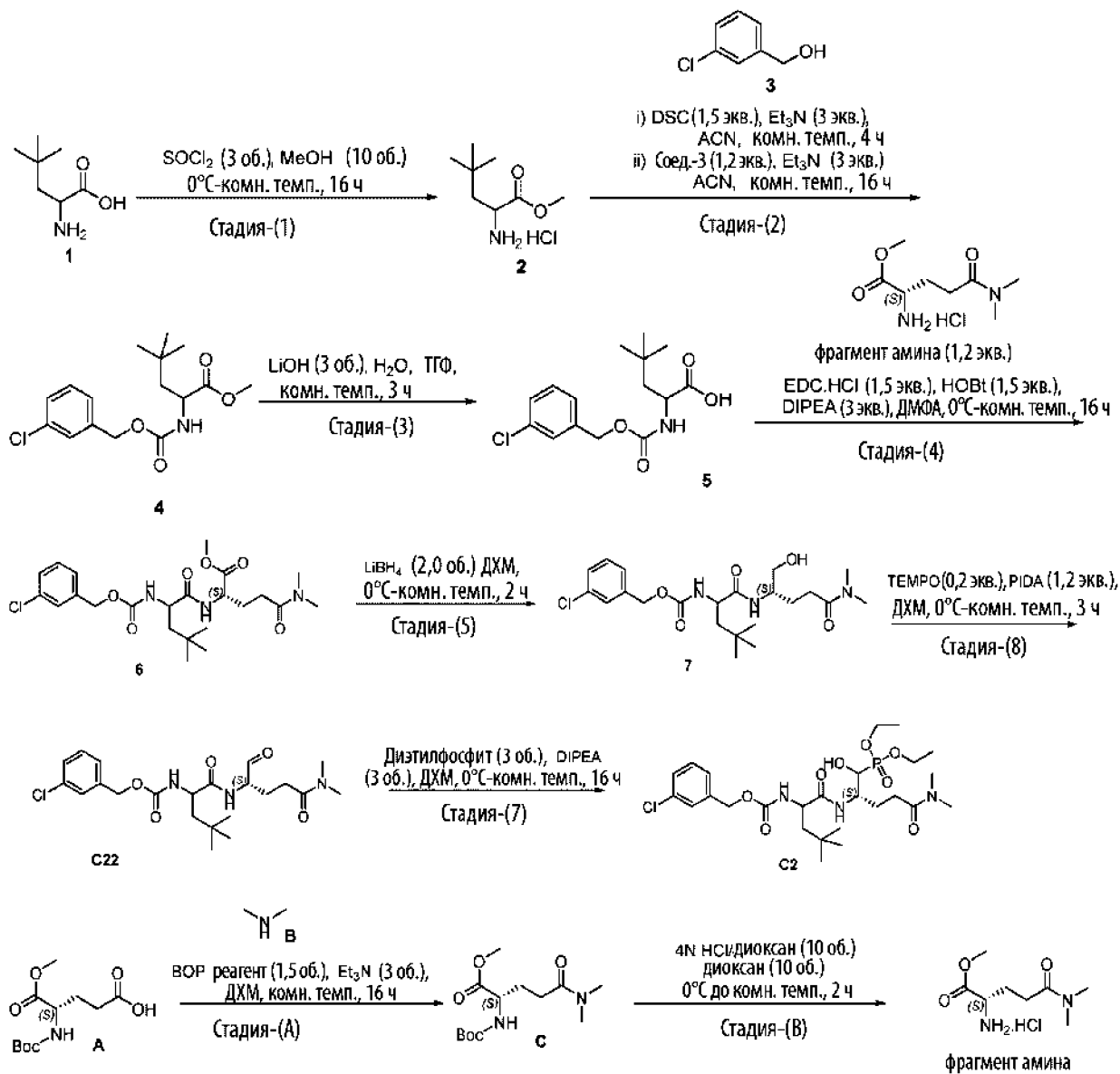
3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-5-оксо-5-(3-фенилпиперазин-1-ил)пентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C12)

[00184] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((4S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(диэтоксифосфорил)-5-гидроксипентаноил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (C1) (220 мг, 0,2637 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли по каплям 4 N HCl в диоксане (2 мл) при 0 °C, и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью



ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-5-оксо-5-(3-фенилпиперазин-1-ил)пентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C12**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=735,53 (M+H)^+$

ПРИМЕР 2: Синтез соединений **C22** и **C2**



Метил-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5,N5-диметил-L-глутаминат (**C**)

[00185] К перемешиваемому раствору (S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (**A**) (3 г, 11,4942 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТЕА (3,2 мл, 22,988 ммоль) и добавляли реагент WOP (7,62 г, 17,241 ммоль) и 2М диметиламин в ТГФ (7,4 мл, 14,942 ммоль) (**B**) при 0 °С, а затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (2×50 мл).

Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 40% метанолом в ДХМ с получением метил-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5,N5-диметил-L-глутамината (**С**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  289,30  $[M+H]^+$

Гидрохлорид метил-N5,N5-диметил-L-глутамината (фрагмент амина)

[00186] К перемешиваемому раствору метил-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5-(3-хлорфенэтил)-N5-метил-L-глутамината (**С**) (1,5 г, 5,208 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли по каплям добавляли 4N раствор HCl в диоксане (15 мл) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил-N5,N5-диметил-L-глутамината (фрагмент амина). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  189,17  $[M+H]^+$

гидрохлорид метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата (2)

[00187] К перемешиваемому раствору 2-амино-4,4-диметилпентановой кислоты (**1**) (4 г, 27,586 ммоль) в MeOH (40 мл) при комн. темп. по каплям добавляли  $SOCl_2$  (12 мл, 3 об.) при 0 °С. и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка в виде твердого вещества. Вещество растирали с петролейным эфиром, твердое вещество фильтровали, затем сушили в вакууме с получением гидрохлорида метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата (**2**). Система ТСХ: 5% MeOH/ДХМ  $R_f$  0,3

Метил-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноат (4)

[00188] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)метанола (**3**) (2 г, 14,084 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли N, N'-дисукцинамидилкарбонат (5,4 г, 21,126 ммоль), а затем триэтиламин (6 мл, 42,25 ммоль) при комнатной температуре, и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную массу использовали непосредственно в последующей реакции.

[00189] В другую круглодонную колбу помещали гидрохлорид метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата (**2**) (3,27 г, 16,901 ммоль) в ACN (20 мл) и обрабатывали триэтиламином (6 мл, 42,252 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли по каплям приготовленную выше реакционную массу, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата (**4**). Система ТСХ: 20%

этилацетата в петролейном эфире; **Rf**: 0,6 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z=328,41$  (M+H)<sup>-</sup>

2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентановая кислота (5)

[00190] К перемешиваемому раствору метил-2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата (4) (1,5 г, 4,587 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (330 мг, 13,761 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли 2N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. соединение 2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентановой кислоты (5). Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире; **Rf**: 0,2 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  620,1 (M+H)<sup>+</sup>

Метил-N2-(2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноил)-N5,N5-диметил-L-глутаминат (6)

[00191] К перемешиваемому раствору 2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентановой кислоты (5) (1,6 г, 5,1118 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,46 г, 7,667 ммоль), НОВТ (1,03 г, 7,667 ммоль), DIPEA (1,96 мл, 10,6508 ммоль) и гидрохлорид метил-N5-(3-хлорфенэтил)-N5-метил-L-глутамината (фрагмент амина) (2,7 мл, 15,335 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 80% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-N2-(2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноил)-N5,N5-диметил-L-глутамината (6). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ **Rf**: 0,3 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z=484,90$  [M+H]<sup>+</sup>

3-Хлорбензил(1-(((S)-5-(диметиламино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (7)

[00192] К перемешиваемому раствору метил-N2-(2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноил)-N5,N5-диметил-L-глутамината (6) (600 мг, 1,2422 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°С добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,3 мл, 2,484 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлорбензил(1-(((S)-5-(диметиламино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **Rf**: 0,1 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z=456,47$

(M+H)<sup>+</sup>

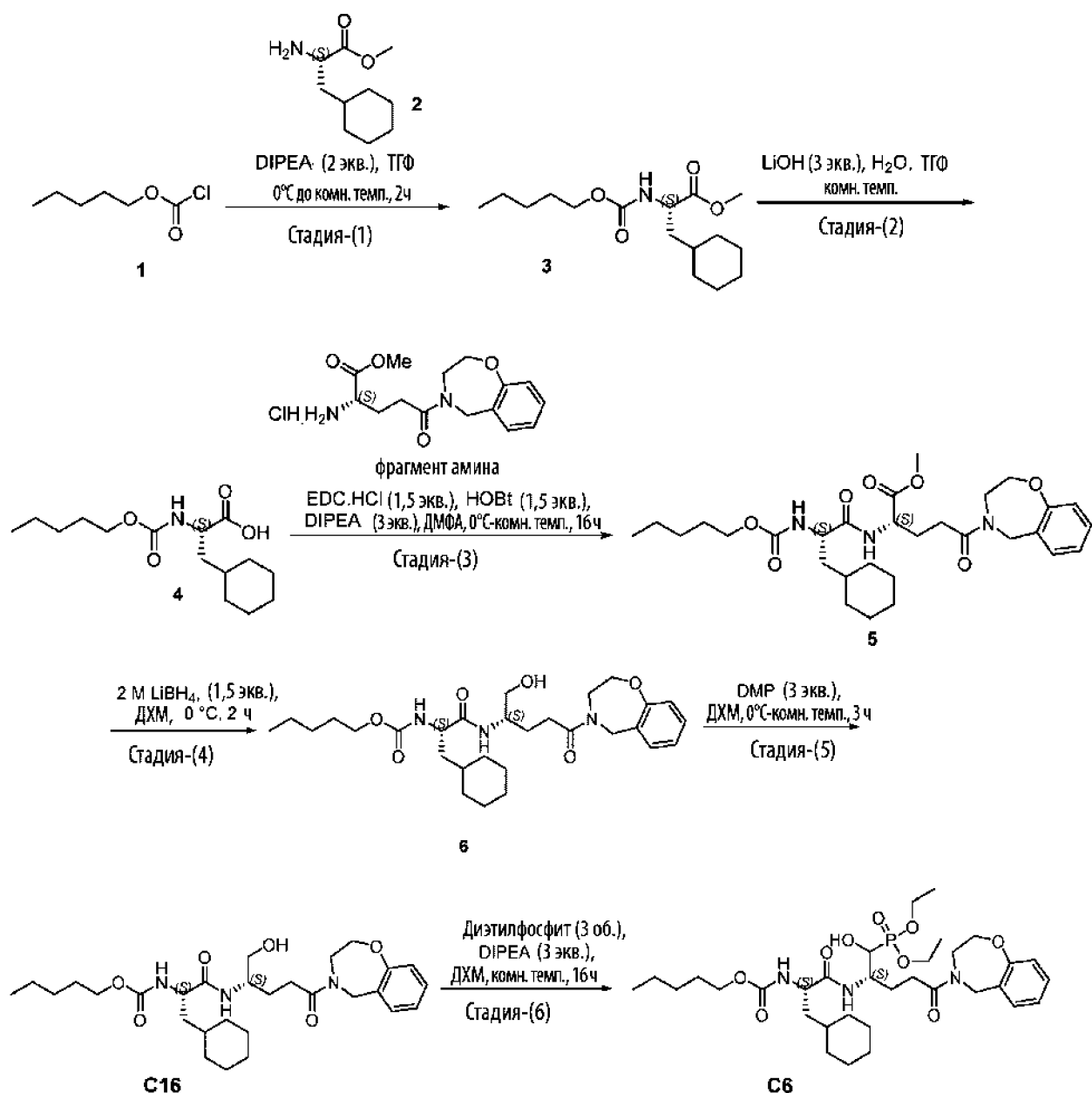
3-Хлорбензил(1-(((S)-5-(диметиламино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (C22)

[00193] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-(1-(((S)-5-(диметиламино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7) (150 мг, 0,329 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С, добавляли PIDA (127 мг, 0,395 ммоль), а затем добавляли TEMPO (10 мг, 0,065 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата нат (3 x 20 мл), затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-(1-(((S)-5-(диметиламино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (C22). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 454,25 (M+H)<sup>+</sup>

3-Хлорбензил-(1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(диметиламино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (C2)

[00194] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-(1-(((S)-5-(диметиламино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (C22) (200 мг, 0,4415 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,324 ммоль), затем добавляли диэтилфосфит (0,2 мл, 1,324 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-(1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(диметиламино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (C2). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=592,51 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 3: Синтез соединений С16 и С6.



Метил-(S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропаноат (3)

[00195] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (2) (3 г, 13,531 ммоль) в ТГФ (20 мл) и DIPEA (7 мл, 40,59 ммоль) при 0°C добавляли пентилкарбонохлоридат (1) (2,34 мл, 16,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропаноата. Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР): m/z 330,2 (M+NH)<sup>+</sup>

(S)-3-Циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропановая кислота (4)

[00196] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-

(((пентилокси)карбонил)амино)пропаноата (**3**) (2,5 г, 8,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (600 мг, 25 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляют водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (**4**). Система ТСХ: 5% MeOH/ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2

Метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноат (**5**)

[00197] К перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (**4**) (1 г, 3,5 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (1 г, 5,2 ммоль), НОВТ (700 мг, 5,23 ммоль), DIPEA (1,7 мл, 10,46 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина**) (1,38 г, 4,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 560,63 (M+H)<sup>+</sup>

Пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**6**)

[00198] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**5**) (900 мг, 1,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,2 мл, 1,53 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=532,5 (M+H)<sup>+</sup>

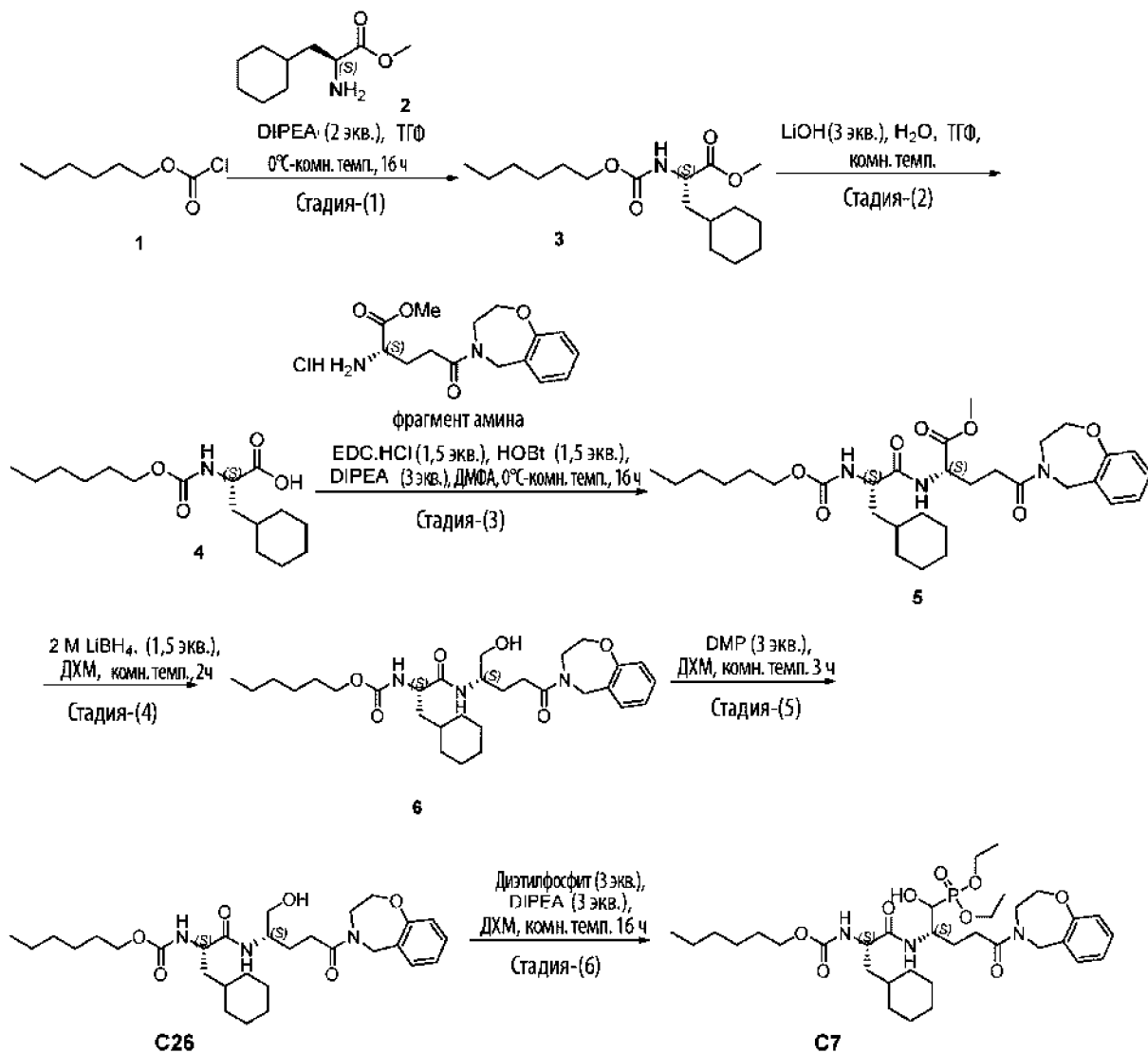
Пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C16)

[00199] К перемешиваемому раствору пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**) (200 мг, 0,376 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (479 мг, 1,13 г). ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C16**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  530,56 (M+H)<sup>+</sup>

Пентил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**C6**)

[00200] К перемешиваемому раствору пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C16**) (248 мг, 0,47 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,41 ммоль), затем диэтилфосфит (0,19 мл, 1,41 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением пентил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C6**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,45 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =668,68 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 4: Синтез соединений C26 и C7.



### Метил-(S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропаноат (3)

[00201] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (2) (4,8 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) и DIPEA (9,7 мл, 5,4 ммоль) при 0°C добавляли гексилкарбонохлоридат (1) (3 г, 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропаноата (3). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР): m/z=314,42 (M+H)<sup>+</sup>

[00202] (S)-3-Циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропановая кислота (4)

[00203] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропаноата (3) (2 г, 6,36 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (450 мг, 19 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС.



Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляют водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (4). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 300,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00204] *трет*-Бутил-1-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-метокси-5-оксопентаноил)-1,2,3,5-тетрагидро-4*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-4-карбоксилат (5)

[00205] При 0°C к перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (1,2 г, 4 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли EDC.HCl (1,14 г, 6 ммоль), НОВТ (834 мг, 6 ммоль), DIPEA (2 мл, 12 ммоль) и гидрохлорид метил-(S)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина**) (1,57 г, 4,8 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил-1-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-метокси-5-оксопентаноил)-1,2,3,5-тетрагидро-4*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-4-карбоксилата (5). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 574,53 (M+H)<sup>+</sup>

[00206] Гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (6)

[00207] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (5) (960 мг, 1,67 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiNH<sub>4</sub> в ТГФ (1,25 мл, 1,5 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=546,51 (M+H)<sup>+</sup>

[00208] Гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (С26)

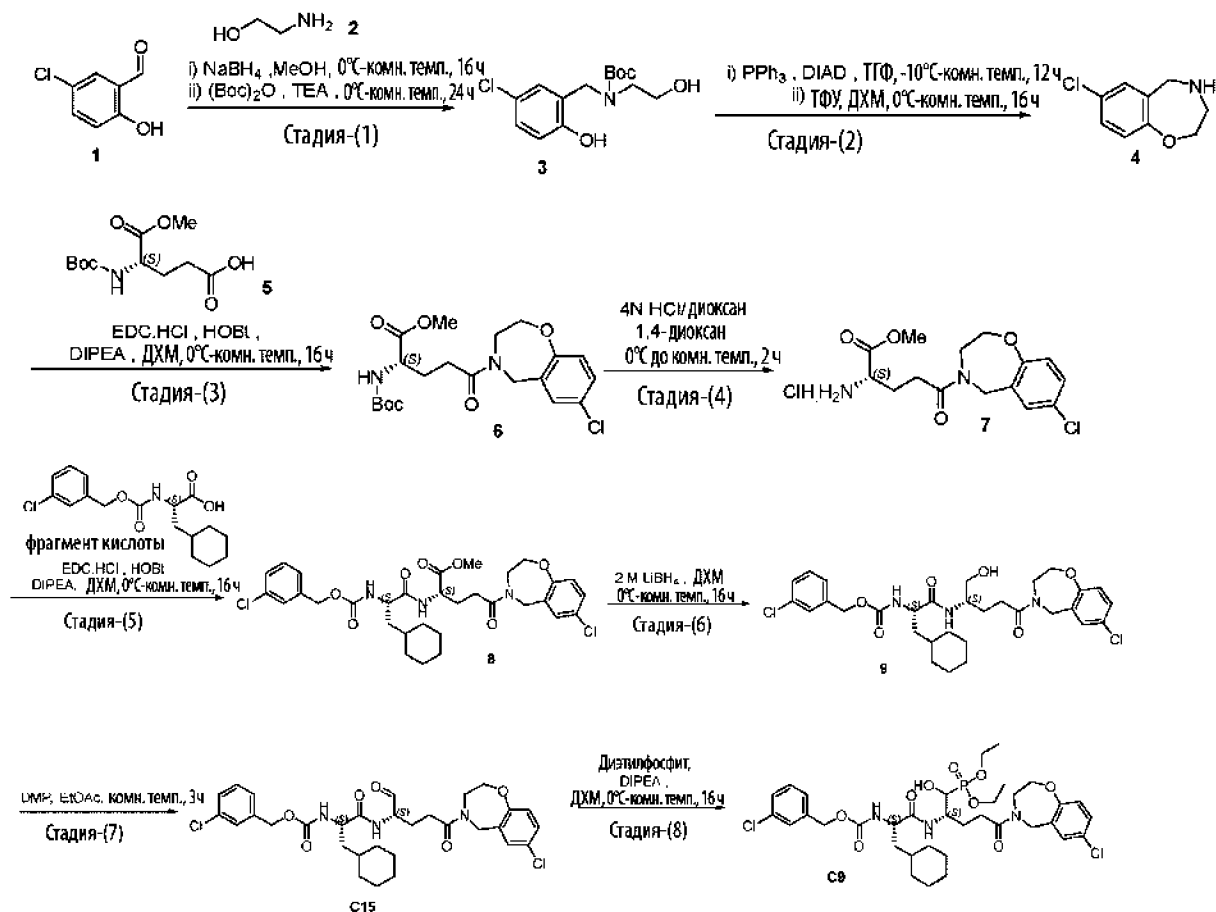
[00209] К перемешиваемому раствору гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6) (250 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли периодинан

Десса-Мартина (583 мг, 1,37 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C26**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 544,55 (M+H)<sup>+</sup>

[00210] Гексил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**C7**)

[00211] К перемешиваемому раствору гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (248 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,23 мл, 1,37 ммоль), а затем диэтилфосфит (0,18 мл, 1,37 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением гексил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C7**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=682,6 (M+H)<sup>+</sup>

[00212] Пример 5: Синтез соединения C15 и C9



[00213] Трет-бутил(5-хлор-2-гидроксибензил)(2-гидроксиэтил)карбамат (3)

[00214] К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-гидроксибензальдегида (**1**) (5 г, 32,05 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 2-аминоэтан-1-ол (**2**) (1,95 мл, 32,05 ммоль) при комн. темп. и перемешивали в течение 6 ч, затем добавляли  $\text{NaBH}_4$  (605 мг, 16,02 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (2,8 мл, 19,93 ммоль),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (3,98 г, 18,27 ммоль) и оставляли при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и подкисляли до pH ~ 4 с помощью 2N HCl, твердые вещества фильтровали и промывали водой (100 мл), сушили в вакууме с получением трет-бутил(5-хлор-2-гидроксибензил)(2-гидроксиэтил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 300,35 [M-H]

[00215] 7-Хлор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (4)

[00216] К перемешиваемому раствору DIAD (3,25 г, 16,12 ммоль), трифенилфосфина (4,22 г, 13,12 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли трет-бутил(5-хлор-2-гидроксибензил)(2-гидроксиэтил)карбамат (**3**) (5 г, 16,61 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -10°C и оставляли при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли ТФУ (17 мл) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь подщелачивали при pH ~ 12 с помощью 10% NaOH и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия,

концентрировали при пониженном давлении с получением 7-хлор-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепина (**4**). Система ТСХ: 100% этилацетата R<sub>f</sub>: 0,25 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 184,33 [M+H]<sup>+</sup>

[00217] Метил(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноат (**5**)

[00218] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (**5**) (1,5 г, 57,47 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,64 г, 86,20 ммоль), НОВТ (1,16 г, 86,20 ммоль), DIPEA (3,17 мл, 172,3 ммоль) и 7-хлор-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин (**4**) (2,1 г, 68,96 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**6**). Система ТСХ: 70% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 427,36 [M+H]<sup>+</sup>

[00219] Гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**7**)

[00220] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**6**) (2 г, 4,69 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли по каплям 4 *N* HCl в диоксане (20 мл) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комн. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил(*S*)-2-амино-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**7**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): *m/z*=327,25 [M+H]<sup>+</sup>

[00221] Метил(*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-оксопентаноат (**7**)

[00222] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (0,7 г, 2,064 ммоль) ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (0,59 г, 3,097 ммоль), НОВТ (0,418 г, 3,097 ммоль), DIPEA (0,5 мл, 6,19 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**7**) (0,896 г, 2,477 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 45% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил(*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-2-(((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-оксопентаноата (8).

**Система ТСХ:** 50% этилацетата в петролейном эфире; **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=647,22$  (M+H)<sup>+</sup>

[00223] 3-Хлорбензил-((*S*)-1-(((*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (8)

[00224] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-2-(((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-оксопентаноата (8) (0,3 г, 0,463 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,7 мл, 0,46 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-хлорбензил-((*S*)-1-(((*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (9). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=620,26$  (M+H)<sup>+</sup>

[00225] 3-Хлорбензил-((*S*)-1-(((*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C15)

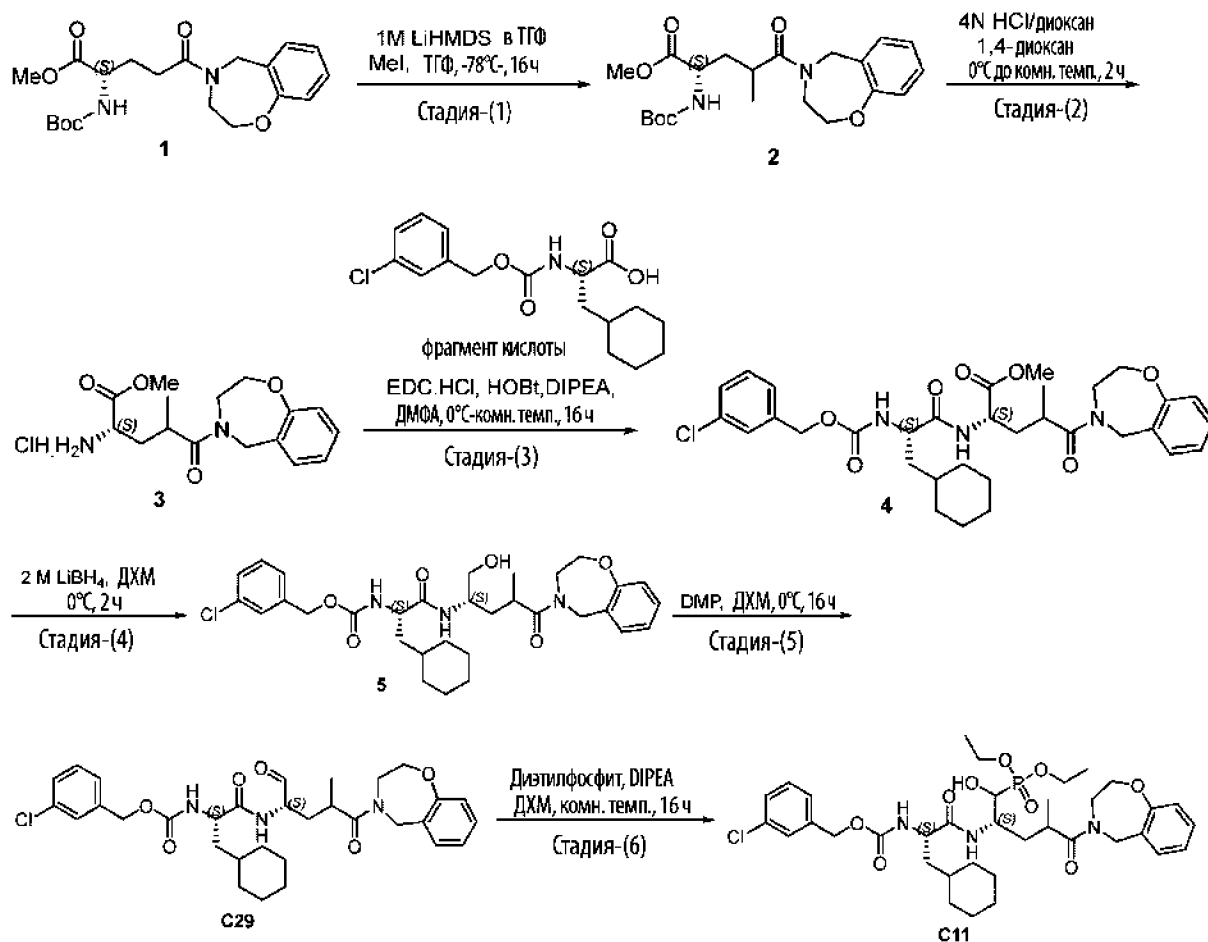
[00226] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((*S*)-1-(((*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (9) (200 мг, 0,33 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (426 мг, 1,005 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукт. Данный неочищенный продукт очищали хроматографии CombiFlash, элюируя 3% метанолом в дихлорметане, с получением 3-хлорбензил-((*S*)-1-(((*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (C15). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=618,33$  (M+H)<sup>+</sup>

[00227] 3-Хлорбензил-((2*S*)-1-(((2*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C9)

[00228] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((*S*)-1-(((*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4 (*5H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-

оксипропан-2-ил)карбамата (**C15**) (250 мг неочищенного, 0,405 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,215 ммоль), затем диэтилфосфит (0,12 мл, 1,215 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-1-(((2*S*)-5-(7-хлор-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксипропан-2-ил)карбамата (**C9**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 756,10 (M+H)<sup>+</sup>

[00229] Пример 6: Синтез соединений C29 и C11.



[00230]

Метил-(2*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноат (2)

[00231] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-5-оксопентаноата (1) (2,0 г, 5,08 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 1M LHMDS (10,7 мл, 10,01 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли метилиодид (1,2 мл, 20,32 ммоль) в ТГФ и перемешивали при -78 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при

пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноата (**2**). Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане **Rf**: 0,4 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z=407,41$  [M+H]<sup>+</sup>

[00232] Гидрохлорид метил-(2*S*)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноата (**3**)

[00233] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноата (**4**) (2,2 г, 7,18 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли по каплям 4*N* раствор HCl в диоксане (20 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил-(2*S*)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноата (**3**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **Rf**: 0,1 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z=307,36$  [M+H]<sup>+</sup>

[00234] Метил-(2*S*)-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноат (**4**)

[00235] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (1,0 г, 2,98 ммоль) в ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (0,84 г, 4,47 ммоль), HOBT (0,59 г, 4,47 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 8,94 ммоль) и гидрохлорид метил(2*S*)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноата (**3**) (1 г, 3,27 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (40 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на системе Grace, соединение элюировали 2% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2*S*)-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноата (**4**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  628,59 (M+H)<sup>+</sup>

[00236] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-4-метил-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**5**)

[00237] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-5-оксопентаноата (**4**) (1,2 г, 1,91 ммоль)

в ДХМ (15 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,4 мл, 2,86 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соляным раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-4-метил-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 600,56 (M+H)<sup>+</sup>

[00238] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C29)

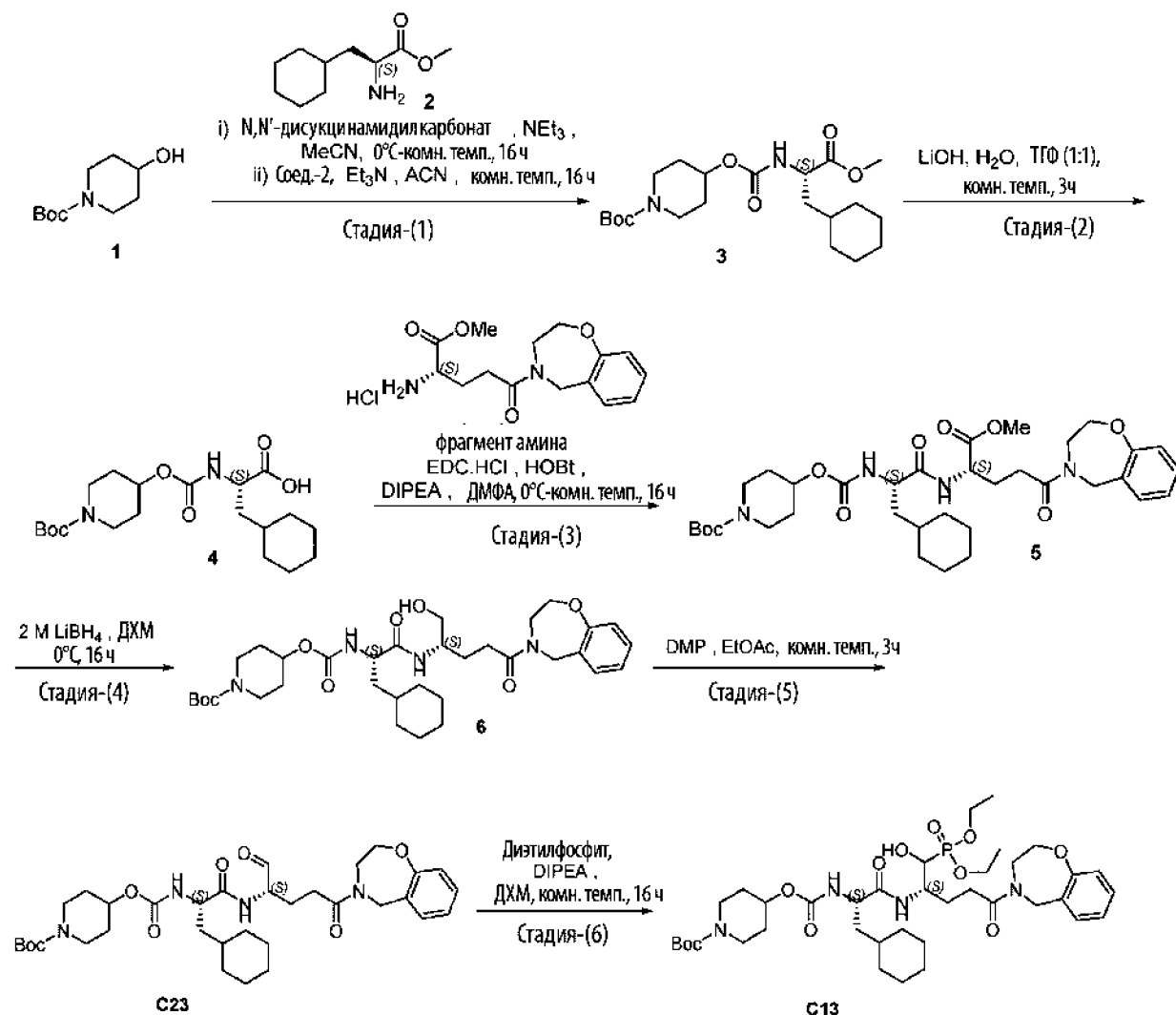
[00239] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-4-метил-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5**) (150 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (318 мг, 0,751 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. Темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 15 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C29**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 598,28 (M+H)<sup>+</sup>

[00240] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-4-метил-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C11)

[00241] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-4-метил-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C29**) (250 мг неочищенный, 0,41 ммоль) в ДХМ (10 мл) с добавлением DIPEA (0,22 мл, 1,23 ммоль), затем добавляли диэтилфосфит (0,17 мл, 1,23 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-4-метил-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C11**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=736,54 (M+H)<sup>+</sup>

[00242] Пример 7: Синтез соединения C23 и C13





[00243] Трет-бутил(*S*)-4-(((3-циклогексил-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (3)

[00244] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (**1**) (300 мг, 1,49 ммоль) в  $\text{ACN}$  (5 мл) добавляли  $N, N'$ -дисукцинамидилкарбонат (572 мг, 2,23 ммоль), а затем триэтиламин (0,62 мл, 4,47 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную массу использовали непосредственно в последующей реакции.

[00245] В другую круглодонную колбу помещали метил(*S*)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (**2**) (250 мг, 1,12 ммоль) в  $\text{ACN}$  (5 мл) и обрабатывали триэтиламином (0,3 мл, 2,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли по каплям приготовленную выше реакционную массу, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 15$  мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением трет-бутил(*S*)-4-(((3-циклогексил-1-

метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **(3)**. Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  435,2  $[M+Na]^+$

[00246] (*S*)-2-((((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**4**)

[00247] К перемешиваемому раствору трет-бутил(*S*)-4-(((3-циклогексил-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **(3)** (0,35 г, 0,84 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (106 мг, 2,54 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-((((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты **(4)**. Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире; **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=421,39 [M+Na]^+$

[00248] Трет-бутил-4-((((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-метокси-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**5**)

[00249] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-((((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты **(4)** (1,5 г, 3,64 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,04 г, 5,46 ммоль), НОВТ (0,73 г, 5,46 ммоль), DIPEA (1,9 мл, 10,92 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина**) (1,27 г, 4,36 ммоль) при 0°C и перемешивании при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), полученные твердые вещества фильтровали и промывали избытком воды, затем сушили в вакууме с получением трет-бутил-4-((((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-метокси-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **(5)**. Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  673,46  $(M+H)^+$

[00250] Трет-бутил-4-((((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**6**)

[00251] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-метокси-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **(5)** (1,5 г, 2,23 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,2 мл, 4,46 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Вещество

растирали с диэтиловым эфиром с получением трет-бутил-4-((((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**6**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  645,67 (M+H)<sup>+</sup>

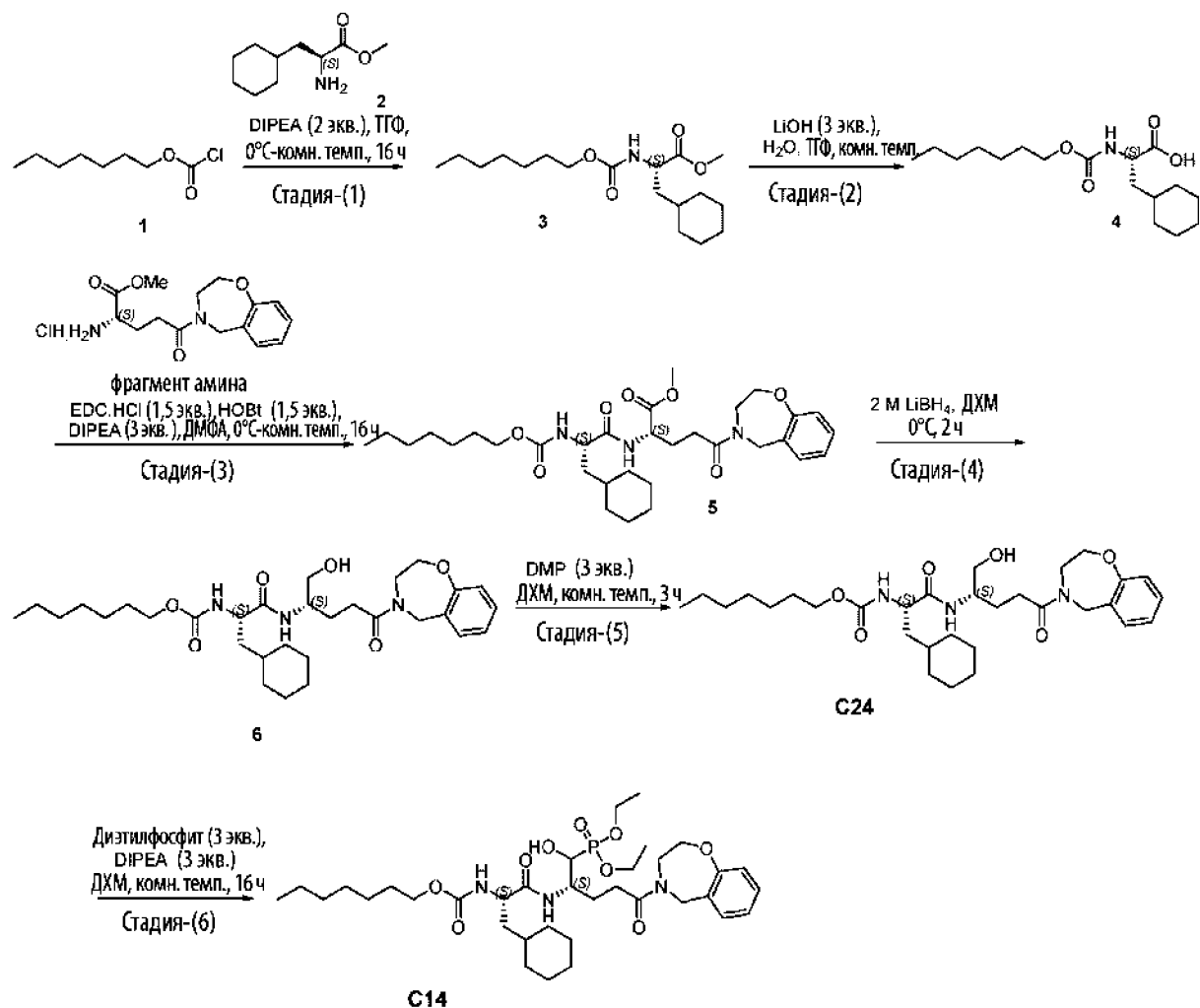
[00252] Трет-бутил-4-((((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (C23)

[00253] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**6**) (200 мг, 0,31 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (395 мг, 0,93 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Данный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 3% метанолом в дихлорметане, с получением трет-бутил-4-((((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**C23**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =643,68 (M+H)<sup>+</sup>

[00254] Трет-бутил-4-(((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (C13)

[00255] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**C23**) (200 мг неочищенного, 0,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (0,16 мл, 0,93 ммоль), затем добавляли диэтилфосфит (0,13 мл, 0,93 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2x20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**C13**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  781,71 (M+H)<sup>+</sup>

[00256] Пример 8: Синтез соединений C24 и C14.



[00257] Метил-(S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропаноат (3)

[00258] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (2) (2,97 г, 13,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) и DIPEA (5,8 мл, 33,70 ммоль) при 0°C добавляли гептилкарбонохлоридат (1) (2 г, 11,235 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропаноата (3). Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР): m/z 328,49 (M+H)<sup>+</sup>

[00259] (S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропановая кислота (4)

[00260] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропаноата (3) (1,2 г, 3,66 ммоль) в ТГФ (12 мл) и воде (6 мл) добавляли гидроксид лития (264 мг, 11,009 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляют водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали

дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (4). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  314,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00261] Метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноат (5)

[00262] При 0°C к перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (1 г, 3,18 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли EDC·HCl (0,91 г, 4,7 ммоль), НОВТ (660 мг, 4,7 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 9,5 ммоль) и гидрохлорид метил-(S)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (фрагмент амина) (1,26 г, 3,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (5). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  588,68 (M+H)<sup>+</sup>

[00263] Гептил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (6)

[00264] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((гептилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (5) (600 мг, 1,01 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли 2M LiNH<sub>4</sub> в ТГФ (0,76 мл, 1,52 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного гексилгептил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$  0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=560,3$  (M+H)<sup>+</sup>

[00265] Гептил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C24)

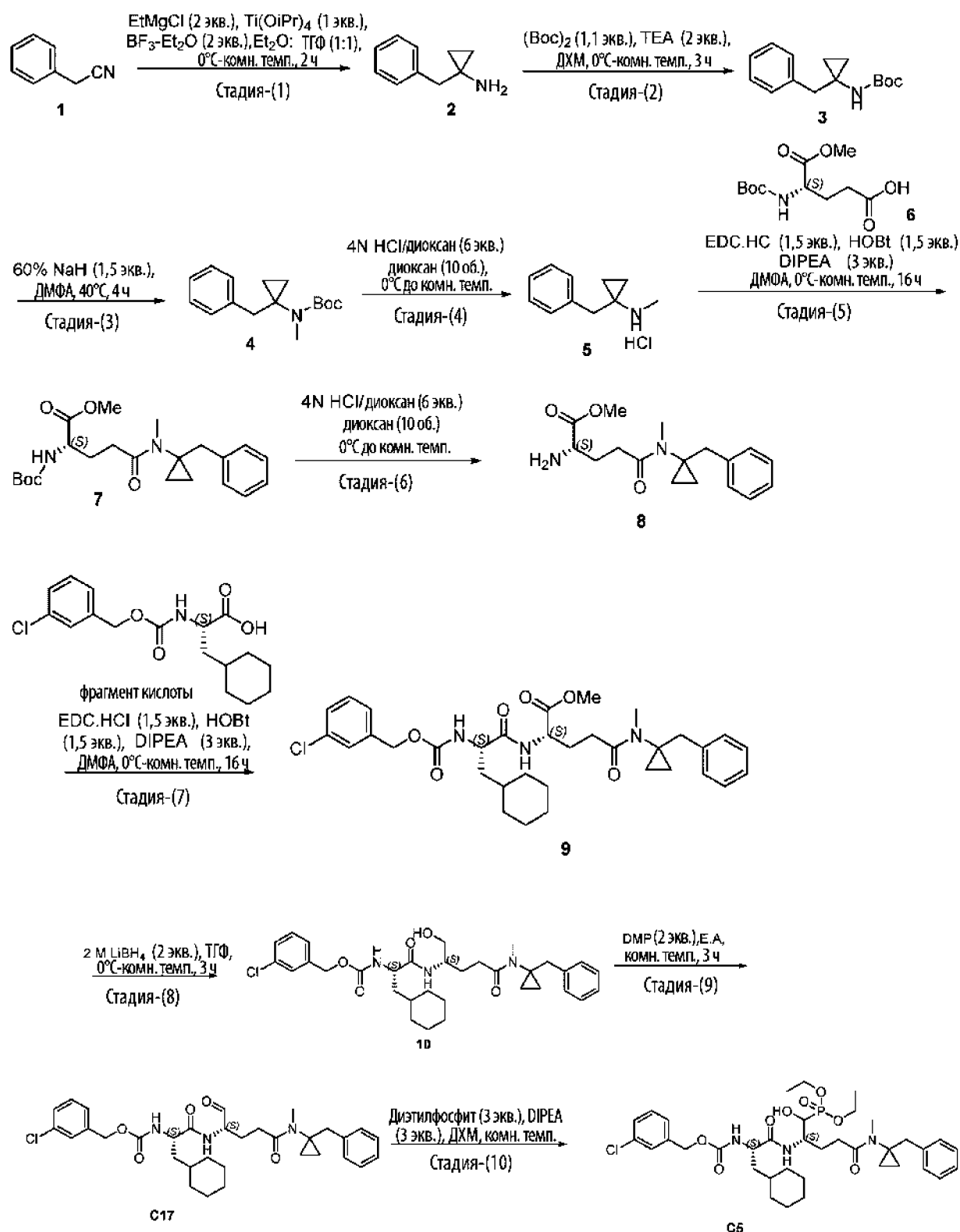
[00266] К перемешиваемому раствору гептил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6) (180 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (410 мг, 0,96 г. ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли

ДХМ (50 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного гептил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С24**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,5  
ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  558,52 (M+H)<sup>+</sup>

[00267] Гептил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С14)

[00268] К перемешиваемому раствору гексилгептил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (249 мг, 0,446 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,177 мл, 1,33 ммоль), а затем диэтилфосфит (0,18 мл, 1,33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2x15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением гептил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С14**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,5  
ЖХМС (ИЭР):  $m/z=696,70$  (M+H)<sup>+</sup>

[00269] Пример 9: Синтез соединения С17 и С5.



[00270] 1-бензилциклопропан-1-амин (2)

[00271] К перемешиваемому раствору 2-фенилацетонитрила (**1**) (2 г, 17,094 ммоль) в Et<sub>2</sub>O:ТГФ (1:1) (20 мл) добавляли изопропоксид титана (5,14 г, 18,119 ммоль), а затем медленно по каплям добавляли 2М этилмагнийхлорид в ТГФ (17 мл, 34,188 ммоль) в течение 10 минут при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем медленно добавляли BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O (4,8 мл, 34,188 ммоль). при 0 °С в течение

15 мин (возникла экзотермическая реакция) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 1 час реакцию смесь выливали в 10% раствор NaOH (100 мл), образовался белый осадок. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (50 мл), фильтрат промывали солевым раствором (100 мл), и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 70% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 1-бензилциклопропан-1-амина (2). **Система ТСХ:** 80% этилацетата в петролейном эфире; **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 148,11 [M+H]<sup>+</sup>

[00272] Трет-бутил(1-бензилциклопропил)карбамат (3)

[00273] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклопропан-1-амина (2) (4,2 г, 28,5714 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТЕА (4,1 мл, 57,142 ммоль), а затем медленно по каплям добавляли Вос-ангидрид (6,8 мл, 31,428 ммоль) в течение 10 мин при 0 °С. Затем реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакцию смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил(1-бензилциклопропил)карбамата (3). **Система ТСХ:** 30% этилацетата в петролейном эфире **Rf:** 0,8 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=148,11 [M-Вос]<sup>+</sup>

[00274] Трет-бутил(1-бензилциклопропил)(метил)карбамат (4)

[00275] К перемешиваемому раствору трет-бутил(1-бензилциклопропил)карбамата (3) (2 X 2,5 г, 10,121 ммоль) в ДМФА (25 мл) в герметичном сосуде добавляли 60% NaN (607 мг, 15,182 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут после медленного добавления по каплям метилиодида (2,6 мл, 40,485 ммоль) в течение 10 минут при 0 °С. Затем реакцию смесь нагревали до 40 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1-бензилциклопропил)(метил)карбамата (4). **Система ТСХ:** 5% этилацетата в петролейном эфире **Rf:** 0,6 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=162,11 [M-Вос]<sup>+</sup>

[00276] гидрохлорид 1-бензил-N-метилциклопропан-1-амина (5)

[00277] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(1-бензилциклопропил)(метил)карбамата (4) (1,3 г, 4,9808 ммоль в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли по каплям 4 N раствор HCl в диоксане (20 мл) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакцию смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида 1-бензил-N-



метилциклопропан-1-амин (5). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=162,32 [M+H]^+$

[00278] Метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5-метил-L-глутамин (7)

[00279] К перемешиваемому раствору (S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (6) (1 г, 3,831 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,1 г, 5,747 ммоль), НОВТ (775 мг, 5,747 ммоль), DIPEA (2,11 мл, 11,494 ммоль) и гидрохлорид 1-бензил-N-метилциклопропан-1-амин (5) (678 мг, 4,214 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5-метил-L-глутамината (7). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=305,19 [M+H]^+$

[00280] Гидрохлорид метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N5-метил-L-глутамината (8)

[00281] К перемешиваемому раствору метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5-метил-L-глутамината (7) (1,0 г, 2,475 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям добавляли 4 N раствор HCl в диоксане (20 мл) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N5-метил-L-глутамината (8). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=305,26 [M+H]^+$

[00282] Метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-N5-метил-L-глутаминат (9)

[00283] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (фрагмент кислоты) (1,0 г, 2,949 ммоль) ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (845 мг, 4,424 ммоль), НОВТ (597 мг, 5,899 ммоль), DIPEA (1,63 мл, 8,849 ммоль) и гидрохлорид метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N5-метил-L-глутамината (8) (986 мг, 3,244 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-((S)-2-(((3-

хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-N5-метил-L-глутамината (**9**).  
**Система ТСХ:** 50% этилацетата в петролейном эфире; **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 626,58 (M+H)<sup>+</sup>

[00284] 3-Хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**10**)

[00285] К перемешиваемому раствору метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-N5-метил-L-глутамината (**9**) (1 г, 1,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (1,6 мл, 3,2 ммоль) при 0 °С и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакцию смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетат (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 80% этилацетатом в петролейном эфире с получением 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**). **Система ТСХ:** 100% этилацетата **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 598,98 (M+H)<sup>+</sup>

[00286] 3-Хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С17)

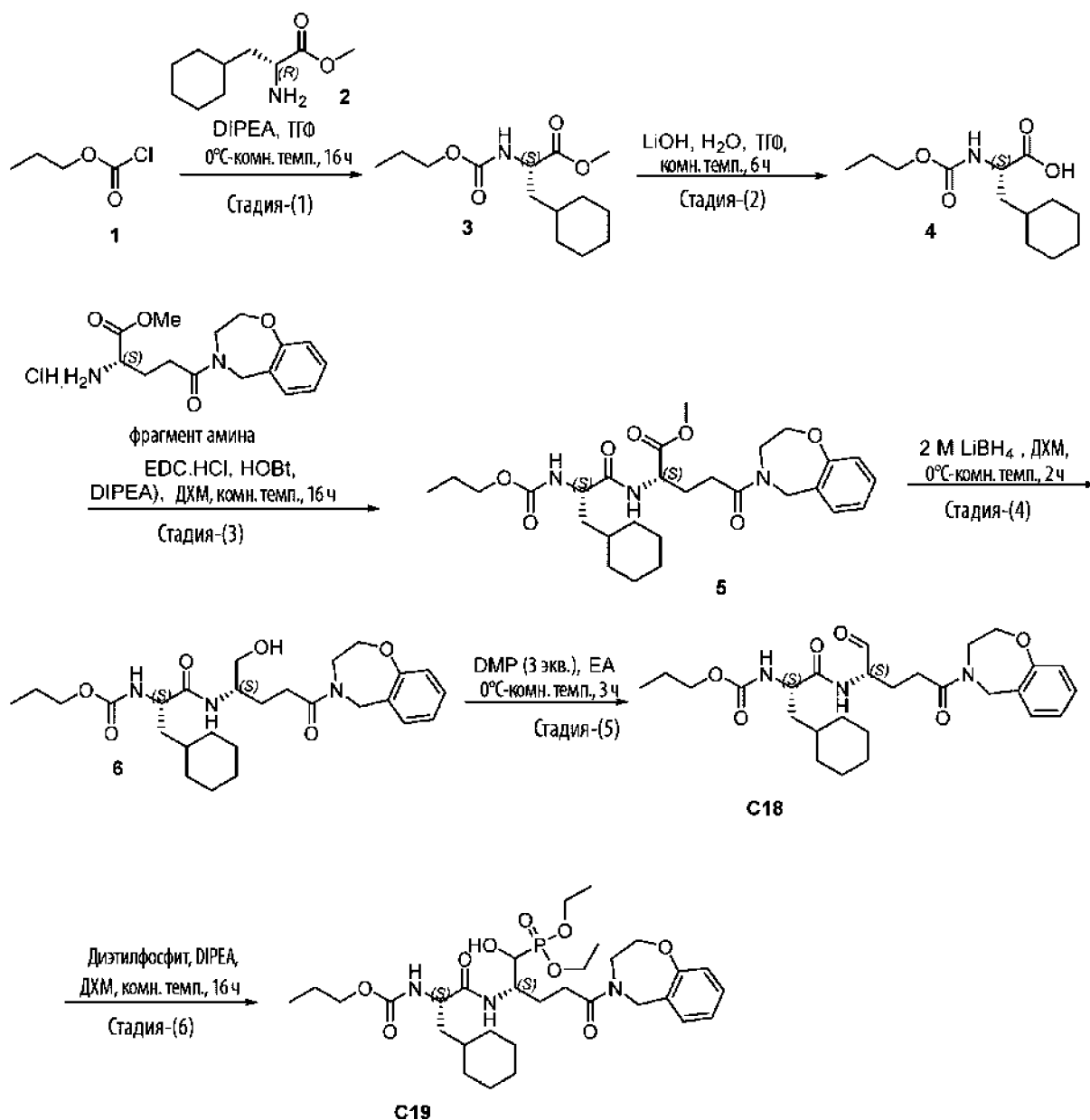
[00287] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**) (150 мг, 0,2508 ммоль) растворяли в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (320 мг, 0,752 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 10 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 20% MeOH в ДХМ с получением 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С17**). **Система ТСХ:** 80% этилацетата в петролейном эфире **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 596,44 (M+H)<sup>+</sup>

[00288] 3-Хлорбензил((2S)-1-(((2S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С5)

[00289] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С17**) (200 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (10 мл), добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,032 ммоль), затем добавляли диэтилфосфит (0,14 мл, 1,032 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь гасили

хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С5**). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 734,51 (M+H)<sup>+</sup>

[00290] Пример 10: Синтез соединений С18 и С19.



[00291] Метил-(S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропаноат (3)

[00292] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (2) (4 г, 22,13 ммоль) в ТГФ (20 мл) и DIPEA (8,7 мл, 49,18 ммоль) при 0°C добавляли пропилкарбонхлоридат (1) (3 г, 24,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакцию смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом

(2 × 80 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропаноата (**3**). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР): m/z 272,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00293] (S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропановая кислота (**4**)

[00294] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропаноата (**3**) (3 г, 11,07 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (1,06 г, 44,28 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляют водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (**4**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 256,26 (M-H)<sup>+</sup>

[00295] Метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноат (**5**)

[00296] К перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (**4**) (0,6 г, 2,33 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (0,66 г, 3,501 ммоль), НОВТ (0,47 г, 3,5 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 6,99 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина**) (0,8 г, 2,33 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением этил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 532,61 (M+H)<sup>+</sup>

[00297] Пропил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**6**)

[00298] К перемешиваемому раствору этил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-((пропоксикарбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**5**) (400 мг, 0,753 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,7 мл, 1,506 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь

погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением пропил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=504,64.5 (M+H)<sup>+</sup>

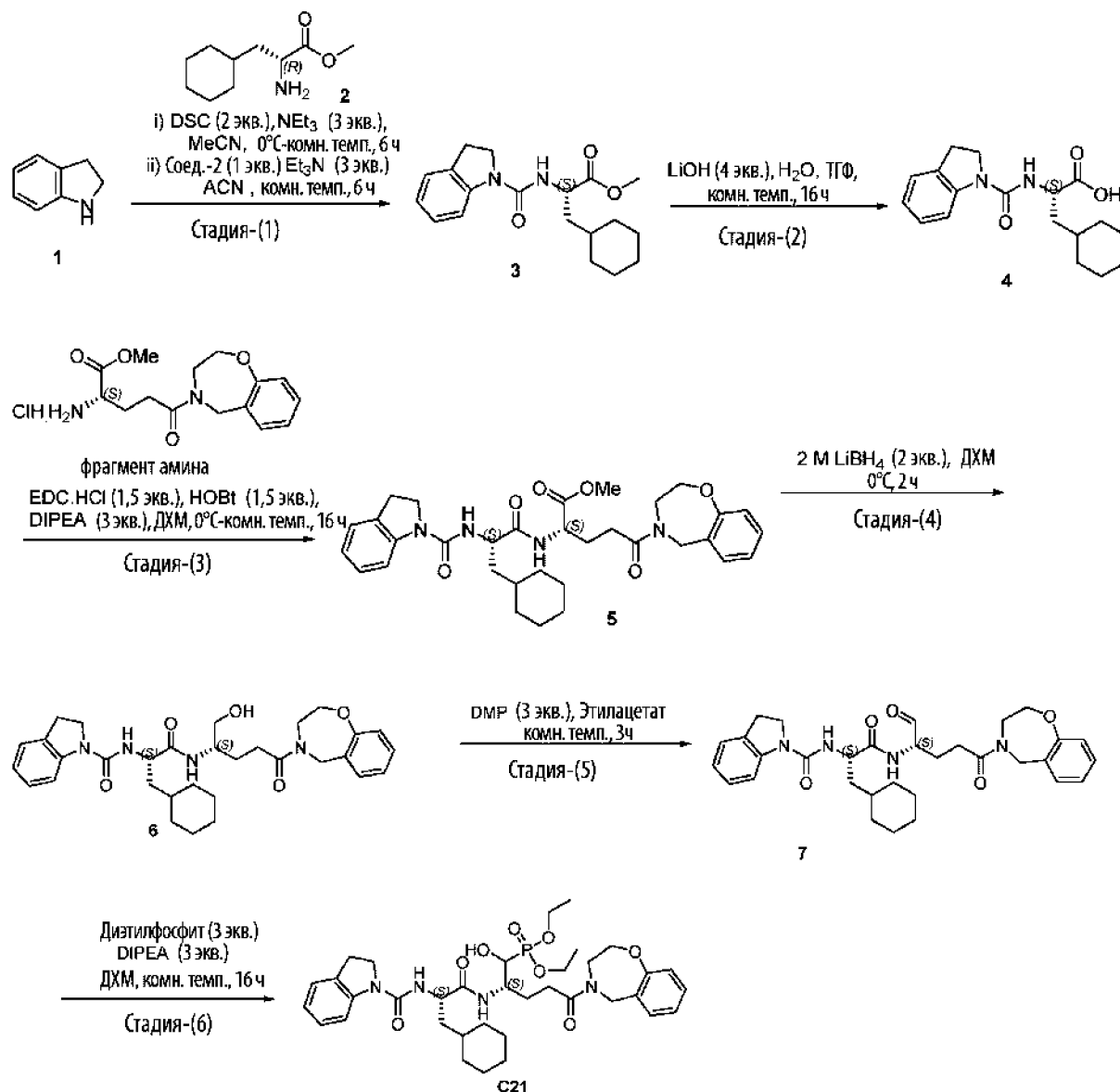
[00299] Пропил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C18)

[00300] К перемешиваемому раствору пропил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**) (230 мг, 0,45 ммоль) в ЕА (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (581 мг, 1,37 г. ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением пропил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C18**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 502,46 (M+H)<sup>+</sup>

[00301] Пропил ((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C19)

[00302] К перемешиваемому раствору пропил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C18**) (неочищенный) (200 мг, 0,199 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 0,59 ммоль), затем диэтилфосфит (0,2 мл, 0,59 ммоль), и реакцию перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию перемешивали гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением пропил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C19**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,45 ЖХМС (ИЭР): m/z=640,59 (M+H)<sup>+</sup>

[00303] Пример 11: Синтез соединения C21



[00304] Метил-(S)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропаноат (3)

[00305] К перемешиваемому раствору индолина (**1**) (3 г, 25,21 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли N, N'-дисукцинамидилкарбонат (12,9 г, 50,42 ммоль), а затем триэтиламин (4,7 мл, 0,327 ммоль) при комнатной температуре. температуры и перемешивали в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную массу использовали непосредственно в последующей реакции.

[00306] В другую круглодонную колбу помещали метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (**2**) (4 г, 21,73 ммоль) в ACN (20 мл) и обрабатывали триэтиламином (9,1 мл, 65,21 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли по каплям приготовленную выше реакционную массу, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали

нормально-фазовой хроматографией с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропаноата (**3**). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$ : 0,45 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  331,34  $[M+H]^+$

[00307] (S)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропановая кислота (**4**)

[00308] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропаноата (**3**) (2 г, 6,06 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (436 мг, 18,18 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляют водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропановой кислоты (**4**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  317,49  $[M+H]^+$

[00309] Метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноат (**5**)

[00310] При 0°C к перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропановой кислоты (**4**) (600 мг, 1,89 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли EDC.HCl (543 мг, 2,84 ммоль), НОВТ (384 мг, 2,84 ммоль), DIPEA (1,1 мл, 5,67 ммоль), и реакционную массу перемешивали в течение 15 мин. Через 15 мин добавляли гидрохлорид метил-N<sup>5</sup>-метил-N<sup>5</sup>-фенэтил-L-глутамина (**фрагмент амина**) (622 мг, 1,89 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (80 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 60% EtOAc в петролейном эфире, с получением метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  591,17  $[M+H]^+$

[00311] N-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)индолин-1-карбоксамид (**6**)

[00312] При 0°C к перемешиваемому раствору N-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)индолин-1-карбоксамид (**5**) (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,14 мл, 0,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), и сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение

очищали нормально-фазовой хроматографией с получением *N*-((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)индолин-1-карбоксамид (6). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>**: 0,45 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 563,48 (M+H)<sup>+</sup>

[00313] *N*-((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)индолин-1-карбоксамид (7)

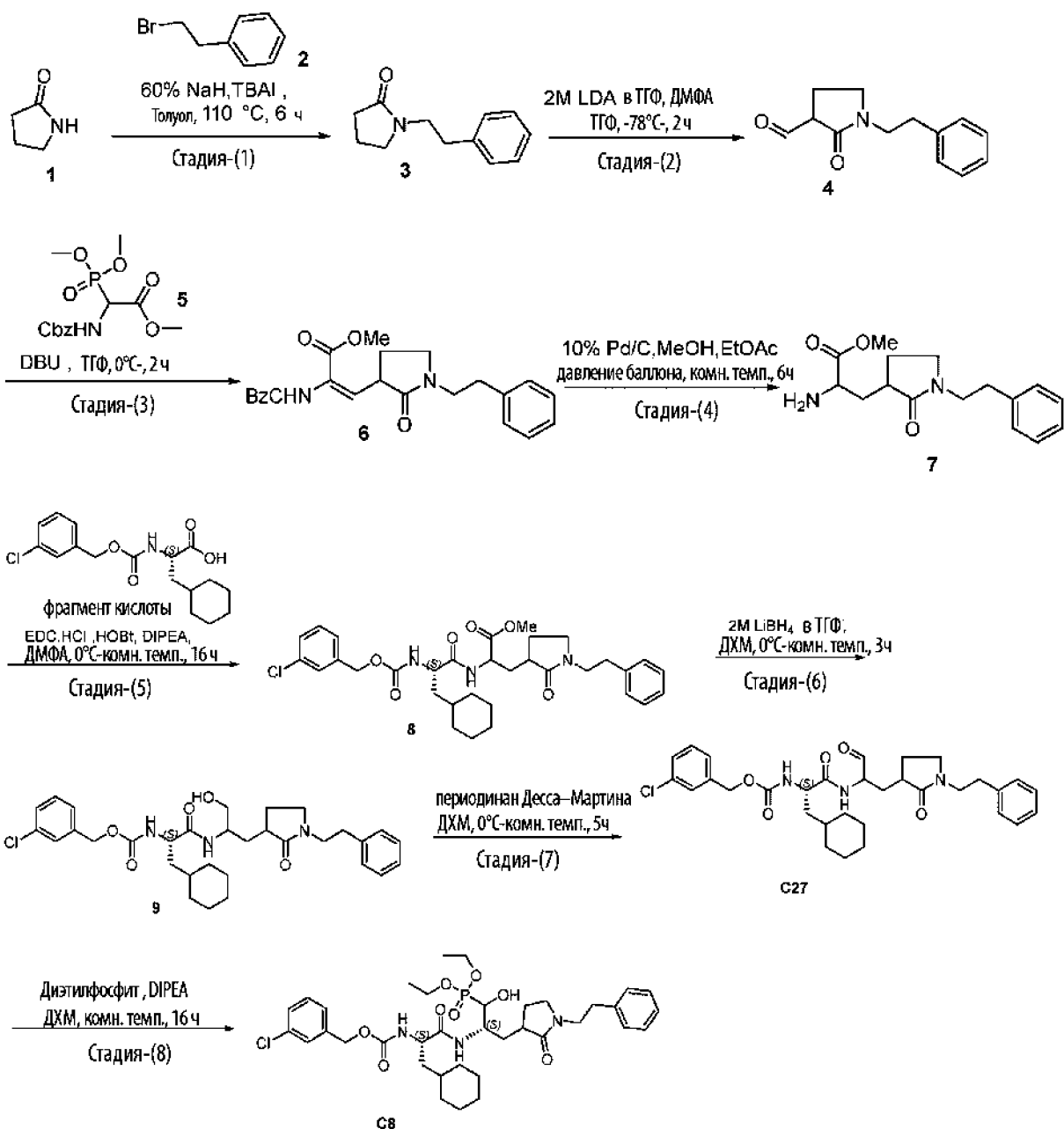
[00314] К перемешиваемому раствору *N*-((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)индолин-1-карбоксамид (6) (150 мг, 0,266 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (334 мг, 0,8 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением *N*-((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)индолин-1-карбоксамид (7). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>**: 0,5 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 561,45 (M+H)<sup>+</sup>

[00315] Диэтил-((2*S*)-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентил)фосфонат (соединение С21)

[00316] К перемешиваемому раствору полученного *N*-((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)индолин-1-карбоксамид (7) (150 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) и диэтилфосфит (0,11 мл, 0,8 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого диэтил-((2*S*)-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(индолин-1-карбоксамидо)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентил)фосфоната (соединение С21). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире **R<sub>f</sub>**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 699,58 (M+H)<sup>+</sup>

[00317] Пример 13: Синтез соединений С27 и С8.



[00318] 1-Фенэтилпирролидин-2-он (**3**)

[00319] К перемешиваемому раствору пирролидин-2-она (**1**) (10 г, 117,64 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли 60% NaH (7,0 г, 176,47 ммоль), TBAI (8,68 г, 23,52 ммоль), а затем (2-бромэтил)бензол (**2**) (21,64 мл, 152,94 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 70% этилацетатом в гексане, с получением 1-фенэтилпирролидин-2-она (**3**). Система ТСХ: 80% этилацетата в гексане; R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=190,29 (M+H)<sup>+</sup>

[00320] 2-Оксо-1-фенэтилпирролидин-3-карбальдегид (**4**)

[00321] К перемешиваемому раствору 1-фенэтилпирролидин-2-она (**3**) (4,0 г, 21,141 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли по каплям 2M LDA в ТГФ (16 мл, 31,71 ммоль) при -78 °С.

Реакционную смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем добавляли ДМФА (2,3 мл, 31,712 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакцию смесь погасили насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-карбальдегида (**4**), который использовали на следующей стадии без какой-либо очистки. **Система ТСХ:** 80% этилацетата в гексане; **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=218,20$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[00322] Метил(*E*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)акрилат (**6**)

[00323] К перемешиваемому раствору 2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-карбальдегида (**4**) (4,5 г, неочищенный) в ТГФ (60 мл) добавляли метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(диметоксифосфорил)ацетат (8,2 г, 24,86 ммоль), затем DBU (4,72 г, 31,07 ммоль) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 40$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 25% этилацетатом в гексане, с получением метил(*E*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)акрилата (**6**). **Система ТСХ:** 50% этилацетата в гексане; **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=218,20$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[00324] Метил-2-амино-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноат (**7**)

[00325] К перемешиваемому раствору метил(*E*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)акрилата (**6**) (2,2 г, 5,213 ммоль) в метаноле (15 мл), этилацетате (15 мл) добавляли 10% Pd/C (500 мг) и перемешивали в течение 6 ч в атмосфере  $\text{H}_2$  под давлением из баллона (15 фунтов на кв. дюйм). За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 6 ч реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (30 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-амино-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноата (**7**). **Система ТСХ:** 50% этилацетата в гексане; **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=291,28$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[00326] Метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноат (**8**)

[00327] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (1,0 г, 2,948 ммоль) в ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (0,84 г, 4,42 ммоль), НОВТ (0,59 г, 4,42 ммоль), DIPEA (1,14 мл, 8,84 ммоль) и метил-2-амино-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноат (**7**) (0,5 г, 1,74 ммоль) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 40$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% метанолом в дихлорметане, с получением метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-

фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноата (**8**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=612,47$  (M+H)<sup>+</sup>

[00328] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**9**)

[00329] К перемешиваемому раствору метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноата (**8**) (400 мг, 0,65 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,65 мл, 1,30 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% метанолом в дихлорметане, с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**).

Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=584,45$  (M+H)<sup>+</sup>

[00330] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С27)

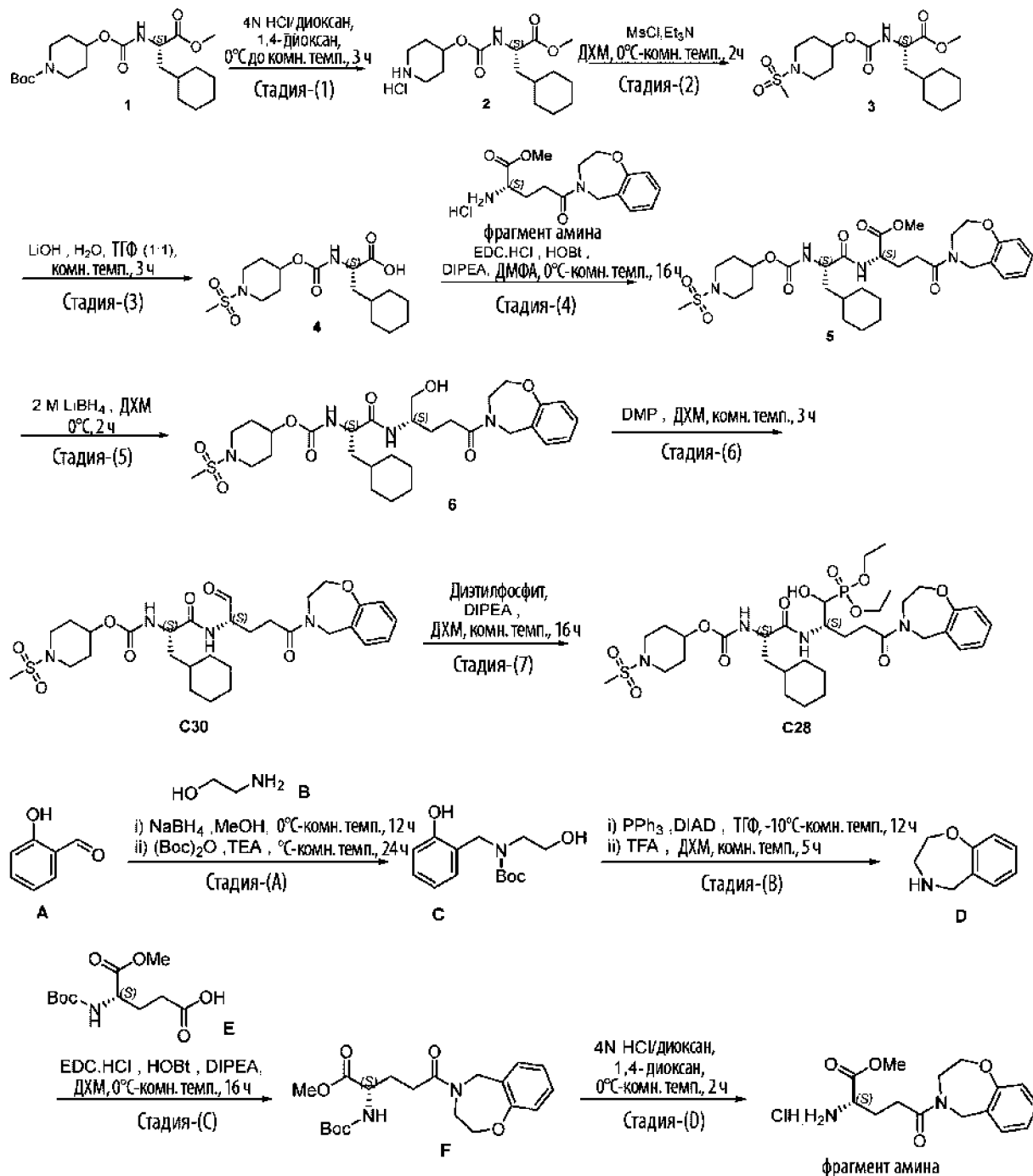
[00331] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**) (130 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (188 мг, 0,44 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С27). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=582,29$  (M+H)<sup>+</sup>

[00332] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-(диэтоксифосфанил)-1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С8)

[00333] К перемешиваемому раствору неочищенного 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С27) (220 мг, 0,378 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,13 ммоль) и диэтилфосфит (0,2 мл, 1,13 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали

препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С8**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=720,58 (M+H)<sup>+</sup>

[00334] Пример 14: Синтез соединений С30 и С28.



### Трет-бутил(2-гидроксибензил)(2-гидроксиэтил)карбамат (С)

[00335] К перемешиваемому раствору 2-гидроксибензальдегида (**А**) (25 г, 204,91 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 2-аминоэтан-1-ол (12,49 мл, 204,91 ммоль) при комн. темп. и перемешивали в течение 6 ч, затем добавляли NaBH<sub>4</sub> (3,89 г, 102,45 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли

триэтиламин (33,2 мл, 245,89 ммоль),  $(\text{Вос})_2\text{О}$  (49,13 г, 225,40 ммоль) и оставляли при комнатной температуре в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и подкисляли до  $\text{pH} \sim 4$  с помощью 2 N HCl, твердые вещества фильтровали и промывали водой (200 мл), сушили в вакууме с получением *трет*-бутил(2-гидроксибензил)(2-гидроксиэтил)карбамата (**C**)  
**Система ТСХ:** 30% этилацетата в петролейном эфире **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=290,27$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[00336] 2, 3, 4, 5-Тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (**C**)

[00337] К перемешиваемому раствору DIAD (36,72 мл, 187,26 ммоль), трифенилфосфина (49,1 г, 187,26 ммоль) в ТГФ (250 мл) медленно добавляли *трет*-бутил(2-гидроксибензил)(2-гидроксиэтил)карбамат (**C**) (25 г, 93,63 ммоль) в ТГФ (100 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  и оставляли при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и растворяли в дихлорметане (200 мл), добавляли ТФУ (175 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром ( $2 \times 100$  мл), затем водный слой подщелачивали до  $\text{pH} \sim 12$  с помощью 10% NaOH и экстрагировали ДХМ ( $2 \times 150$  мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина (**D**). **Система ТСХ:** 80% этилацетата в петролейном эфире; **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  150,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00338] Метил(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноат (**F**)

[00339] К перемешиваемому раствору (*S*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (**E**) (10,0 г, 38,31 ммоль) в ДМФА (100 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (10,9 г, 57,47 ммоль), НОВТ (7,7 г, 57,47 ммоль), DIPEA (20,0 мл, 114,93 ммоль) и 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (**D**) (6,2 г, 42,14 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного соединения, данное неочищенное вещество очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 40% этилацетатом в гексане, с получением метил(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**F**). **Система ТСХ:** 50% этилацетата в петролейном эфире **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=393,38$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00340] Гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (фрагмент амина)

[00341] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**F**) (5,0 г, 12,75 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли по каплям 4N HCl в диоксане (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную

смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением чистого гидрохлорида метил(*S*)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  293,1 [M+H]<sup>+</sup>

[00342] Гидрохлорид метил(*S*)-3-циклогексил-2-(((пиперидин-4-илокси)карбонил)амино)пропаноата (2)

[00343] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(*S*)-4-(((3-циклогексил-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1) (4 г, 9,70 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) по каплям добавляли 4*N* HCl в диоксане (40 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил(*S*)-3-циклогексил-2-(((пиперидин-4-илокси)карбонил)амино)пропаноата (2). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире; **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  313,33 [M+H]<sup>+</sup>

[00344] Метил(*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропаноат (3)

[00345] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-3-циклогексил-2-(((пиперидин-4-илокси)карбонил)амино)пропаноата (2) (3,3 г, 10,57 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли триэтиламин (4,5 мл), затем мезилхлорид (1 мл, 12,69 ммоль) при 0°С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением метил(*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропаноата (3). Система ТСХ: 70% этилацетата в петролейном эфире **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=391,2$  [M+H]<sup>+</sup>

[00346] (*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропановая кислота (4)

[00347] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропаноата (3) (2,0 г, 5,12 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (644 мг, 15,38 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропановой кислоты (4).

**Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 377,52 [M+H]<sup>+</sup>

[00348] Метил(*S*)-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноат (5)

[00349] К перемешиваемому раствору (*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропановой кислоты (**4**) (1,0 г, 2,65 ммоль) ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (764 мг, 3,98 ммоль), НОВТ (538 мг, 3,98 ммоль), DIPEA (1,4 мл, 7,97 ммоль) и гидрохлорид метил-(*S*)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина**) (0,93 г, 3,19 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), полученные твердые вещества фильтровали и промывали избытком воды, затем сушили в вакууме с получением метил(*S*)-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**5**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 651,25 [M+H]<sup>+</sup>

[00350] 1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (6)

[00351] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-5-оксопентаноата (**5**) (0,5 г, 0,76 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,76 мл, 1,53 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Его растирали с диэтиловым эфиром с получением 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=623,40 (M+H)<sup>+</sup>

[00352] 1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С30)

[00353] К перемешиваемому раствору 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**) (220 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (449 мг, 1,06 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл),

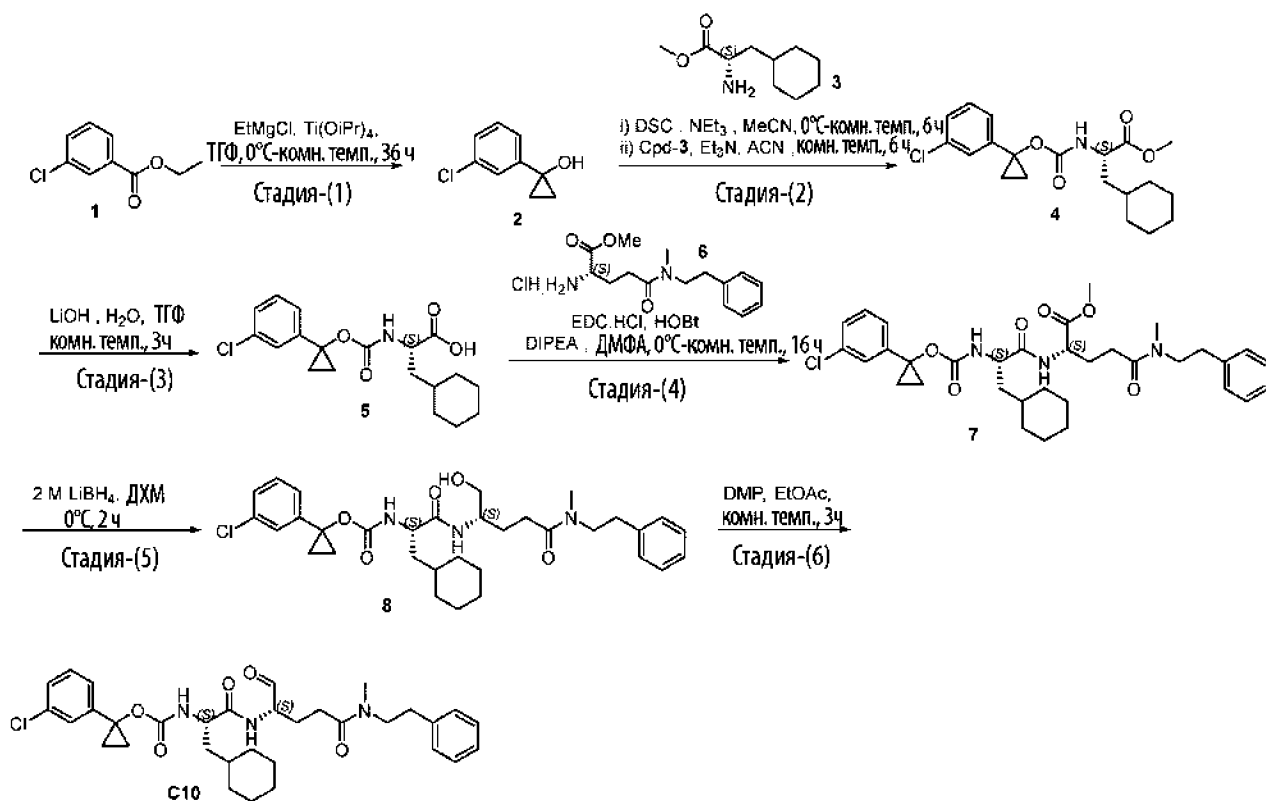
насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 20$  мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С30**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  621,44  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00354] 1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С28)

[00355] К перемешиваемому раствору 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С30**) (220 мг, неочищенного, 0,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (0,19 мл, 1,06 ммоль), затем добавляли диэтилфосфит (0,15 мл, 1,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С28**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=759,50$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00356] Пример 23: Синтез соединения С10





[00357] 1-(3-Хлорфенил)циклопропан-1-ол (2)

[00358] К перемешиваемому раствору 2-фенилацетонитрила (1) (5 г, 29,41 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли изопропоксид титана (11,69 г, 41,17 ммоль), а затем медленно по каплям добавляли 2М этилмагнийхлорид в ТГФ (37 мл, 73,52 ммоль) в течение 30 мин при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 36 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), промывали соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 15% этилацетатом в петролейном эфире с получением 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-ола (2). Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=151,18 [M-OH]<sup>+</sup>

[00359] Метил(*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (4)

[00360] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-ола (2) (1,4 г, 8,33 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли N, N'-дисукцинамидилкарбонат (3,19 г, 12,49 ммоль), затем триэтиламин (2,8 мл, 24,99 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную массу использовали непосредственно в последующей реакции.

[00361] В другую круглодонную колбу помещали метил(*S*)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (3) (2,70 г, 12,82 ммоль) в ACN (20 мл) и обрабатывали триэтиламином (3,5 мл, 24,27 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в

течение 5 мин, затем добавляли по каплям приготовленную выше реакционную массу, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил(*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**). Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z=380,44 [M+H]<sup>+</sup>

[00362] (*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**5**)

[00363] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (1,3 г, 3,43 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (246 мг, 10,29 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляют водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 366,43 [M+H]<sup>+</sup>

[00364] Метил-*N* 2-((*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-*N* 5-метил-*N* 5-фенэтил-*L* -глутаминат (**7**)

[00365] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**) (1,0 г, 2,73 ммоль) ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (0,78 г, 4,10 ммоль), НОВТ (0,55 г, 4,10 ммоль), DIPEA (1,5 мл, 8,21 ммоль) и гидрохлорид метил-*N*-5-метил-*N*-5-фенэтил-*L* -глутамината (**6**) (1,03 г, 3,28 г). ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-*N* 2-((*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-*N* 5-метил-*N* 5-фенэтил-*L* -глутамината (**7**). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире; R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=627,47 (M+H)<sup>+</sup>

[00366] 1-(3-Хлорфенил)циклопропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-5-(метил(фенэтил)амино)-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил) карбамат (**8**)

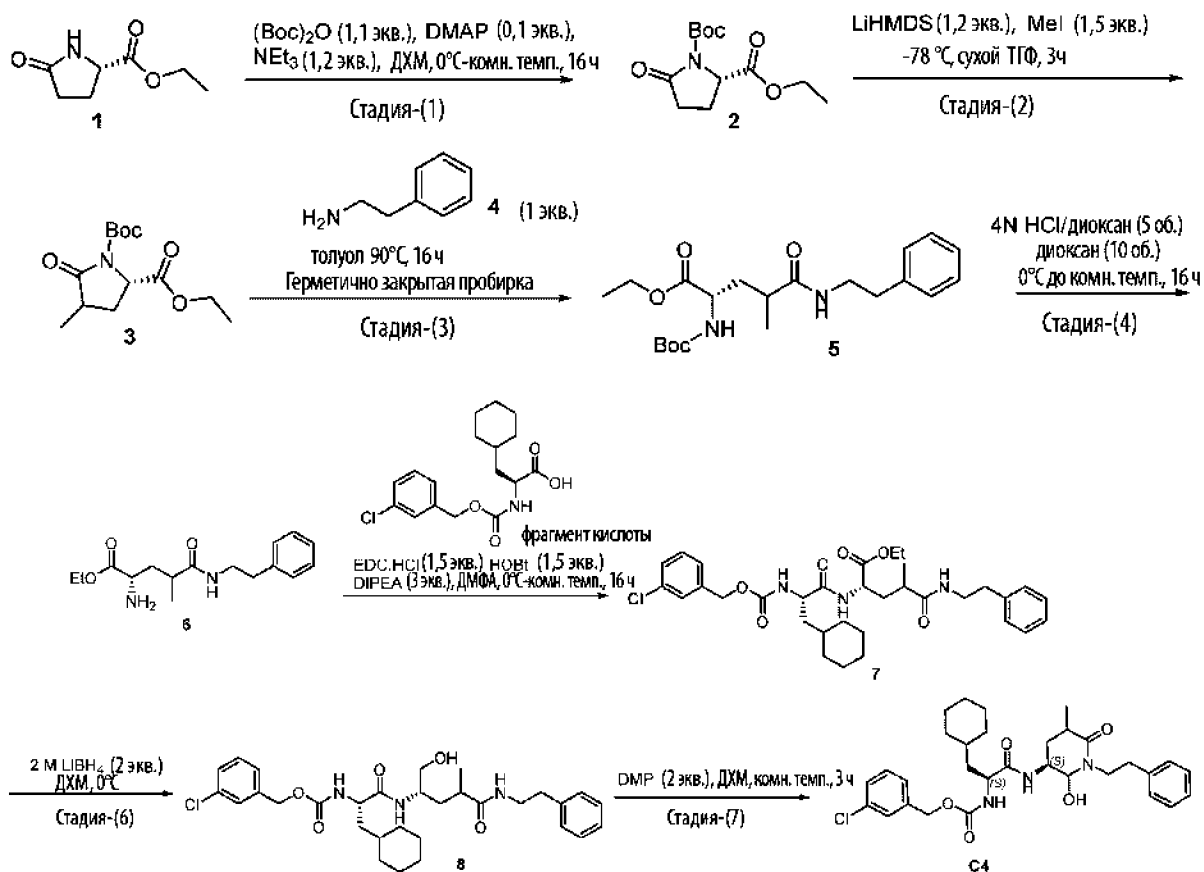
[00367] К перемешиваемому раствору метил-*N* 2-((*S*)-2-(((1-(3-хлорфенил)циклопропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-*N* 5-метил-*N* 5-фенэтил-*L* -глутамината (**7**) (1 г, 1,60 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,4

мл, 4,80 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетат (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Растирали с диэтиловым эфиром с получением 1-(3-хлорфенил)циклопропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-5-(метил(фенэтил)амино)-5-оксопентан)-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**8**). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=598,60 (M+H)<sup>+</sup>

[00368] 1-(3-Хлорфенил)циклопропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(метил(фенэтил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С10)

[00369] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорфенил)циклопропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-5-(метил(фенэтил)амино)-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**8**) (150 мг, 0,25 ммоль) растворяли в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (319 мг, 0,75 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 10 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 3% метанолом в дихлорметане, с получением 1-(3-хлорфенил)циклопропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-метил(фенэтил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С10). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=596,43 (M+H)<sup>+</sup>

[00370] Пример 27: Синтез соединения С4



[00371] 1-(трет-бутил)-2-этил(S)-5-окоспирролидин-1,2-дикарбоксилат (1)

[00372] К перемешиваемому раствору этил(S)-5-окоспирролидин-2-карбоксилата (1) (20,0 г, 127,38 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли триэтиламин (22,02 мл, 152,86 ммоль), Вос-ангидрид (30,54 мл, 140,12 ммоль) и DMAP (1,5 г, 12,73 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×400 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на системе Gfase, соединение элюировали 30% этилацетатом и петролейным эфиром с получением 1-(трет-бутил)-2-этил(S)-5-окоспирролидин-1,2-дикарбоксилата (2) (29,0 г, 112,71 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 258,23 (M+H)<sup>+</sup>

[00373] 1-(трет-бутил) 2-этил(2S)-4-метил-5-окоспирролидин-1,2-дикарбоксилат (2)

[00374] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-2-этил(S)-5-окоспирролидин-1,2-дикарбоксилата (2) (6,0 г, 23,34 ммоль) в сухом ТГФ (600 мл) добавляли 1M LiHMDS (28 мл, 28,01 ммоль) при -78 °С и перемешивали в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на системе Gfase, соединение элюировали 20%

этилацетатом и петролейным эфиром с получением 1-(трет-бутил)-2-этил(2S)-4-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (**3**) (1,4 г, 5,16 ммоль, выход 22%) в виде прозрачной липкой жидкости. **Система ТСХ:** 20% этилацетата в петролейном эфире; **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 272,28 (M+H)<sup>+</sup>

[00375] Этил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноат (**5**)

[00376] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-2-этил(2S)-4-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (**3**) (1,4 г, 5,16 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли 2-фенилэтиламин (**4**) (625 мг, 5,16 ммоль) и нагревали в герметично закрытой пробирке при 90 °С в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС, реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на системе Grace, соединение элюировали 50% этилацетатом и петролейным эфиром с получением этил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноата (**5**) (1,0 г, 2,549 ммоль, выход 49%) в виде прозрачной липкой жидкости. **Система ТСХ:** 50% этилацетата в петролейном эфире **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 393,4 (M+H)<sup>+</sup>

[00377] Этил-(2S)-2-амино-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноат (**6**)

[00378] К перемешиваемому раствору этил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноата (**5**) (1,0 г, 2,98 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям добавляли 4M HCl в диоксане (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением этил(2S)-2-амино-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноата (**6**) (0,720 г, 2,462 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком **Система ТСХ:** 70% этилацетата в петролейном эфире **R<sub>f</sub>:** 0,9 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 293,28 (M+H)<sup>+</sup>

[00379] Этил-(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноат (**7**)

[00380] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (0,830 г, 2,448 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли EDC.HCl (0,71 г, 3,672 ммоль), HOBT (0,49 г, 3,67 ммоль), DIPEA (1,35 мл, 7,345 ммоль) и этил(2S)-2-амино-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноат (**6**) (0,714 г, 2,448 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на системе Grace, соединение элюировали 50% метанолом в дихлорметане с получением этил-(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-

циклогексилпропанамидо)-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноата (7) (1,3 г, 2,116 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  614,47 (M+H)<sup>+</sup>

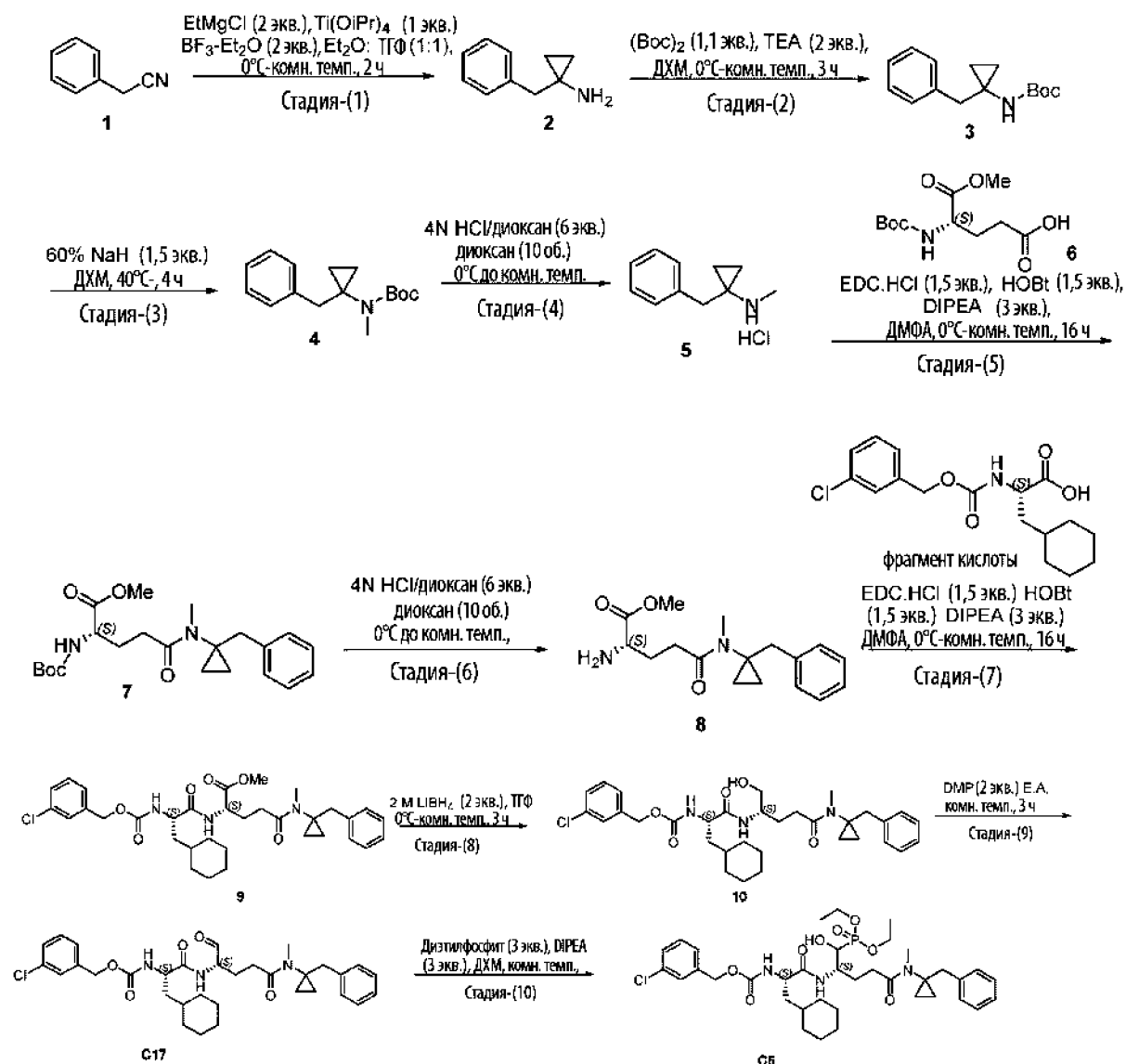
[00381] 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-гидрокси-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (8)

[00382] К перемешиваемому раствору этил-(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентаноата (7) (0,250 г, 0,407 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,407 мл, 0,814 ммоль) при 0 °С, реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного 3-хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-гидрокси-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (8) (0,200 г, 0,349 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Система ТСХ: 100% этилацетата  $R_f$ : 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  572,49 (M+H)<sup>+</sup>

[00383] 3-Хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-(((3S)-2-гидрокси-5-метил-6-оксо-1-(фенэтилпиперидин-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С4)

[00384] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-гидрокси-4-метил-5-оксо-5-(фенэтиламино)пентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (8) (200 мг, 0,349 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (296,6 мг, 0,699 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-(((3S)-2-гидрокси-5-метил-6-оксо-1-(фенэтилпиперидин-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С4) (40 мг, 0,0877 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Система ТСХ: 100% этилацетата  $R_f$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  552,89 (M-OH)<sup>+</sup>

[00385] Пример 28: Синтез соединений С17 и С5.



## [00386] 1-бензилциклопропан-1-амин (2)

[00387] К перемешиваемому раствору 2-фенилацетонитрила (1) (2 г, 17,094 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}:\text{ТГФ}$  (1:1) (20 мл) добавляли изопропоксид титана (5,14 г, 18,119 ммоль), а затем медленно по каплям добавляли 2М этилмагнийхлорид в ТГФ (17 мл, 34,188 ммоль) в течение 10 минут при  $0^\circ\text{C}$ . Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем медленно добавляли  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (4,8 мл, 34,188 ммоль). при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин (возникла экзотермическая реакция) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 1 час реакционную смесь выливали в 10% раствор NaOH (100 мл), образовался белый осадок. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (50 мл), фильтрат промывали солевым раствором (100 мл), и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 70% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 1-бензилциклопропан-1-амина (2). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  148,11  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00388] Трет-бутил(1-бензилциклопропил)карбамат (3)

[00389] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклопропан-1-амина (2) (4,2 г, 28,5714 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТЕА (4,1 мл, 57,142 ммоль), а затем медленно по каплям добавляли Вос-ангидрид (6,8 мл, 31,428 ммоль) в течение 10 мин при 0 °С. Затем реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакцию смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил(1-бензилциклопропил)карбамата (3). Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,8 ЖХМС (ИЭР): m/z=148,11 (M+H)<sup>+</sup>

[00390] Трет-бутил(1-бензилциклопропил)(метил)карбамат (4)

[00391] К перемешиваемому раствору трет-бутил(1-бензилциклопропил)карбамата (3) (2 X 2,5 г, 10,121 ммоль) в ДМФА (25 мл) в герметичном сосуде добавляли 60% NaN (607 мг, 15,182 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут после медленного добавления по каплям метилиодида (2,6 мл, 40,485 ммоль) в течение 10 минут при 0 °С. Затем реакцию смесь нагревали до 40 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1-бензилциклопропил)(метил)карбамата (4). Система ТСХ: 5% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z=162,11 (M+H)<sup>+</sup>

[00392] гидрохлорид 1-бензил-N-метилциклопропан-1-амина (5)

[00393] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(1-бензилциклопропил)(метил)карбамата (4) (1,3 г, 4,9808 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли по каплям 4 N раствор HCl в диоксане (20 мл) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакцию смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида 1-бензил-N-метилциклопропан-1-амина (5). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=162,32 [M+H]<sup>+</sup>

[00394] Метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5-метил-L-глутамин (7)

[00395] К перемешиваемому раствору (S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (6) (1 г, 3,831 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,1 г, 5,747 ммоль), НОВТ (775 мг, 5,747 ммоль), DIPEA (2,11 мл, 11,494 ммоль) и гидрохлорид 1-бензил-N-метилциклопропан-1-амина (5) (678 мг, 4,214 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили



с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5-метил-L-глутамината (7). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=305,19 (M+H)<sup>+</sup>

[00396] Гидрохлорид метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N5-метил-L-глутамината (8)

[00397] К перемешиваемому раствору метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-N5-метил-L-глутамината (7) (1,0 г, 2,475 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям добавляли 4 N раствор HCl в диоксане (20 мл) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N5-метил-L-глутамината (8). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=305,26 (M+H)<sup>+</sup>

[00398] Метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-N5-метил-L-глутаминат (9)

[00399] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (фрагмент кислоты) (1,0 г, 2,949 ммоль) ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (845 мг, 4,424 ммоль), НОВТ (597 мг, 5,899 ммоль), DIPEA (1,63 мл, 8,849 ммоль) и гидрохлорид метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N5-метил-L-глутамината (8) (986 мг, 3,244 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-N5-метил-L-глутамината (9). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 626,58 (M+H)<sup>+</sup>

[00400] 3-Хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (10)

[00401] К перемешиваемому раствору метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-N5-метил-L-глутамината (9) (1 г, 1,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,6 мл, 3,2 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом

реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетат (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 80% этилацетатом в петролейном эфире с получением 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10). **Система ТСХ:** 100% этилацетата **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 598,98 (M+H)<sup>+</sup>

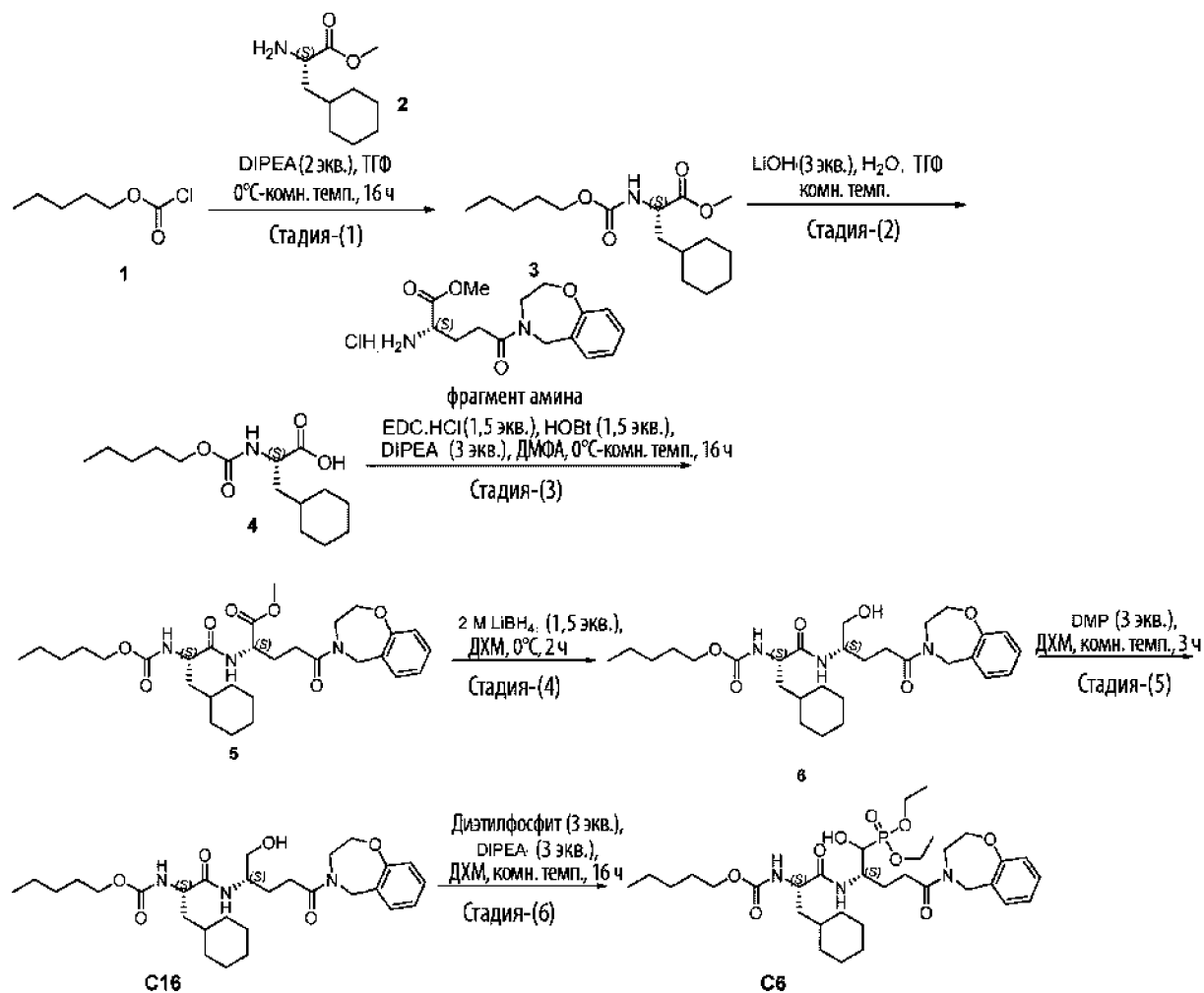
[00402] 3-Хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С17)

[00403] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**) (150 мг, 0,2508 ммоль) растворяли в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (320 мг, 0,752 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 10 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 20% MeOH в ДХМ с получением 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С17**). **Система ТСХ:** 80% этилацетата в петролейном эфире **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 598,98 (M+H)<sup>+</sup>

[00404] 3-Хлорбензил((2S)-1-(((2S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С5)

[00405] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С17**) (200 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (10 мл), добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,032 ммоль), затем добавляли диэтилфосфит (0,14 мл, 1,032 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-5-((1-бензилциклопропил)(метил)амино)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С5**). **Система ТСХ:** 100% этилацетата **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 734,51 (M+H)<sup>+</sup>

[00406] Пример 29: Синтез соединений С16 и С6.



[00407] Метил-(S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропаноат (3)

[00408] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (2) (3 г, 13,531 ммоль) в ТГФ (20 мл) и DIPEA (7 мл, 40,59 ммоль) при 0°C добавляли пентилкарбонхлоридат (1) (2,34 мл, 16,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропаноата (3). Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР): m/z 330,2 (M+NH)<sup>+</sup>

[00409] (S)-3-Циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропановая кислота (4)

[00410] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропаноата (3) (2,5 г, 8,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (600 мг, 25 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляют водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали

дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (4). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2

[00411] Метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноат (5)

[00412] К перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (4) (1 г, 3,5 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC.HCl (1 г, 5,2 ммоль), НОВТ (700 мг, 5,23 ммоль), DIPEA (1,7 мл, 10,46 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина**) (1,38 г, 4,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (5). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 560,63(M+H)<sup>+</sup>

[00413] Пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (6)

[00414] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-5-оксопентаноата (5) (900 мг, 1,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,2 мл, 1,53 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6). Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=532,5 (M+H)<sup>+</sup>

[00415] Пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С16)

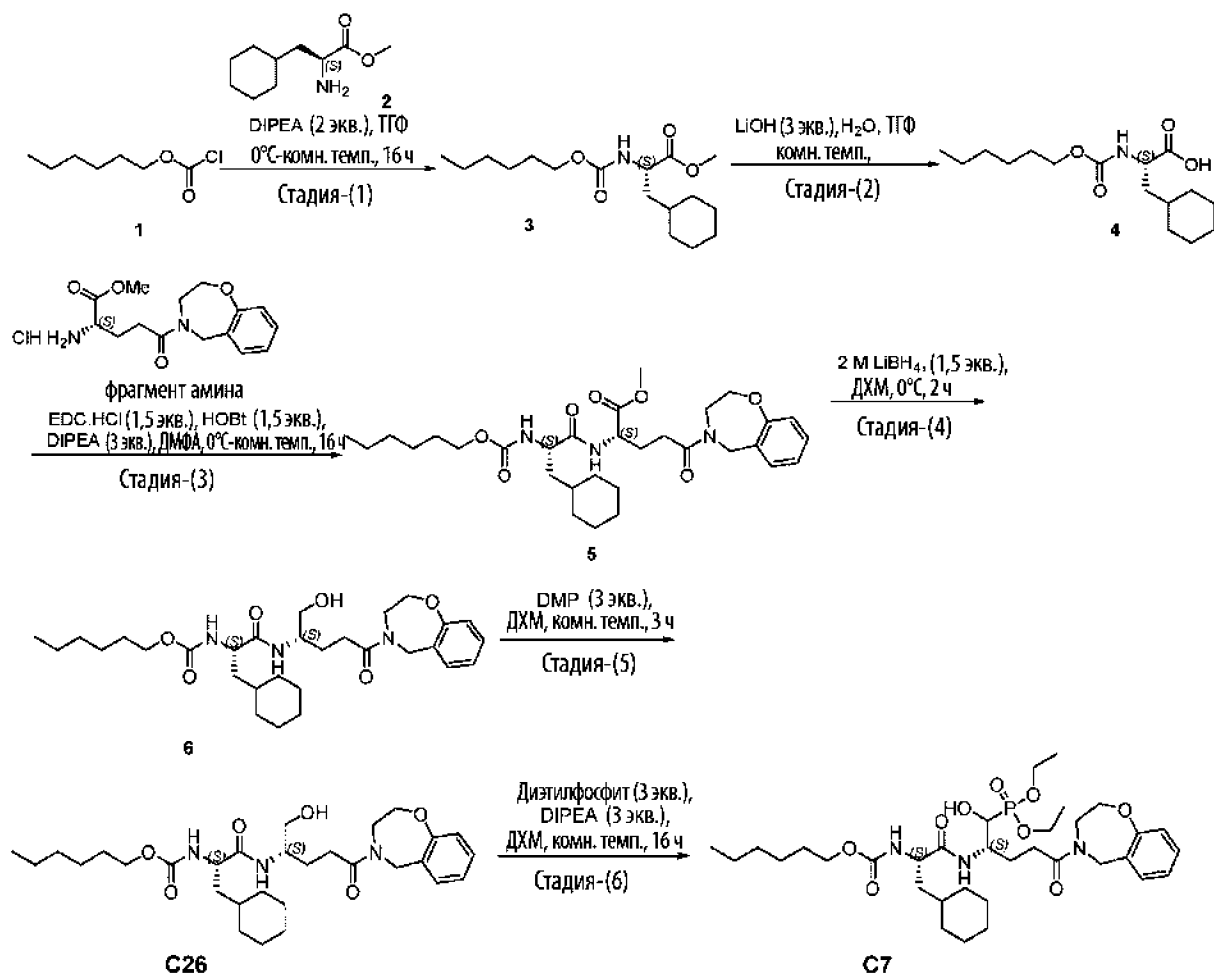
[00416] К перемешиваемому раствору пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6) (250 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (583 мг, 1,37 г). ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение

3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С16**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  530,56 (M+H)<sup>+</sup>

[00417] Пентил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**соединение С6**)

[00418] К перемешиваемому раствору пентил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С16**) (248 мг, 0,47 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,41 ммоль), затем диэтилфосфит (0,19 мл, 1,41 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2x15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением пентил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С6**). Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ  $R_f$ : 0,45 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =668,68 (M+H)<sup>+</sup>

[00419] Пример 30: Синтез соединений С26 и С7.



[00420] Метил-(S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропаноат (3)

[00421] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (2) (4,8 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) и DIPEA (9,7 мл, 5,4 ммоль) при 0°C добавляли гексилкарбонохлоридат (1) (3 г, 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропаноата (3). Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР): m/z=314,42 (M+H)<sup>+</sup>

[00422] (S)-3-Циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропановая кислота (4)

[00423] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропаноата (3) (2 г, 6,36 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (450 мг, 19 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляют водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали

дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (4). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=300,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00424] *трет*-Бутил-1-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-метокси-5-оксопентаноил)-1,2,3,5-тетрагидро-4*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-4-карбоксилат (5)

[00425] При 0 °С к перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (1,2 г, 4 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли EDC.HCl (1,14 г, 6 ммоль), НОВТ (834 мг, 6 ммоль), DIPEA (2 мл, 12 ммоль) и гидрохлорид метил-(S)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-5-оксопентаноата (фрагмент амина) (1,57 г, 4,8 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил-1-((S)-4-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-5-метокси-5-оксопентаноил)-1,2,3,5-тетрагидро-4*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-4-карбоксилата (5). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 574,53 (M+H)<sup>+</sup>

[00426] Гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (6)

[00427] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((S)-3-циклогексил-2-(((гексилокси)карбонил)амино)пропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-5-оксопентаноата (5) (960 мг, 1,67 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiNH<sub>4</sub> в ТГФ (1,25 мл, 1,5 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6). Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=546,51 (M+H)<sup>+</sup>

[00428] Гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С26)

[00429] К перемешиваемому раствору гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6) (250 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (583 мг, 1,37 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли

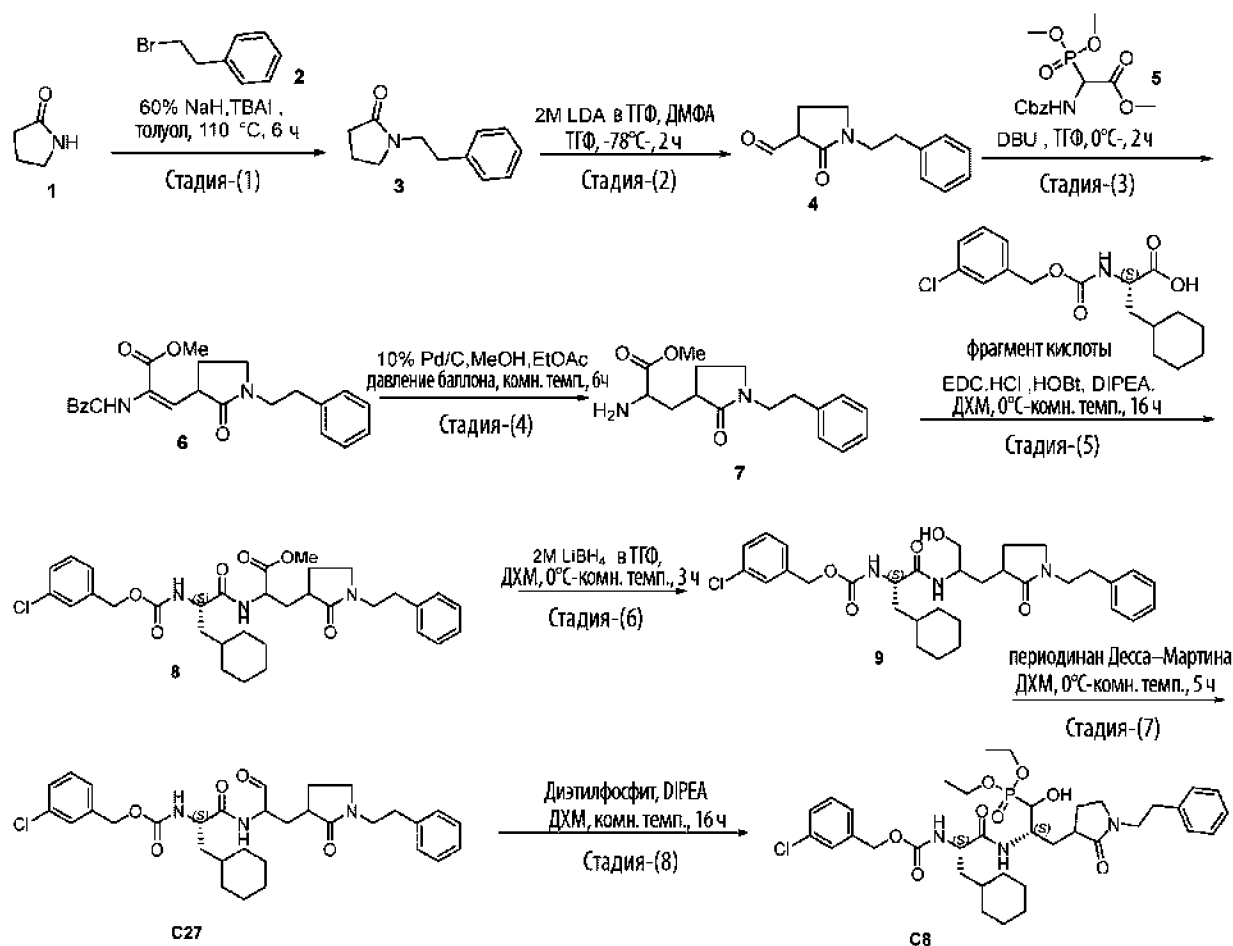
ДХМ (50 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С26**), который использовали непосредственно на следующей стадии. **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=544,55$  (M+H)<sup>+</sup>

[00430] Гексил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**соединение С7**)

[00431] К перемешиваемому раствору гексил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (248 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,23 мл, 1,37 ммоль), а затем диэтилфосфит (0,18 мл, 1,37 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением гексил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С7**). **Система ТСХ:** 5% MeOH в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=682,6$  (M+H)<sup>+</sup>

[00432] Пример 31: Синтез соединений С27 и С8.





[00433] 1-Фенэтилпирролидин-2-он (3)

[00434] К перемешиваемому раствору пирролидин-2-она (**1**) (10 г, 117,64 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли 60% NaH (7,0 г, 176,47 ммоль), TBAI (8,68 г, 23,52 ммоль), а затем (2-бромэтил)бензол (**2**) (21,64 мл, 152,94 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 70% этилацетатом в гексане, с получением 1-фенэтилпирролидин-2-она (**3**). Система ТСХ: 80% этилацетата в гексане; Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=190,29 (M+H)<sup>+</sup>

[00435] 2-Оксо-1-фенэтилпирролидин-3-карбальдегид (4)

[00436] К перемешиваемому раствору 1-фенэтилпирролидин-2-она (**3**) (4,0 г, 21,141 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли по каплям 2M LDA в ТГФ (16 мл, 31,71 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч, затем добавляли ДМФА (2,3 мл, 31,712 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-карбальдегида (**4**), который использовали на следующей стадии. Система ТСХ: 80% этилацетата в гексане; Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=218,20

(M+H)<sup>+</sup>

[00437] Метил(*E*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)акрилат (6)

[00438] К перемешиваемому раствору 2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-карбальдегида (4) (4,5 г, неочищенный) в ТГФ (60 мл) добавляли метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(диметоксифосфорил)ацетат (8,2 г, 24,86 ммоль), затем DBU (4,72 г, 31,07 ммоль) при 0 °С, и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 25% этилацетатом в гексане, с получением метил(*E*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)акрилата (6).

**Система ТСХ:** 50% этилацетата в гексане; **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=218,20 (M+H)<sup>+</sup>

[00439] Метил-2-амино-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноат (7)

[00440] К перемешиваемому раствору метил(*E*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)акрилата (6) (2,2 г, 5,213 ммоль) в метаноле (15 мл), этилацетате (15 мл) добавляли 10% Pd/C (500 мг) и перемешивали в течение 6 ч в атмосфере Н<sub>2</sub> под давлением из баллона (15 фунтов на кв. дюйм). За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 6 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (30 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-амино-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноата (7). **Система ТСХ:** 50% этилацетата в гексане; **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=291,28 (M+H)<sup>+</sup>

[00441] Метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноат (8)

[00442] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (1,0 г, 2,948 ммоль) в ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (0,84 г, 4,42 ммоль), НОВТ (0,59 г, 4,42 ммоль), DIPEA (1,14 мл, 8,84 ммоль) и метил-2-амино-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноат (7) (0,5 г, 1,74 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% метанолом в дихлорметане, с получением метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноата (8). **Система ТСХ:** 5% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=612,47 (M+H)<sup>+</sup>

[00443] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (9)

[00444] К перемешиваемому раствору метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропаноата (8) (400 мг, 0,65 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 2М

LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,65 мл, 1,30 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% метанолом в дихлорметане, с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (9).

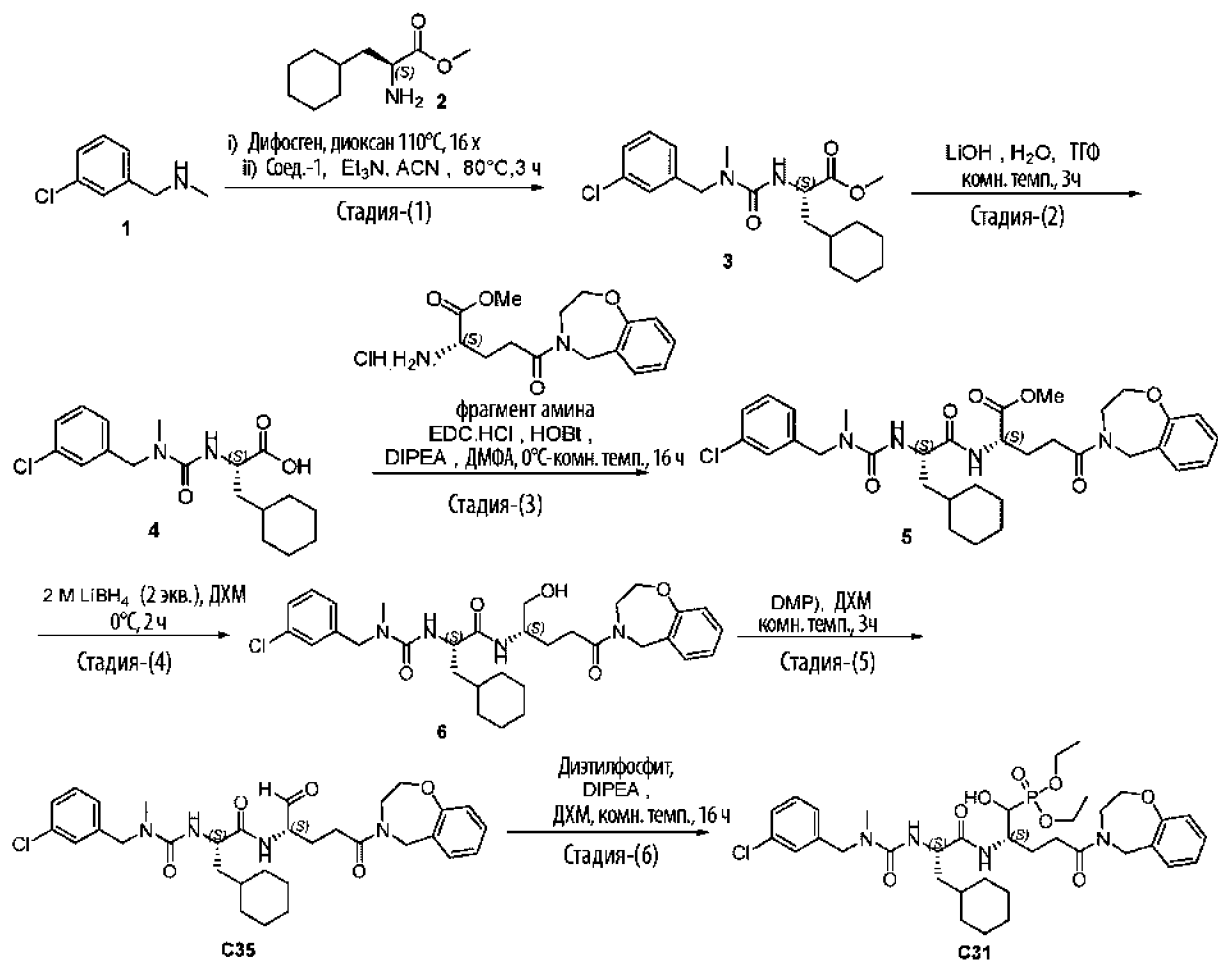
**Система ТСХ:** 5% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=584,45 (M+H)<sup>+</sup>  
 [00445] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С27)

[00446] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (9) (200 мг, 0,34 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли периодинан Десса-Мартина (436 мг, 1,02 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 10 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С27), который использовали непосредственно на следующей стадии. **Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=582,52 (M+H)<sup>+</sup>

[00447] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(диэтоксифосфанил)-1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С8)

[00448] К перемешиваемому раствору неочищенного 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С27) (220 мг, 0,378 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,13 ммоль) и диэтилфосфит (0,2 мл, 1,13 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-оксо-1-фенэтилпирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С8). **Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=720,58 (M+H)<sup>+</sup>

[00449] Пример 32: Синтез соединения С35 и С31.



[00450] Метил(*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропаноат (**3**)

[00451] К перемешиваемому раствору гидрохлорида метил(*S*)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (**2**) (500 мг, 2,26 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли дифосген (0,4 мл, 3,39 ммоль) при комн. темп. и нагревали с обратным холодильником до кипения в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, данный остаток использовали непосредственно в последующей реакции.

[00452] В другую круглодонную колбу помещали 1-(3-хлорфенил)-*N*-метилметанамин (**1**) (350 мг, 2,26 ммоль) в АСN (10 мл) и обрабатывали триэтиламиноом (0,95 мл, 6,78 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли по каплям приготовленную выше реакционную массу и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. и нагревали до 80°C в течение 3 ч, реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил(*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропаноата (**3**). Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=367,32 [M+H]<sup>+</sup>

[00453] (*S*)-2-(3-(3-Хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропановая кислота

(4)

[00454] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропаноата (**3**) (600 мг, 1,63 ммоль) в ТГФ (4 мл), воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (117 мг, 4,89 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропановой кислоты (**4**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 353,47 [M+H]<sup>+</sup>

[00455] Метил(*S*)-2-((*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-5-оксопентаноат (**5**)

[00456] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропановой кислоты (500 мг, 1,42 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (406 мг, 2,13 ммоль), HOBT (287 мг, 2,13 ммоль), DIPEA (0,7 мл, 4,26 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина**) (559 мг, 1,70 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 2% метанолом в дихлорметане с получением метил(*S*)-2-((*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-5-оксопентаноата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=627,89 [M+H]<sup>+</sup>

[00457] (*S*)-2-(3-(3-Хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексил-*N*-((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)пропанамид (**6**)

[00458] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-5-оксопентаноата (**5**) (480 мг, 0,95 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,95 мл, 1,91 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения (*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексил-*N*-((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)пропанамид (**6**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 599,53 [M+H]<sup>+</sup>

+

[00459] (*S*)-2-(3-(3-Хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексил-*N*-((*S*)-5-(2,3-

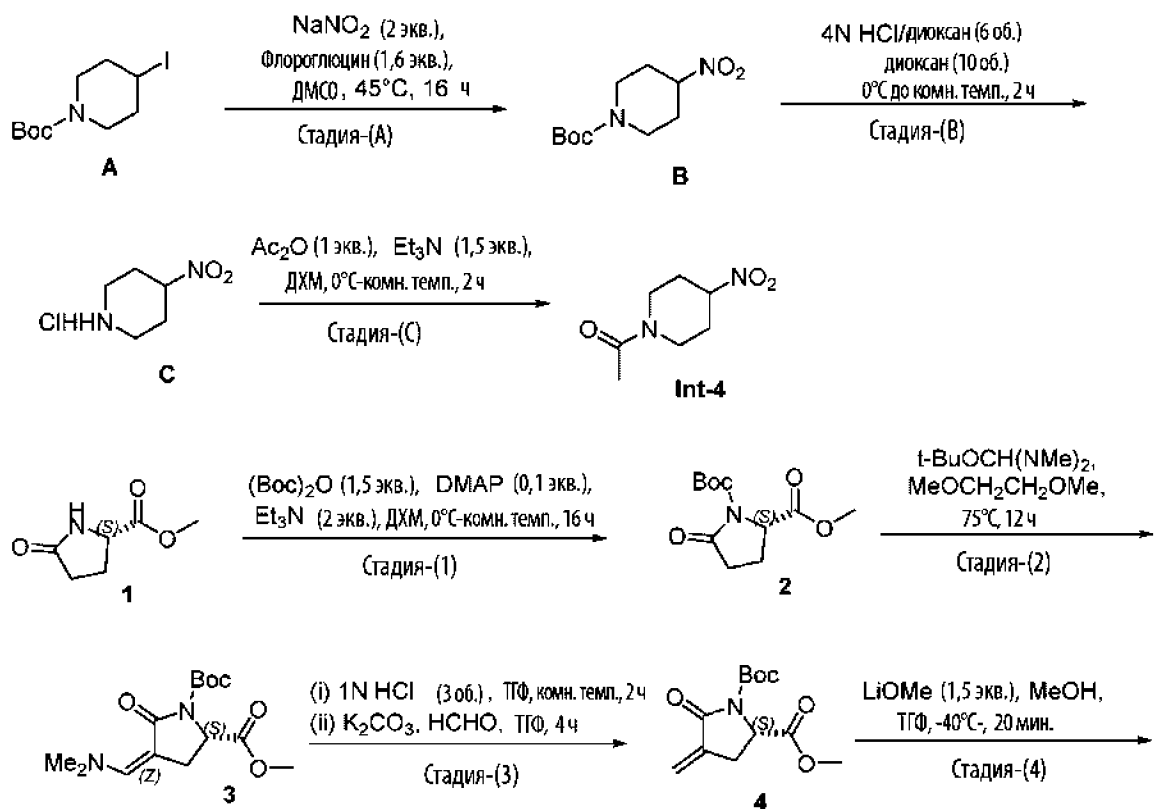
дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)пропанамид (соединение С35)

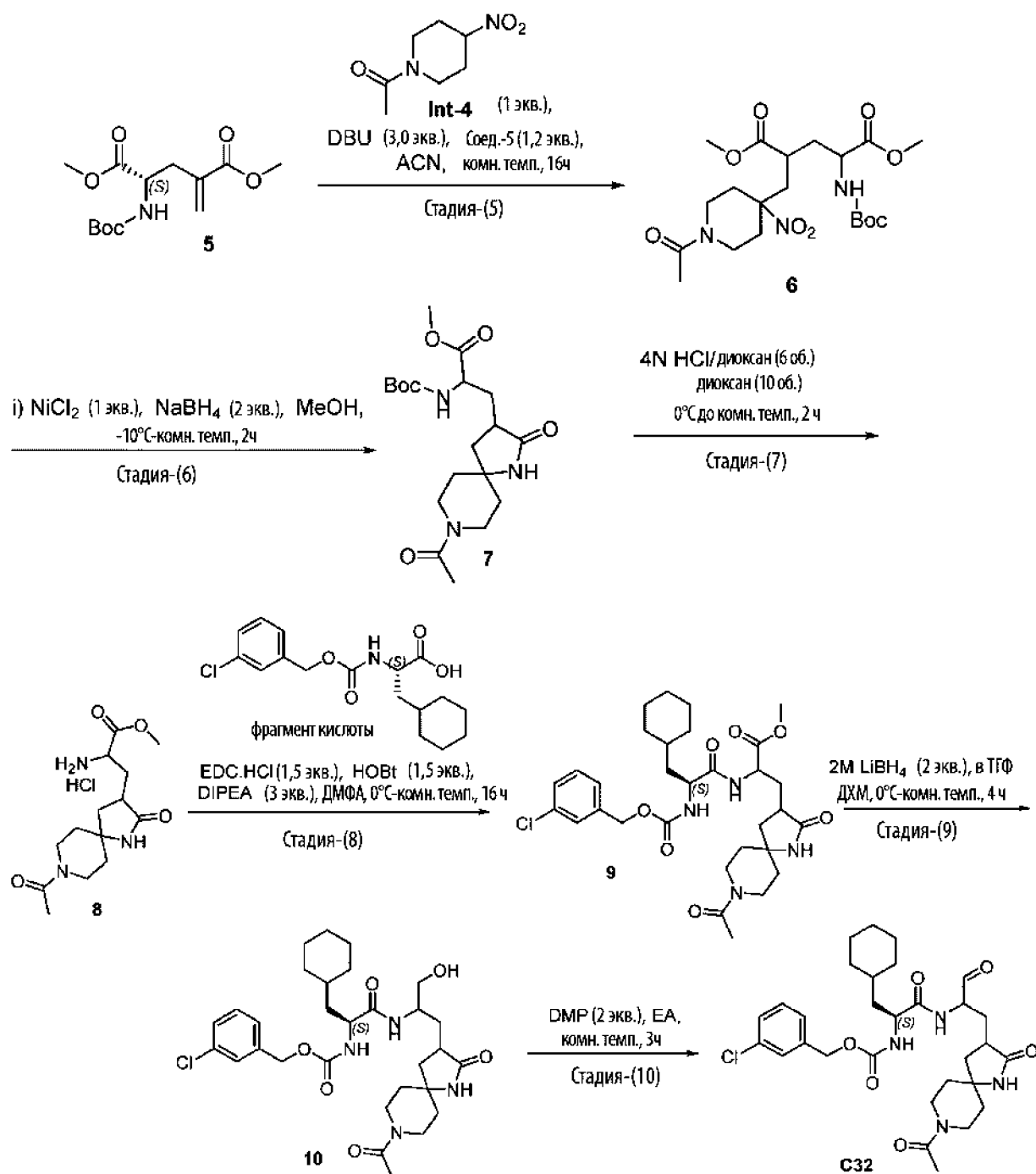
[00460] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексил-*N*-((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)пропанамид (6) (200 мг, 0,33 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (425 мг, 1,00 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 15 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексил-*N*-((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)пропанамид (соединение С35). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=597,44 (M+H)<sup>+</sup>

[00461] Диэтил((2*S*)-2-((*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентил)фосфонат (соединение С31)

[00462] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексил-*N*-((*S*)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1,5-диоксопентан-2-ил)пропанамид (соединение С35) (110 мг неочищенного, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,55 ммоль), затем добавляли диэтилфосфит (76 мг, 0,55 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили хлоридом аммония (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением диэтил((2*S*)-2-((*S*)-2-(3-(3-хлорбензил)-3-метилуреидо)-3-циклогексилпропанамидо)-5-(2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-ил)-1-гидрокси-5-оксопентил)фосфоната (соединение С31). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=735,44 (M+H)<sup>+</sup>

[00463] Пример 33: Синтез соединения С32





[00464] Трет-бутил-4-нитропиперидин-1-карбоксилат (В)

[00465] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-иодопиперидин-1-карбоксилата (**A**) (20 г, 64,308 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли флороглюцин (12,9 г, 102,89 ммоль), а затем нитрит натрия (8,8 г, 128,6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 45 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (250 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 100 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением трет-бутил-4-нитропиперидин-1-карбоксилата (**B**). Система ТСХ: 50% EtOAc/петролейный эфир **R<sub>f</sub>**: 0,45



[00466] Гидрохлорид 4-нитропиперидина (С)

[00467] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-нитропиперидин-1-карбоксилата (**В**) (3 г, 13,043 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4N HCl (5 мл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 часа реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением гидрохлорида 4-нитропиперидина (**С**). Система ТСХ: 5% MeOH/ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 131,10 [M+H]<sup>+</sup>

[00468] 1-(4-Нитропиперидин-1-ил)этан-1-он (промеж. соед.-4)

[00469] К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-нитропиперидина (**С**) (2,2 г, 13,25 ммоль) в ДХМ (20 мл) одновременно добавляли уксусный ангидрид (1,25 мл, 13,25 ммоль) и триэтиламин (2,7 мл, 19,87 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (2×20 мл), органические слои промывали водой (2×10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта Система ТСХ: 30% EtOAc в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 173,33 [M+H]<sup>+</sup>

[00470] 1-(трет-бутил)2-метил(S)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (2)

[00471] К перемешиваемому раствору этил(S)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (**1**) (20,0 г, 127,38 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли триэтиламин (22,02 мл, 152,86 ммоль), Вос-ангидрид (30,54 мл, 140,12 ммоль) и DMAP (1,5 г, 12,73 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×400 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на системе Grace, соединение элюировали 30% этилацетатом и петролейным эфиром с получением 1-(трет-бутил)-2-этил(S)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (**2**). Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 258,23 (M+H)<sup>+</sup>

[00472] 1-(трет-бутил)-2-метил-(S, Z)-4-((диметиламино)метилен)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (3)

[00473] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(S)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (**2**) (10 г, 41,15 ммоль) в диметоксиметане (100 мл) добавляли реактив Бредерика (13 мл, 61,72 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (2 x 20 мл) с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-(S, Z)-4-((диметиламино)метилен)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (**3**). Система ТСХ: 60% EtOAc в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,2

[00474] 1-(трет-бутил)2-метил(S)-4-метилен-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (4)

[00475] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(S, Z)-4-((диметиламино)метилен)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (3) (500 мг, 1,666 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли 1N HCl (1,75 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Разделяли слои, и органический слой использовали непосредственно в последующей реакции.

[00476] В другой круглодонной колбе к указанному выше органическому слою добавляли 33% формальдегид (3 об.) и карбонат калия (344 мг, 2,49 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенные органические слои промывали насыщ. раствором гидрокарбоната натрия (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-(S)-4-метилен-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата. Система ТСХ: 30% EtOAc/петролейный эфир  $R_f$ : 0,2

[00477] Диметил(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метиленпентандиоат (5)

[00478] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-2-метил(S)-4-метилен-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (4) (400 мг, 1,56 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли метоксид лития (1M в метаноле) (1,88 мл, 1,88 ммоль) при -40 °C и перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия. и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением диметил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метиленпентандиоата (5). Система ТСХ: 30% EtOAc в петролейном эфире  $R_f$ : 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  310,3 (M+Na+H)<sup>+</sup>

[00479] Диметил-2-((1-ацетил-4-нитропиперидин-4-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоат (6)

[00480] К перемешиваемому раствору диметил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метиленпентандиоата (5) (500 мг, 1,74 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли 1-(4-нитропиперидин-1-ил)этан-1-он (промеж. соед.-4) (300 мг, 1,74 ммоль) и DBU (0,55 мл, 3,48 ммоль) при 0°C и перемешивании при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением диметил-2-((1-ацетил-4-нитропиперидин-4-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоата (6). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,35 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  482,4 (M+H)<sup>+</sup>

[00481] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-

бутоксикарбонил)амино)пропаноат (7)

[00482] К перемешиваемому раствору диметил-2-((1-ацетил-4-нитропиперидин-4-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоата (6) (100 мг, 0,217 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли хлорид никеля (31 мг, 0,23 ммоль), затем борогидрид натрия (42 мг, 1,08 ммоль) при  $-10^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (7). Система ТСХ: 10% MeOH/ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХ -МС (ESI): m/z 420,35 (M+Na+H)<sup>+</sup>

[00483] Гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (8)

[00484] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (7) (80 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с n-пентаном с получением гидрохлорида метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (8). Система ТСХ: 15% MeOH/ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1

[00485] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)пропаноат (9)

[00486] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (фрагмент кислоты) (54 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  одновременно добавляли EDC·HCl (42 мг, 0,22 ммоль), НОВТ (30 мг, 0,22 ммоль), DIPEA (0,1 мл, 0,44 ммоль) и гидрохлорид метил 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (8) (50 мг, 0,14 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)пропаноата (9). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z=619,57 (M+H)<sup>+</sup>

[00487] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (10)

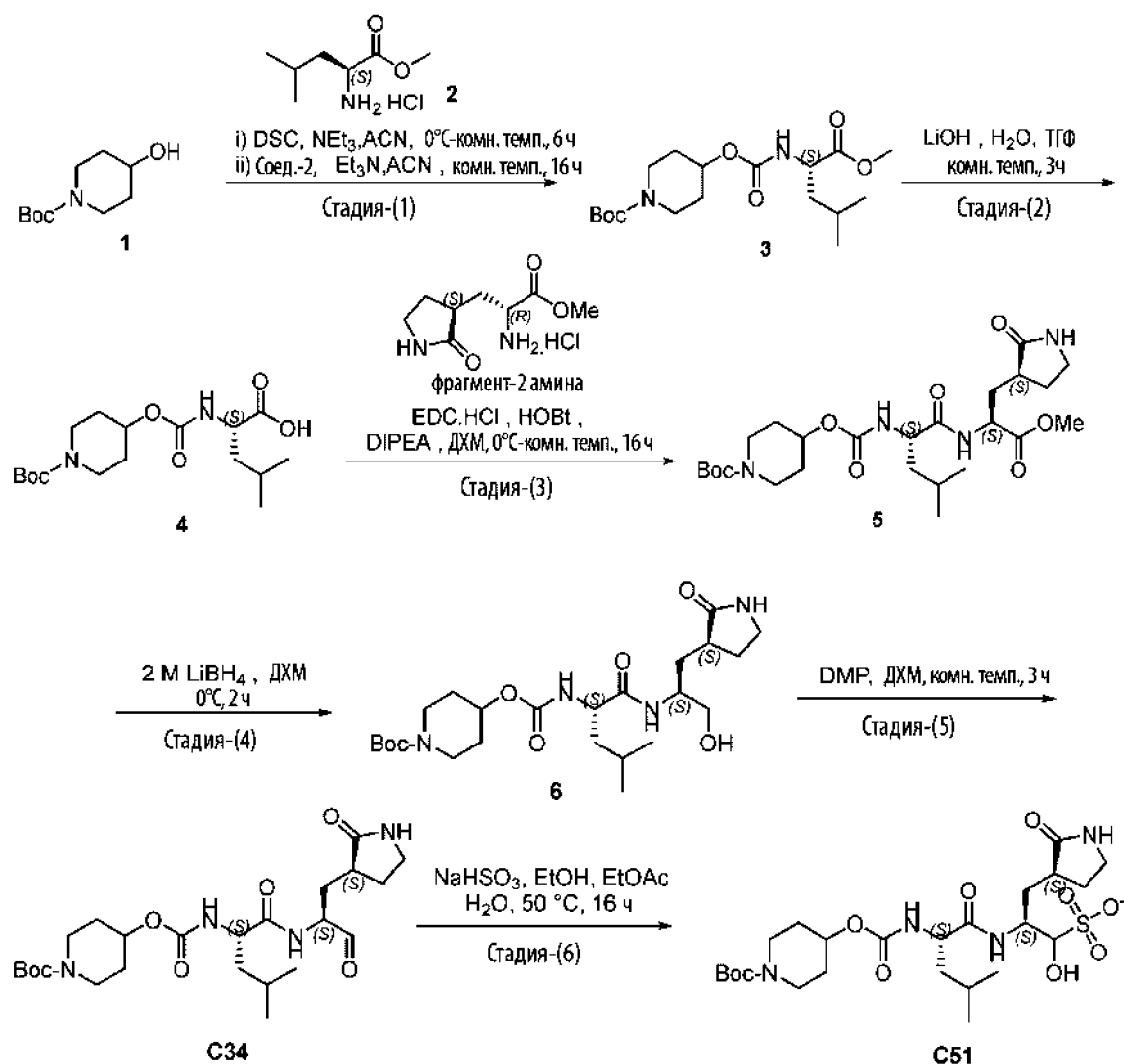
[00488] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-

циклогексилпропанамидо)пропаноата (**9**) (90 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,2 мл, 0,24 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=591,43 (M+H)<sup>+</sup>

[00489] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С32)

[00490] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**) (80 мг, 0,13 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (230 мг, 0,54 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С32). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=589,46 (M+H)<sup>+</sup>

[00491] Пример 34: Синтез соединений С51 и С34.



[00492] Трет -бутил(*S*)-4-(((1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (3)

[00493] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (**1**) (10 г, 49,67 ммоль) в ACN (80 мл) добавляли N, N'-дисукцинамидилкарбонат (19,7 г, 74,51 ммоль), а затем триэтиламин (20,9 мл, 149,1 ммоль) при 0°C и перемешивании при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную массу использовали непосредственно в последующей реакции.

[00494] В другую круглодонную колбу помещали гидрохлорид метил-*L*-лейцината (**2**) (13,5 г, 74,58 ммоль) в ACN (50 мл) и обрабатывали триэтиламино (20,9 мл, 149,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли по каплям приготовленную выше реакционную массу, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой

хроматографией с получением *трет*-бутил(*S*)-4-(((1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**3**). Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  395,29 [M+Na]<sup>-</sup>

[00495] (((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)-L-лейцин (**4**)

[00496] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(*S*)-4-(((1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**3**) (3,5 г, 9,40 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (1,18 г, 28,2 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)-L-лейцина (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  381,53 [M+Na]<sup>+</sup>

[00497] *Трет*-бутил-4-(((*S*)-1-(((*S*)-1-метокси-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**5**)

[00498] К перемешиваемому раствору (((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)-L-лейцина (**4**) (2,0 г, 5,58 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,6 г, 8,37 ммоль), НОВТ (1,13 г, 8,37 ммоль), DIPEA (2,8 мл, 16,75 ммоль) и гидрохлорид метил-(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,2 г, 6,70 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением *трет*-бутил-4-(((*S*)-1-(((*S*)-1-метокси-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=527,74$  [M+H]<sup>+</sup>

[00499] *Трет*-бутил-4-(((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**6**)

[00500] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(((*S*)-1-(((*S*)-1-метокси-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**5**) (620 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,2 мл, 2,35 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали

этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Очищали предварительной очисткой СФХ с получением чистого *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=499,70 [M+H]<sup>+</sup>

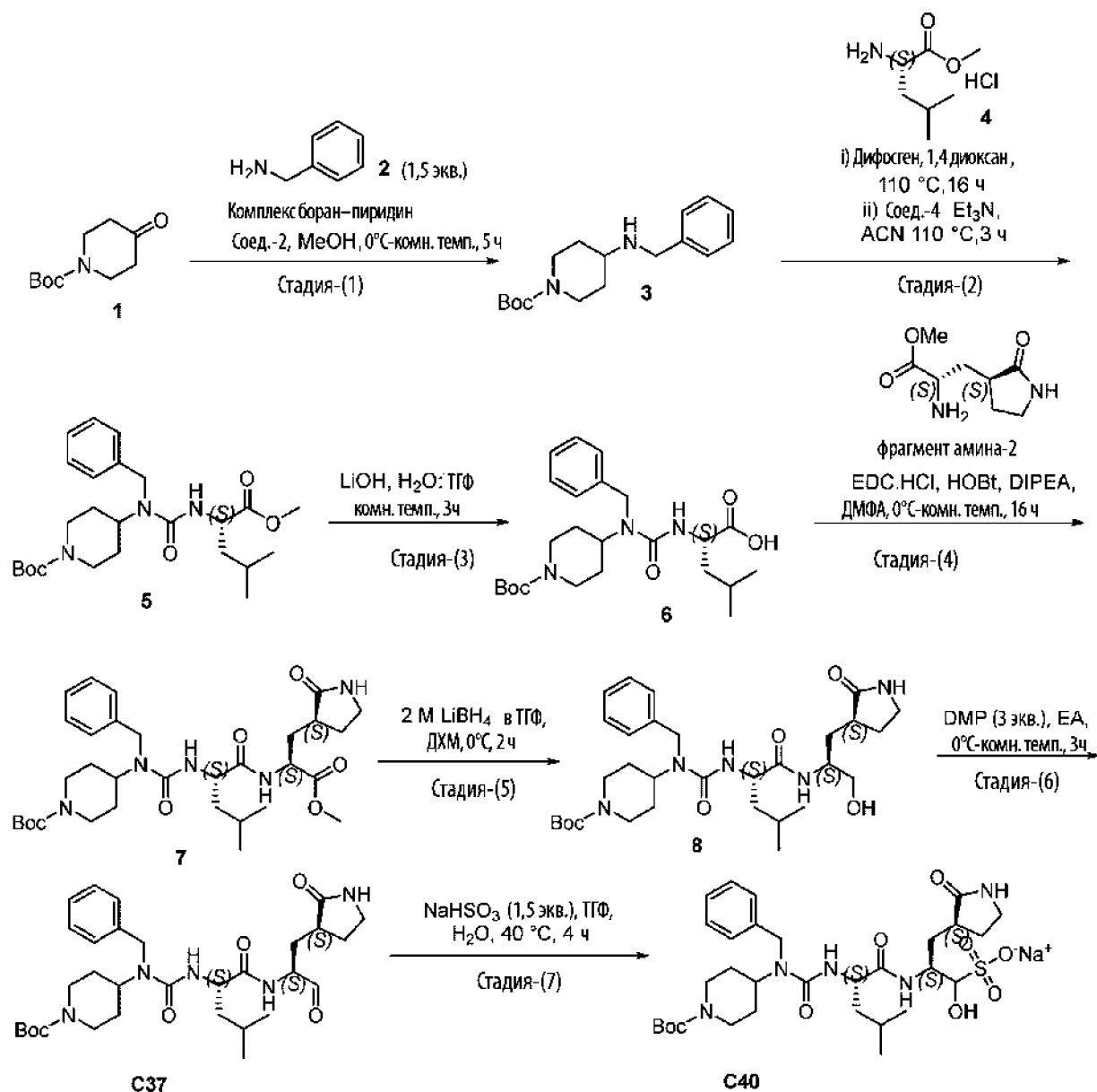
[00501] *Трет*-бутил-4-((((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (соединение С34)

[00502] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**6**) (100 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (255 мг, 0,60 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 15 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-((((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (соединение С34). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 497,44 (M+H)<sup>+</sup>

[00503] (2*S*)-2-((*S*)-2-(((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (соединение С51)

[00504] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (соединение С34) (90 мг, 0,18 ммоль) в этаноле (2 мл), EtOAc (1 мл), воде (1 мл) добавляли NaHSO<sub>3</sub> (38 мг, 0,36 ммоль) при комн. темп. и нагревали до 50°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через слой целита, затем промывали этанолом (5 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 x 5 мл), EtOAc (2 x 5 мл), растворители декантировали, твердое вещество хорошо сушили с получением (2*S*)-2-((*S*)-2-(((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (соединение С51). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 577,2 [M-H]<sup>-</sup> M= свободное основание

[00505] Пример 35: Синтез соединений С37 и С40.



[00506] Трет-бутил-4-(бензиламино)пиперидин-1-карбоксилат (**3**)

[00507] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (**1**) (3 г, 15,0753 ммоль) и фенилметанамина (**2**) (2,2 мл, 18,0904 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 8М комплекс боран-пиридин (2,8 г. мл, 3,39 ммоль) при 0 °С, и реакцию перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением трет-бутил-4-(бензиламино)пиперидин-1-карбоксилата (**3**). Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=291,52 [M+H]<sup>+</sup>

[00508] Трет-бутил-(S)-4-(1-бензил-3-(1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-



ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (2)

[00509] К перемешиваемому раствору гидрохлорида метил-L-лейцината (**4**) (3 г, 13,574 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли дифосген (2,4 мл, 20,361 ммоль) при комн. темп. и кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, данный остаток использовали непосредственно в последующей реакции.

[00510] В другую круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(бензиламино)пиперидин-1-карбоксилат (**3**) (3 г, 10,344 ммоль) в ACN (30 мл) и обрабатывали триэтиламино (4,47 мл, 31,034 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли по каплям приготовленную выше реакционную массу и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. и нагревали до 80°C в течение 16 ч, реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением трет-бутил-(S)-4-(1-бензил-3-(1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**5**). Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=484,50 [M+Na]<sup>+</sup>

[00511] (бензил(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)карбамоил)-L-лейцин (6)

[00512] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-4-(1-бензил-3-(1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**5**) (3,4 г, 7,375 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (531 мг, 22,125 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (бензил(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)карбамоил)-L-лейцина (**6**). Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=448,39 [M+H]<sup>+</sup>

[00513] Трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (7)

[00514] К перемешиваемому раствору (бензил(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)карбамоил)-L-лейцина (**6**) (2,3 г, 5,145 ммоль) ДМФА (30 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,47 г, 7,718 ммоль), HOBT (1,04 г, 7,718 ммоль), DIPEA (2,8 мл, 15,436 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-5-(2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4 (5H)-ил)-5-оксопентаноата (**фрагмент амина-2**) (1,14 г, 6,171 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали

при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 2% метанолом в дихлорметане с получением трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (7). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 616,88 (M+H)<sup>+</sup>

[00515] Трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (8)

[00516] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (7) (1,3 г, 2,524 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,5 мл, 5,048 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Очищали предварительной очисткой СФХ с получением чистого трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (8). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 588,65 [M+H]<sup>+</sup>

[00517] Трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (соединение С37)

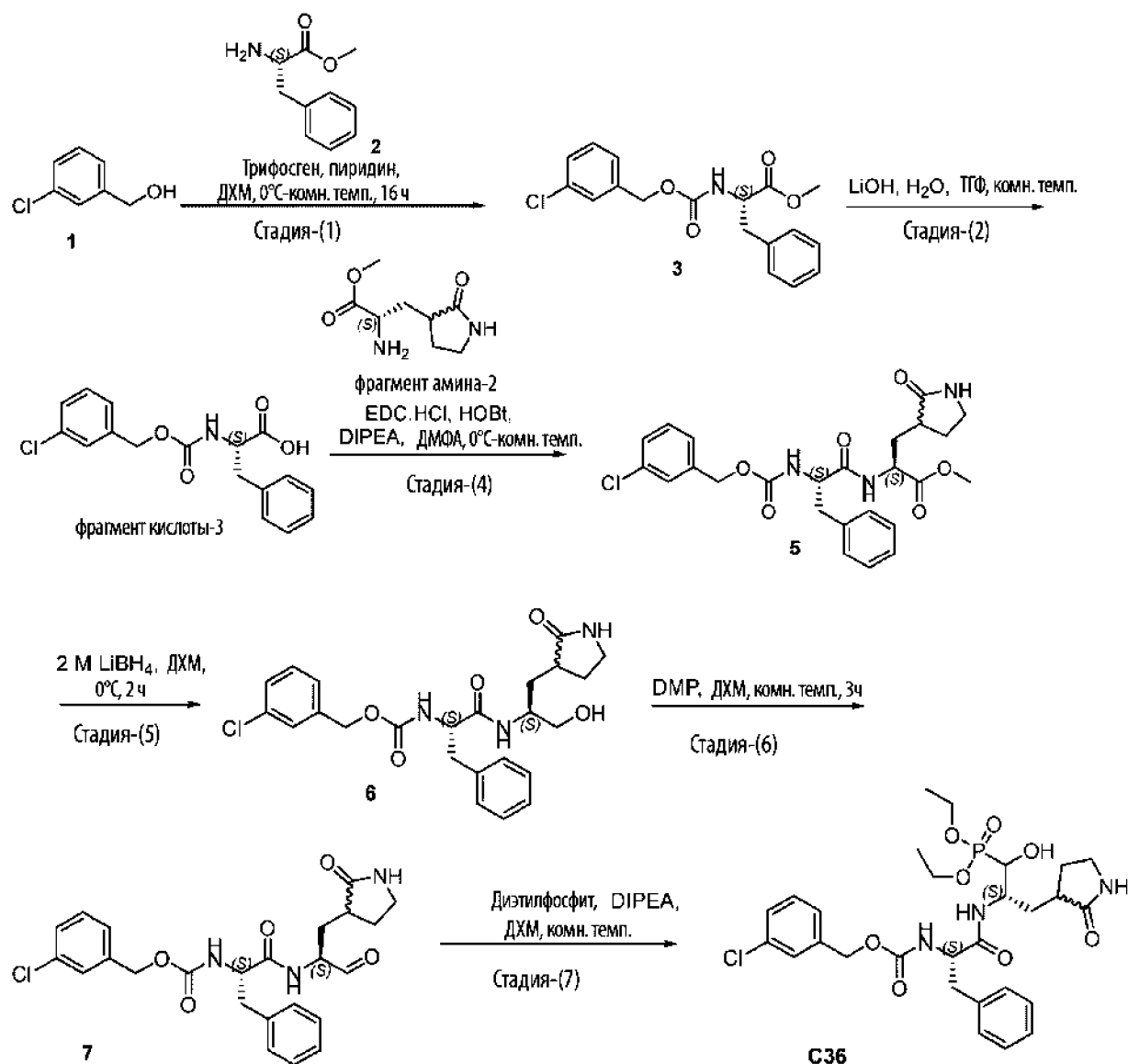
[00518] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (8) (100 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (216 мг, 0,511 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×15 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (соединение С37). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=597,44 (M+H)<sup>+</sup>

[00519] (2S)-2-((S)-2-(3-бензил-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уреидо)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (соединение С41)

[00520] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-

ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**соединение С37**) (50 мг, 1,103 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>O (2/1) (3 мл) и NaHSO<sub>3</sub> (16 мг, 0,154 ммоль) при комн. темп. и реакцию смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой целита EtOH (20 мл) с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт растирали с эфиром и н-пентаном с получением (2S)-2-((S)-2-(3-бензил-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уреидо)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната натрия (**соединение С41**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=586,60 [М-сульфонат натрия] +

[00521] Пример 36: Синтез соединения С36



[00522] Метил-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-фенилаланинат (3)

[00523] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)метанола (**1**) (4,0 г, 2,8 ммоль) в ДХМ (200 мл) медленно добавляли пиридин (13,2 мл, 16,8 ммоль), трифосген (4,14 г, 2,3 ммоль) при 0 °С, затем метил-L-фенилаланинат (**2**) (6,02 г, 3,36 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС.

Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл), концентрировали органический слой, снова промывали 1N раствором HCl, затем экстрагировали ДХМ (2×150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением 1-метил-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-фенилаланината (**3**). Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане Rf: 0,8 ЖХМС (ИЭР): m/z=348,29 [M+H]<sup>+</sup>

[00524] (((3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-фенилаланин (**4**)

[00525] К перемешиваемому раствору 1-метил-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-фенилаланината (**3**) (5,6 г, 16,13 ммоль) в ТГФ (60 мл), метаноле (20 мл) и деминерализованной воде (40 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1,35 г, 32,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (((3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-фенилаланина (**4**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=334,28 [M+H]<sup>+</sup>

[00526] Метил-(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-фенилпропанамидо)-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**5**)

[00527] К перемешиваемому раствору (((3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-фенилаланина(**4**) (1,0 г, 3,003 ммоль) (**4**) в ДМФА (100 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (0,670 г, 3,603 ммоль), НОВТ (0,859 г, 4,50 ммоль), DIPEA (1,65 мл, 9,00 ммоль) и метил(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (0,670 г, 3,60 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-фенилпропанамидо)-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=502,43 [M+H]<sup>+</sup>

[00528] 3-Хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (**6**)

[00529] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-фенилпропанамидо)-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (0,75 г, 1,494 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,49 мл, 2,98 ммоль) при 0°С и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: 10%

метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  474,4  $[M+H]^+$

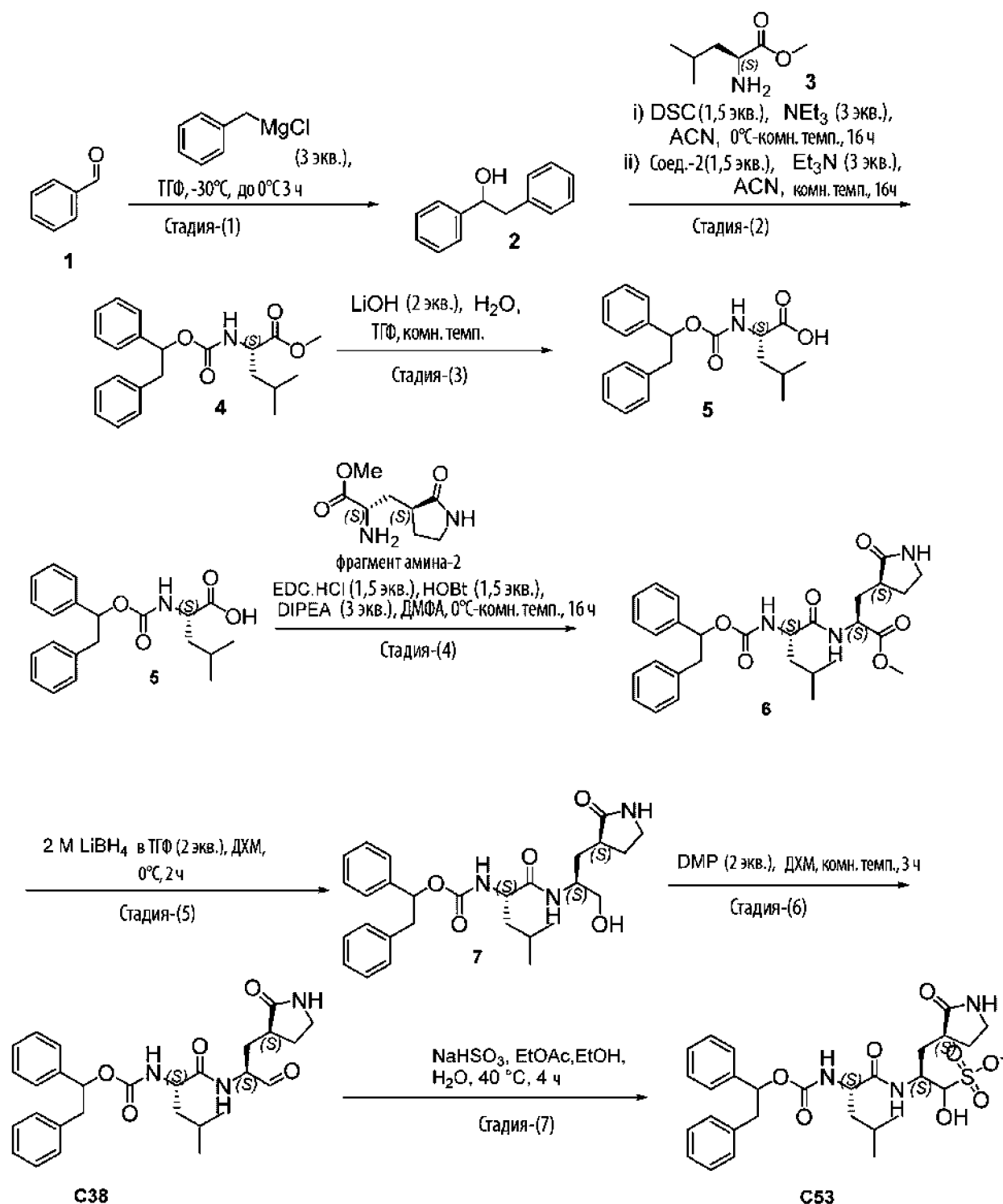
[00530] 3-Хлорбензил-((2S)-1-оксо-1-(((2S)-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (7)

[00531] К перемешиваемому раствору (3-хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (6) (0,350 г, 0,738 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,626 г, 1,476 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, в результате чего получали 3-хлорбензил-((2S)-1-оксо-1-(((2S)-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (7). **Система ТСХ**: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  472,54  $(M+H)^+$

[00532] 3-Хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (соединение С36)

[00533] К перемешиваемому раствору неочищенного 3-хлорбензил-((2S)-1-оксо-1-(((2S)-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (7) (330 мг, 0,7003 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 2,101 ммоль) и диэтилфосфит (0,3 мл, 2,101 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и хорошо сушили с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (соединение С36). **Система ТСХ**: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  610,36  $(M+H)^+$

[00534] Пример 37: Синтез соединений С38 и С53.



[00535] 1,2-Дифенилэтан-1-ол (2)

[00536] К перемешиваемому раствору бензилмагнийхлорида (5,0 г, 46,7289 ммоль) в ТГФ (50 мл), охлажденному до  $-30^\circ\text{C}$ , затем медленно добавляли бензальдегид (1) (70 мл, 140,1869 ммоль), растворенный в ТГФ (50 мл), и перемешивали при  $-30^\circ\text{C}$  до комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 мл), затем экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в

гексане, с получением 1,2-дифенилэтан-1-ола **(2)**. Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  183,46  $[M-OH]^+$

[00537] (((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцин (4)

[00538] К перемешиваемому раствору 1,2-дифенилэтан-1-ола **(2)** (5,0 г, 25,25 ммоль) в ацетонитриле (250 мл), а затем добавляли DSC (12,92 г, 50,4 ммоль), триэтиламин (10,9 мл, 75,6 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Затем добавляли гидрохлорид метил-L-лейцина **(3)** (4,306 г, 29,6 ммоль), триэтиламин (10,6 мл (72,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, ход реакции контролировали методом ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением (((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина **(4)**. Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане **Rf**: 0,8 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=369,19 [M+Na]^+$

[00539] ((1,2-Дифенилэтокси)карбонил)-L-лейцин (5)

[00540] К перемешиваемому раствору (((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина **(4)** (5,8 г, 15,69 ммоль) в ТГФ (60 мл) и воде (40 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1,976 г, 47,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1,2-дифенилэтокси)карбонил)-L-лейцина **(5)**, который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=355,17 [M+Na]^+$

[00541] Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (6)

[00542] К перемешиваемому раствору ((1,2-дифенилэтокси)карбонил)-L-лейцина **(5)** (3,0 г, 8,440 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли EDC·HCl (2,292 г, 12,00 ммоль), НОВТ (1,62 г, 12,00 ммоль), DIPEA (4,64 мл, 25,2 ммоль), перемешивали при 0°C в течение 10 минут, а затем одновременно добавляли метил-(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (2,248 г, 10,12 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 100% этилацетатом, с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата **(6)**. Система ТСХ: 100% этилацетата **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  524,55  $[M+H]^+$

[00543] 1,2-Дифенилэтил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (7)

[00544] К перемешиваемому раствору метил(2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (0,530 г, 1,013 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,013 мл, 2,026 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2-дифенилэтил((S)-1-((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**) Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 496,59 (M+H)<sup>+</sup>

[00545] 1,2-дифенилэтил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C38)

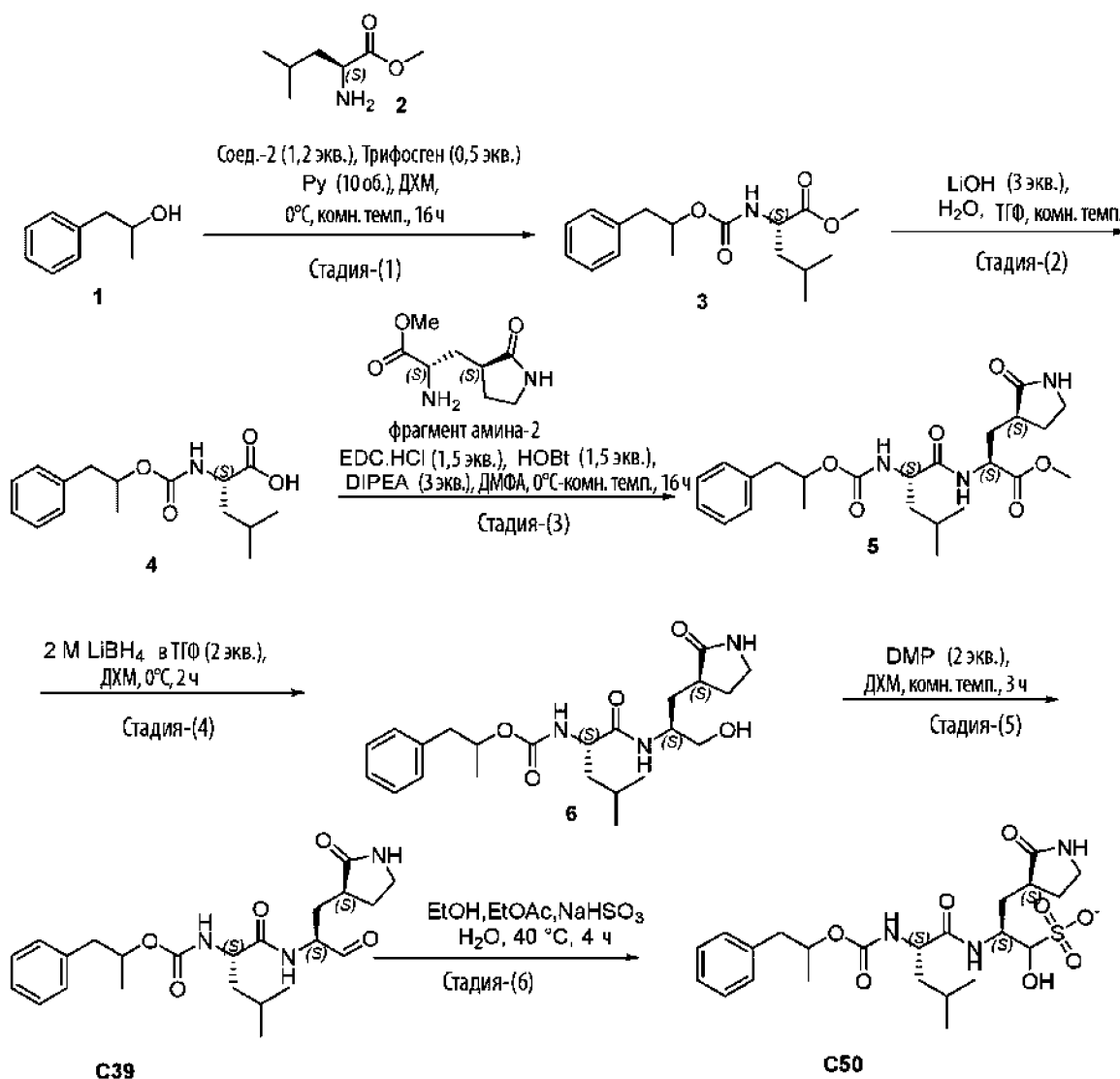
[00546] К перемешиваемому раствору 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**) (0,300 мг, 0,605 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,513 г, 1,216 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл), и органический слой промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-дифенилэтил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение C38). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 494,44 (M+H)<sup>+</sup>

[00547] (2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (соединение C53)

[00548] К перемешиваемому раствору 1,2-дифенилэтил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение C38) (0,100 мг, 0,2027 ммоль) в этилацетате (2,0 мл), этаноле (1,0 мл), воде (0,4 мл) затем добавляли NaHSO<sub>3</sub> (0,0632 мг, 0,6081 ммоль) и перемешивали при 40 °С в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат сушили над сульфатом натрия, концентрировали и неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром с получением (2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (соединение C53). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 574,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00549] Пример 38: Синтез соединений C39 и C50.





[00550] Метил-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцинат (3)

[00551] К перемешиваемому раствору 1-фенилпропан-2-ола (**1**) (7,0 г, 51,39 ммоль) в ДХМ (35 мл) медленно добавляли пиридин (6,0 мл, 77,09 ммоль), трифосген (7,62 г, 25,6 ммоль) при 0 °С, затем гидрохлорид метил-L-лейцината (**2**) (8,942 г, 61,6 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл), концентрировали органический слой, снова промывали 1N раствором HCl, затем экстрагировали ДХМ (2×150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением метил-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцината (**3**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане **Rf**: 0,8 ЖХМС (ИЭР): m/z 308,52 [M+H]<sup>+</sup>

[00552] (((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцин (4)

[00553] К перемешиваемому раствору метил-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцината (**3**) (6,7 г, 21,81 ммоль) в ТГФ (60 мл) и деминерализованной воде (40 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (2,74 г, 65,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью

ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCL, экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина (**4**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане; Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=294,55 (M+H)<sup>+</sup>

[00554] Метил-(2S)-2-((2S)-4-метил-2-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**5**)

[00555] К перемешиваемому раствору (((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина (**4**) (2,5 г, 8,532 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли EDC.HCl (1,518 г, 10,20 ммоль), НОВТ (1,073 г, 7,95 ммоль), DIPEA (4,715 мл, 25,5 ммоль) перемешивали при 0°C в течение 10 минут, а затем одновременно добавляли метил-(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (2,273 г, 10,2 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 100% этилацетатом, с получением метил-(2S)-2-((2S)-4-метил-2-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 462,65 [M+H]<sup>+</sup>

[00556] 1-Фенилпропан-2-ил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**6**)

[00557] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-4-метил-2-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (2,4 г, 5,199 ммоль) в дихлорметане (50 мл), добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (5,2 мл, 10,39 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**6**).

Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 434,5 [M+H]<sup>+</sup>

[00558] 1-Фенилпропан-2-ил-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С39)

[00559] К перемешиваемому раствору 1-фенилпропан-2-ил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**6**) (0,300 г, 0,461 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,390 г, 0,923 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 часа реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, в результате чего

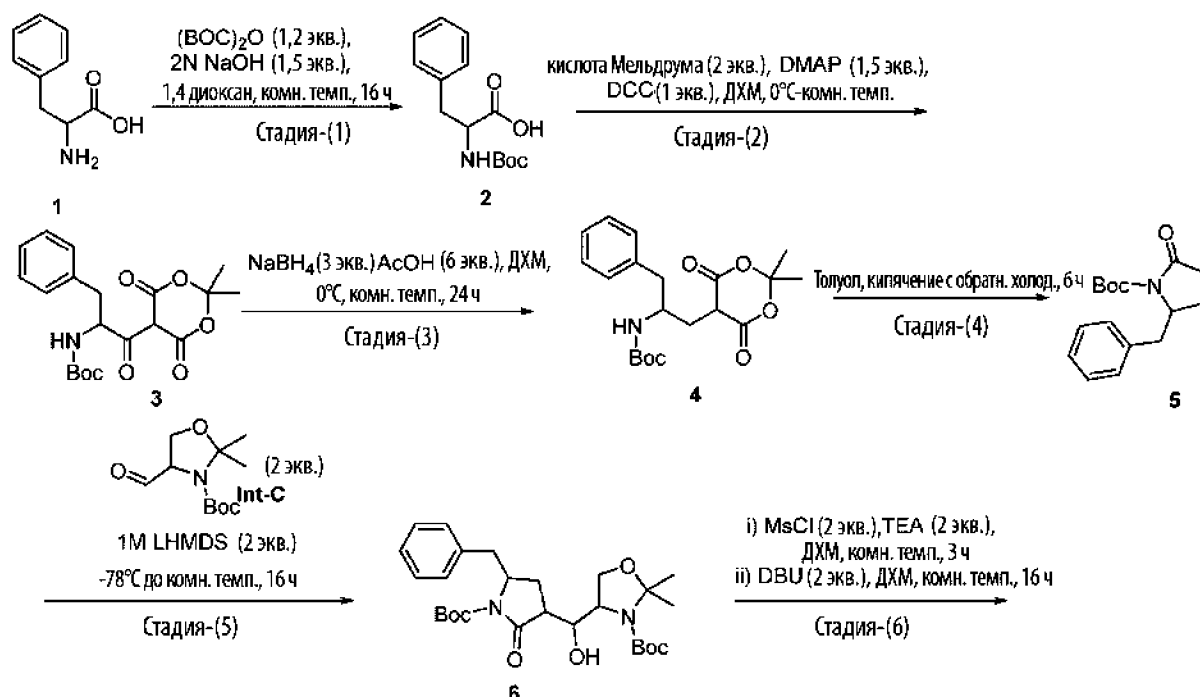
получали 1-фенилпропан-2-ил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (**соединение С39**).

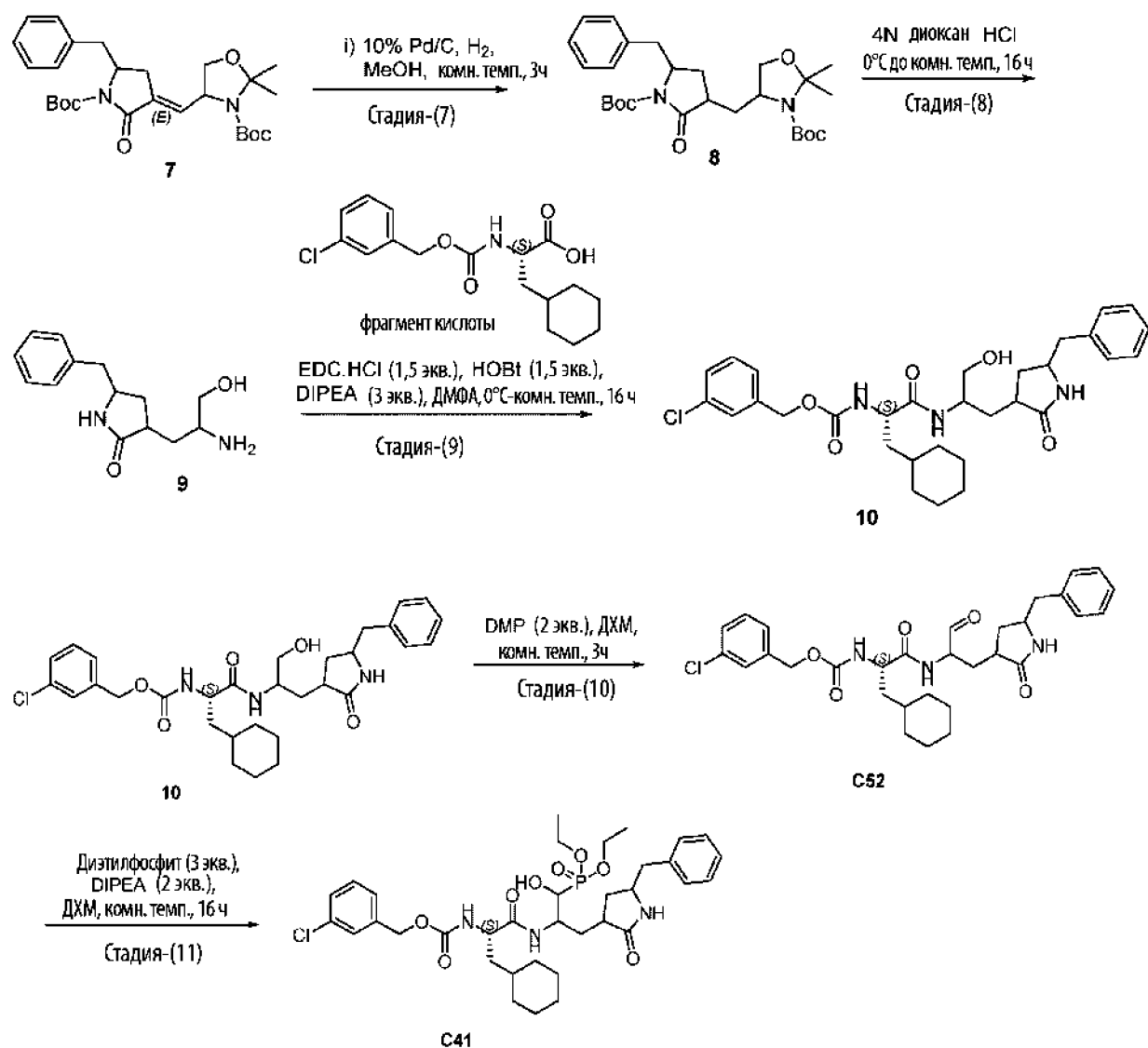
**Система ТСХ:** 5% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,8 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 432,58 (M+H)<sup>+</sup>

[00560] (2S)-1-Гидрокси-2-((2S)-4-метил-2-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (**соединение С50**)

[00561] К перемешиваемому раствору 1-фенилпропан-2-ил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С39**) (0,100 г, 0,231 ммоль) в этилацетате (2,0 мл), этаноле (1,0 мл), воде (0,4 мл) затем добавляли NaHSO<sub>3</sub> (0,0361 мг, 0,347 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат сушили над сульфатом натрия, концентрировали, и неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром с получением (2S)-1-гидрокси-2-((2S)-4-метил-2-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (**соединение С50**). **Система ТСХ:** 15% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 512,12 (M+H)<sup>+</sup>

[00562] Пример 39: Синтез соединений С52 и С41.





[00563] (трет-Бутоксикарбонил)фенилаланин (2)

[00564] К перемешиваемому раствору фенилаланина (1) (10 г, 60,606 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 2 N раствор NaOH (36 мл, 72,72 ммоль), а затем добавляли Вос-ангидрид (14,5 мл, 66,66 ммоль) при 0 °C, затем реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт разбавляли водой и подкисляли до pH ~ 2 с помощью 2N HCl и экстрагировали ДХМ (2×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (трет-бутоксикарбонил)фенилаланина (2)  
**Система ТСХ:** 50% этилацетата в петролейном эфире **Rf:** 0,7 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=288,20[M+Na]<sup>+</sup>

[00565] Трет-бутил-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (3)

[00566] К перемешиваемому раствору (трет-бутоксикарбонил)фенилаланина (2) (15 г, 56,60 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли DMAP (10,35 г, 84,905 ммоль), а затем порциями

добавляли кислоту Мельдрума (12,2 г, 84,905 ммоль) при 0 °С, после перемешивания в течение 15 минут медленно добавляли DCC в ДХМ (11,6 г, 56,6037 ммоль) при 0 °С, а затем реакционную смесь оставляли на 24 часа при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС, реакционную смесь гасили ледяной водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения, данное неочищенное вещество очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 80% этилацетатом в гексане, с получением трет-бутил-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (**3**) Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=390,64 [M-H]<sup>+</sup>

[00567] Трет-бутил-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (**4**)

[00568] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (**3**) (10,0 г, 25,575 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли AcOH (9,2 мл, 153,452 ммоль), а затем медленно порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (3,9 г, 102,3017 ммоль) в течение 30 мин при 0 °С, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения, данное неочищенное вещество очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 40% этилацетатом в гексане, с получением трет-бутил-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=376,39 [M-H]<sup>+</sup>

[00569] Трет-бутил-2-бензил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (**5**)

[00570] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (**4**) (12 г, 31,8302 ммоль) в толуоле (240 мл), затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, данное неочищенное вещество очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением трет-бутил-2-бензил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (**5**). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,7 ЖХМС (ИЭР): m/z=298,26 [M+Na]<sup>+</sup>

[00571] Трет-бутил-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-ил)(гидрокси)метил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (**6**)

[00572] К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-бензил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (**5**) (4 г, 14,545 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -78 °С добавляли 1M LiHMDS в ТГФ (29 мл, 29,0909 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, затем добавляли промеж. соед.-С (5 г, 21,818 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-ил)(гидроксид)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (**6**) (который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 30% метанола в петролейном эфире  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  427,41 (M+H)<sup>+</sup>

[00573] *Трет*-бутил-(Е)-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-илиден)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилат (**7**)

[00574] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(4R)-4-((1S)-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-ил)(гидроксид)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (**6**) (6 г неочищенного, 11,9047 ммоль) в ДХМ (60 мл) при 0°C медленно добавляли NEt<sub>3</sub> (5,1 мл) и MsCl (4,1 г, 35,714 ммоль) при той же температуре реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-ил)((метилсульфонил)окси)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилат (6,5 г, неочищенный). Данное неочищенное соединение растворяли в ДХМ (60 мл), затем добавляли DBU (5 мл, 33,505 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали ДХМ (2×100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением *трет*-бутил-(Е)-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-илиден)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (**7**). Система ТСХ: 10% этилацетата в петролейном эфире;  $R_f$ : 0,7 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =509,64 [M+Na]<sup>+</sup>

[00575] *Трет*-бутил-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилат (**8**)

[00576] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(Е)-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-илиден)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (**7**) (1,5 г, 3,0864 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (800 мг, 10% влаги) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч под давлением баллона с газом H<sub>2</sub>. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением *трет*-бутил-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (**8**). Система ТСХ: 10% EtOAc в петролейном эфире  $R_f$ : 0,4

[00577] 3-(2-амино-3-гидроксипропил)-5-бензилпирролидин-2-он (**9**)

[00578] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((5-бензил-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-

карбоксилата (**8**) (1,1 г, 2,254 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (10 мл) при 0 °С. Смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После израсходования исходного материала растворитель упаривали с получением неочищенного остатка. Растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-(2-амино-3-гидроксипропил)-5-бензилпирролидин-2-она (**9**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$  0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=249,43$  (M+H)<sup>+</sup>

[00579] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(5-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**10**)

[00580] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент амина**) (200 мг, 0,589 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (170 мг, 0,884 ммоль), НОВТ (120 мг, 0,884 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 1,769 ммоль) и 3-(2-амино-3-гидроксипропил)-5-бензилпирролидин-2-он (**9**) (175 мг, 0,707 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (2×50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя 20% метанолом в ДХМ, с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(5-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=570,70$  [M+H]<sup>+</sup>

[00581] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(5-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C52)

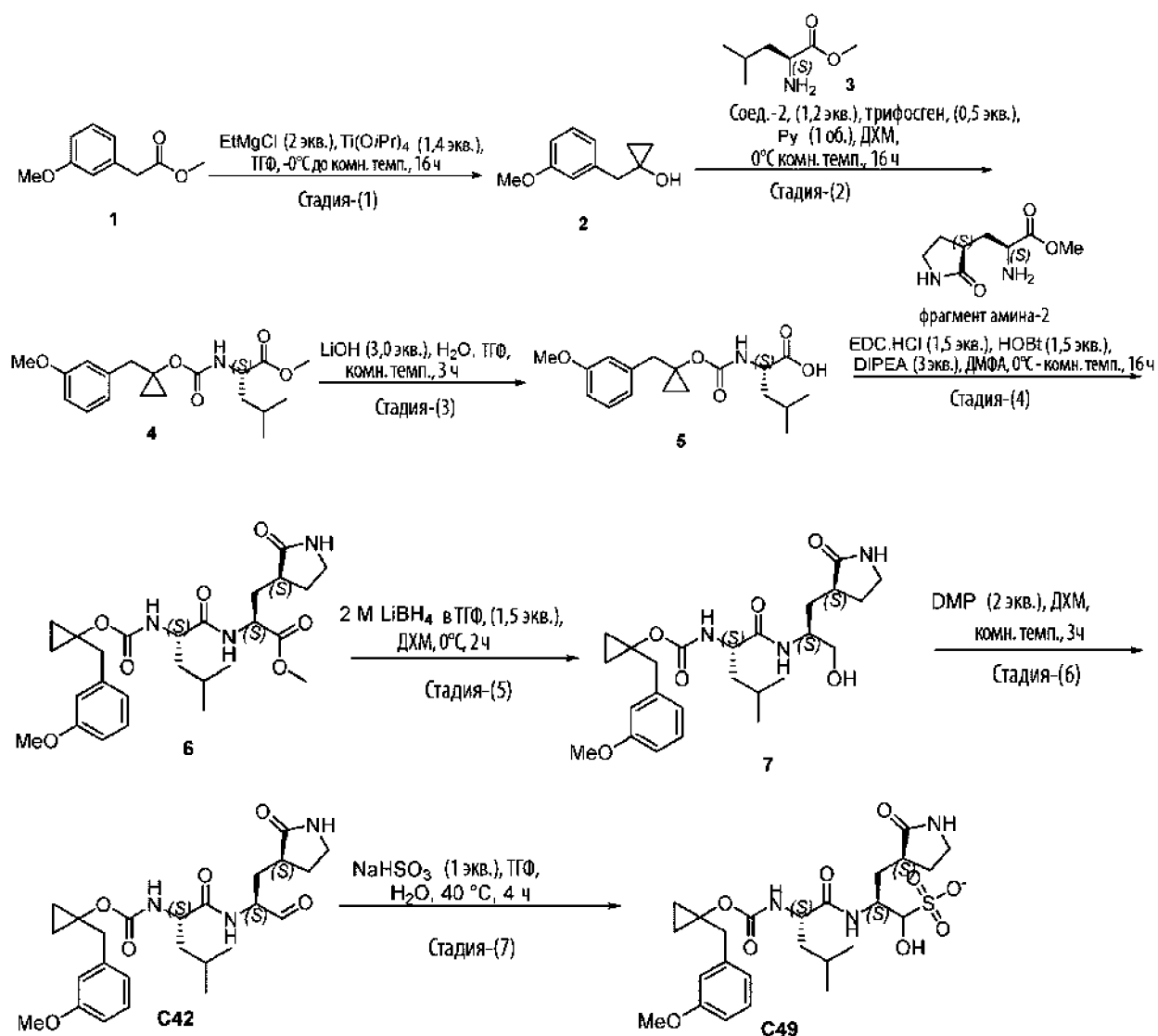
[00582] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(5-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**) (150 мг, 0,263 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (335 мг, 0,7908 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(5-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C52**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  568,53 [M+H]<sup>+</sup>

[00583] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((3-(5-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C41)

[00584] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(5-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C52**) (150 мг неочищенного, 0,264 ммоль) в ДХМ (10 мл),

добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,793 ммоль), затем добавляли диэтилфосфит (0,12 мл, 0,793 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((3-(5-бензил-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C41**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=706,74 [M+H]<sup>+</sup>

[00585] Пример 40: Синтез соединений C42 и C49.



[00586] 1-(3-метоксибензил)циклопропан-1-ол (2)

[00587] Раствор метил-2-(3-метоксифенил)ацетата (10,0 г, 55,49 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали до 0 °С, затем медленно добавляли Ti(OiPr)<sub>4</sub> (22,06 мл, 77,69 ммоль) и этилмагнийхлорид (138,0 мл, 138,73 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным



раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 мл), фильтровали через слой целита, а затем экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением 1-(3-метоксибензил)циклопропан-1-ола (**2**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 179,35 [M+H]

[00588] Метил-((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцинат (**4**)

[00589] К перемешиваемому раствору 1-(3-метоксибензил)циклопропан-1-ола (**2**) (5,6 г, 37,00 ммоль) в ДХМ (100 мл) медленно добавляли пиридин (6,0 мл, 77,09 ммоль), трифосген (5,47 г, 18,5 ммоль) при 0 °С, затем гидрохлорид метил-L-лейцината (**3**) (6,49 г, 44,00 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл), затем добавляли ДХМ (300 мл) и промывали 1N раствором HCl. Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением метил-((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцината (**4**). Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,8 ЖХМС (ИЭР): m/z 350,47 [M+H]<sup>+</sup>

[00590] ((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцин (**5**)

[00591] К перемешиваемому раствору ((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцината (**4**) (3,0 г, 8,5 ммоль) в ТГФ (60 мл), воде (30 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1,08 г, 25,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала избыток ТГФ упаривали при пониженном давлении. Затем смесь подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 336,40 [M+Na]<sup>+</sup>

[00592] Метил-(S)-2-((S)-2-(((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[00593] К перемешиваемому раствору ((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**) (2,2 г, 6,5 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли EDC·HCl (1,86 г, 9,7 ммоль), НОВТ (1,34 г, 9,7 ммоль), DIPEA (3,39 г, 19,5 ммоль) перемешивали при 0 °С в течение 10 минут, а затем одновременно добавляли метил(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,46 г, 7,8 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью 70% этилацетат/петролейный эфир, с получением метил(S)-2-((S)-2-(((1-(3-

метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (6). Система ТСХ: 70% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=504,60 [M+H]<sup>+</sup>

[00594] 1-(3-Метоксибензил)циклопропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (7)

[00595] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((S)-2-(((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (6) (0,530 г, 1,013 ммоль) в ДХМ (20 мл), добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,013 мл, 2,026 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-метоксибензил)циклопропил((S)-1-((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7) Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 476,67 (M+H)<sup>+</sup>

[00596] 1-(3-Метоксибензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С42)

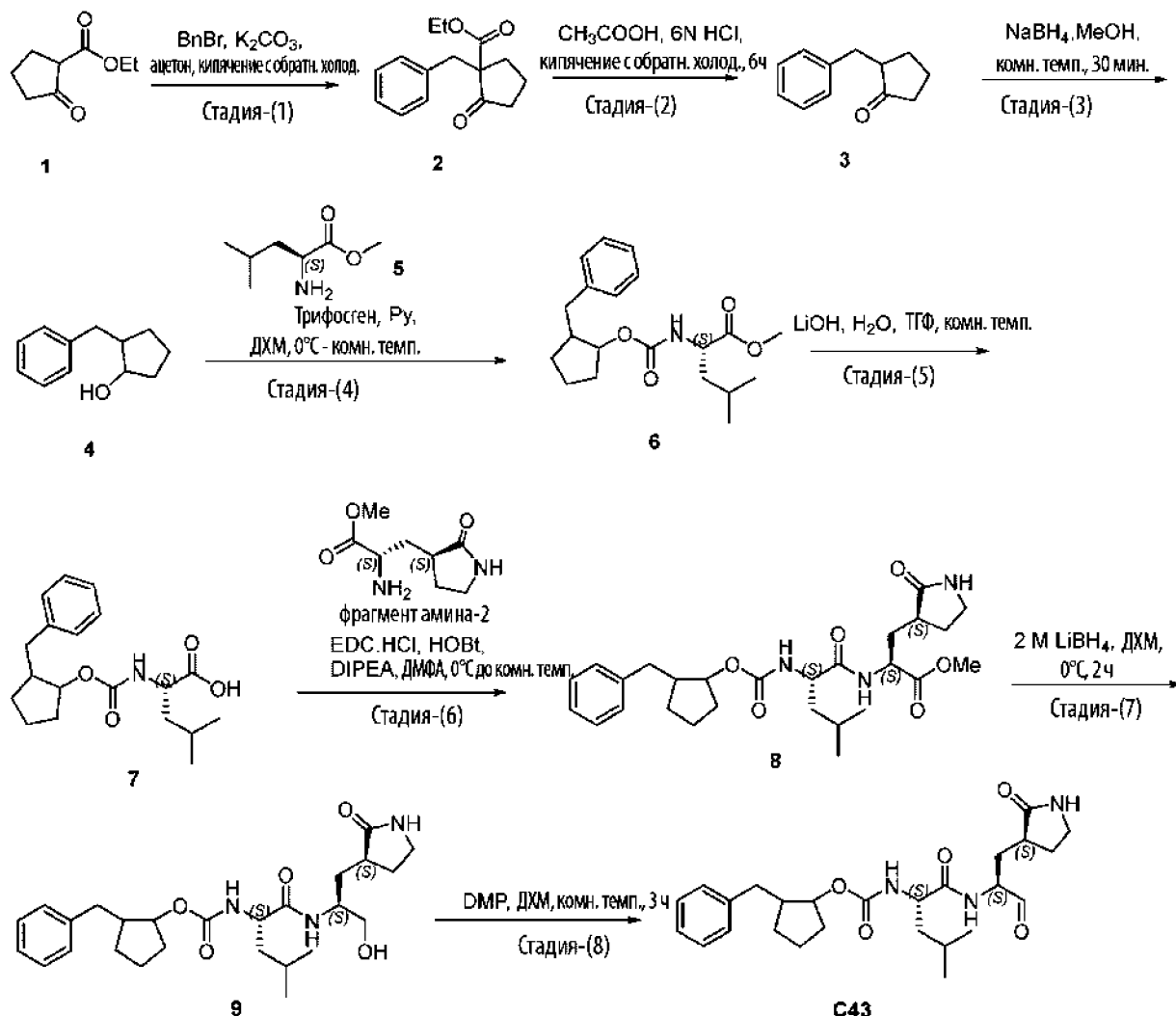
[00597] К перемешиваемому раствору 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7) (0,300 мг, 0,605 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,513 г, 1,216 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл), и органический слой промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-(3-метоксибензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С42). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 474,62 (M+H)<sup>+</sup>

[00598] (2S)-1-Гидрокси-2-((S)-2-(((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (соединение С49)

[00599] К перемешиваемому раствору 1-(3-метоксибензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С42) (0,100 мг, 0,2027 ммоль) в этилацетате (2,0 мл), этаноле (1,0 мл), воде (0,4 мл) затем добавляли NaHSO<sub>3</sub> (0,0632 мг, 0,6081 ммоль) и перемешивали при 40°С в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат сушили над сульфатом натрия, концентрировали и неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром с получением ((2S)-1-гидрокси-2-((S)-2-(((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-

оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (**соединение С49**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  554,1 (M+H)<sup>+</sup>

[00600] Пример 41: Синтез соединения С43



[00601] Этил-1-бензил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (2)

[00602] К перемешиваемому раствору  $K_2CO_3$  (17,6 г, 128,205 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (**1**) (10 г, 64,102 ммоль) при комн. темп., а затем бензилбромид (7,6 мл, 64,102 ммоль) при комн. темп., и реакцию кипятили с обратным холодильником при 70°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (150 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), затем этилацетатный слой промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (3 x 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 3% этилацетатом в гексане, с получением этил-1-бензил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата. Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане; **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =247,26 (M+H)<sup>+</sup>

[00603] 2-бензилциклопентан-1-он (3)

[00604] К перемешиваемому раствору этил-1-бензил-2-оксоциклопентан-1-

карбоксилата (2) (15 г, 60,975 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (150 мл) добавляли 6N водн. HCl (75 мл) при комн. темп., и реакция смесь кипятили с обратным холодильником при 70 °С в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% этилацетатом в гексане, с получением 2-бензилциклопентан-1-она (3). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=175,21 [M+H]<sup>+</sup>

[00605] 2-бензилциклопентан-1-ол (4)

[00606] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентан-1-она (3) (5 г, 28,735 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,06 г, 57,471 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь перегоняли и гасили 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-бензилциклопентан-1-ола (4). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=171,43 [M+H]<sup>+</sup>

[00607] Метил-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцинат (6)

[00608] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентан-1-ола (4) (5 мг, 28,409 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли пиридин (2,5 мл, 28,409 ммоль), трифосген (2,1 г, 14,204 ммоль) при 0 °С, а затем гидрохлорид метил-L-лейцината (5) (4,9 г, 34,091 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), концентрировали органический слой, снова промывали 1N водн. раствором HCl, затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 4% этилацетатом в гексане, с получением метил-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцината (6). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=348,33 [M+H]<sup>+</sup>

[00609] (((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцин (7)

[00610] К перемешиваемому раствору метил-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцината (6) (4,5 г, 12,968 ммоль) в ТГФ (40 мл), деминерализованной воде (20 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (933 мг, 38,904 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N водн. HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцина (7). Данный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без какой-либо очистки. Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 334,45 [M+H]<sup>+</sup>

[00611] Метил-(2S)-2-((2S)-2-((((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (8)

[00612] К перемешиваемому раствору (((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцина (**7**) (2 г, 6,006 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,72 г, 9,009 ммоль), НОВТ (1,21 г, 9,009 ммоль), DIPEA (3,13 мл, 18,018 ммоль) и метил-(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,34 г, 7,207 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(2S)-2-(((2S)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**8**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 502,68 [M+H]<sup>+</sup>

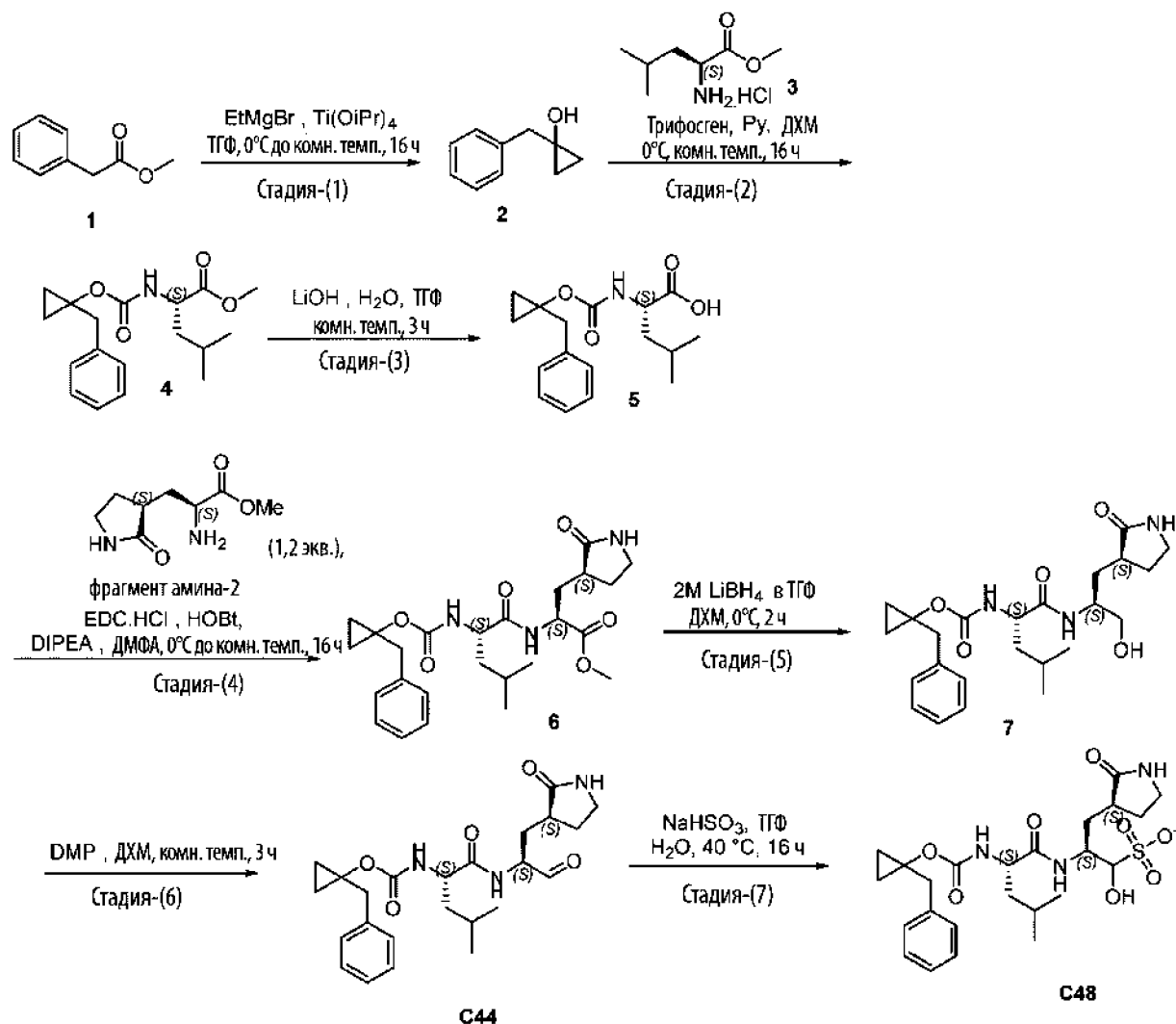
[00613] 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**9**)

[00614] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-(((2S)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**8**) (1 г, 1,990 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2 мл, 3,981 ммоль) при 0°С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**9**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=474,84 (M+H)<sup>+</sup>

[00615] 2-бензилциклопентил ((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С43)

[00616] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**9**) (0,2 г, 0,422 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,537 г, 1,268 ммоль) при 0°С и перемешивали. при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-бензилциклопентил-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С43**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 472,62 (M+H)<sup>+</sup>

[00617] Пример 42: Синтез соединений С44 и С48.



[00618] 1-Бензилциклобутан-1-ол (2)

[00619] К перемешиваемому раствору метил-2-фенилацетата (**1**) (5 г, 33,29 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли изопроксид титана (13,2 мл, 46,61 ммоль) при 0 °С, а затем этилмагнийбромид (66 мл, 66,58 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (150 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 7% этилацетатом в гексане, с получением 1-бензилциклопропан-1-ола (**2**). Система ТСХ: 2 0% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=149,28 (M+H)<sup>+</sup>s

[00620] Метил-((1-бензилциклопропокси)карбонил)-L-лейцинат (4)

[00621] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклопропан-1-ола (**2**) (3,0 г, 20,25 ммоль) в ДХМ (30 мл) медленно добавляли пиридин (3 мл, 39,97 ммоль), трифосген (3 г, 10,12 ммоль) при 0 °С, затем гидрохлорид метил-L-лейцината (**3**) (3,5 г, 24,30 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водн. HCl (50 мл), затем экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении.

Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением метил((1-бензилциклопропокси)карбонил)-L-лейцината (**4**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=320,52$  [M+H]<sup>+</sup>

[00622] ((1-Бензилциклопропокси)карбонил)-L-лейцин (**5**)

[00623] К перемешиваемому раствору метил((1-бензилциклопропокси)карбонил)-L-лейцината (**4**) (3,0, 9,40 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (677 мг, 28,21 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-бензилциклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  306,50 [M+H]<sup>+</sup>

[00624] Метил(S)-2-((S)-2-(((1-бензилциклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[00625] К перемешиваемому раствору ((1-бензилциклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**) (2,5 г, 8,19 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (2,3 г, 12,29 ммоль), НОВТ (1,65 г, 12,29 ммоль), DIPEA (4,2 мл, 24,58 ммоль) и метил(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,83 г, 9,83 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(S)-2-((S)-2-(((1-бензилциклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=508,63$  [M+H]<sup>+</sup>

[00626] 1-Бензилциклопропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**7**)

[00627] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((1-бензилциклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (2,8 г, 5,91 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (5,9 мл, 11,83 ммоль) при 0°С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 1-бензилциклопропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=446,61$  (M+H)<sup>+</sup>

[00628] 1-Бензилциклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-

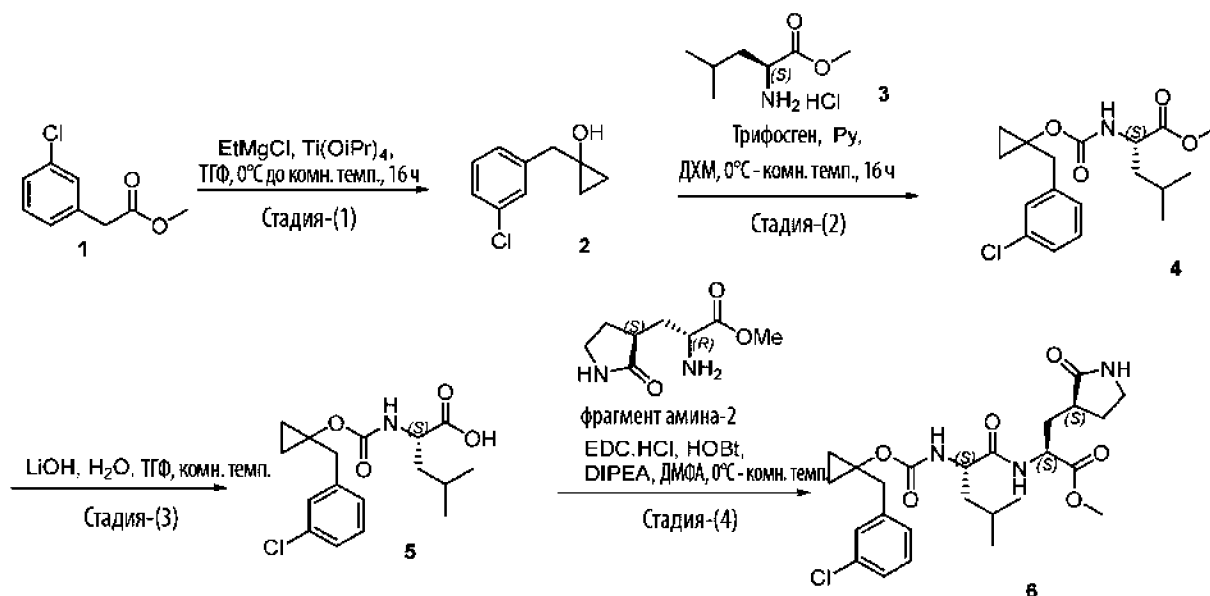
оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино) пентан-2-ил)карбамат (соединение С44)

[00629] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклопропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4 -Метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**) (0,15 г, 0,33 ммоль) в дихлорметане (4 мл), добавляли периодинан Десса-Мартина (226 мг, 1,01 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-бензилциклопропил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С44**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=444,42 (M+H)<sup>+</sup>

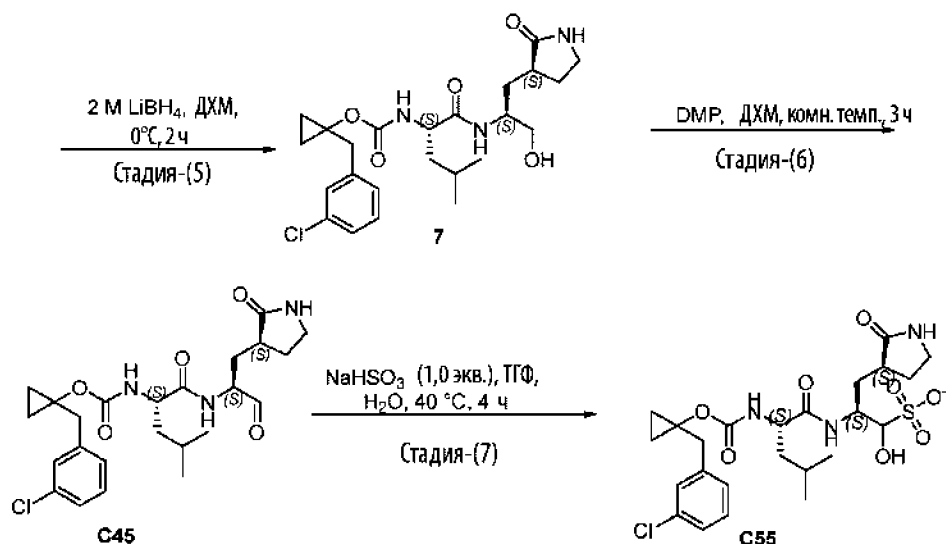
[00630] (*2S*)-2-((*S*)-2-(((1-бензилциклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (соединение С48)

[00631] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклопропил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (50 мг, 0,11 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли EtOH/H<sub>2</sub>O (2/1) (3 мл) и NaHSO<sub>3</sub> (35 мг, 0,33 ммоль) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через слой целита и промывали слой целита EtOH (10 мл) с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом и диэтиловым эфиром с получением (*2S*)-2-((*S*)-2-(((1-бензилциклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (**соединение С48**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=526,2 (M+H)<sup>+</sup> M= свободное основание

[00632] Пример 43: Синтез соединений С55 и С45.







[00633] 1-(3-Хлорбензил)циклопропан-1-ол (2)

[00634] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-хлорфенил)ацетата (1) (7 г, 38,043 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли изопроксид титана (15 мл, 53,260 ммоль) при 0 °С, затем добавляли этилмагнийбромид (95 мл, 95,108 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (150 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% этилацетатом в гексане, с получением 1-(3-хлорбензил)циклопропан-1-ола (2) (4,2 г, 23,076 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане; Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=183,33 (M+H)<sup>+</sup>

[00635] Метил-((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцинат (4)

[00636] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорбензил)циклопропан-1-ола (2) (3,7 г, 20,329 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли пиридин (1,5 мл, 16,8 ммоль), трифосген (3 г, 10,164 ммоль). ммоль) при 0 °С, затем гидрохлорид метил-L-лейцината (3) (3,4 г, 24,395 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), концентрировали органический слой, снова промывали 1N водн. HCl, затем экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением метил-((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцината (4) (3,2 г, 9,065 ммоль, выход 44%) в виде желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=354,26 (M+H)<sup>+</sup>

[00637] ((1-3-Хлорбензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцин (5)

[00638] К перемешиваемому раствору метил-((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцината (4) (3,2 г, 9,065 ммоль) в ТГФ (40 мл),

воде (20 мл) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (652 мг, 27,195 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**) (2,8 г неочищенный, 8,259 ммоль, выход 91%) в виде желтой липкой жидкости. Данный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без какой-либо очистки. **Система ТСХ:** 5% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=340,23$  (M+H)<sup>+</sup>

[00639] Метил-(S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[00640] К перемешиваемому раствору ((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**) (2,8 г, 8,2595 ммоль) (**5**) в ДМФА (50 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (2,36 г, 12,389 ммоль), НОВТ (1,67 г, 12,389 ммоль), DIPEA (4,45 мл, 24,778 ммоль) и метил-(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент-амин-2**) (1,68 г, 9,085 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (2,3 г, 4,536 ммоль, выход 54%) в виде желтой липкой жидкости. **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=508,63$  (M+H)<sup>+</sup>

[00641] 1-(3-Хлорбензил)циклопропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**7**)

[00642] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (2,2 г, 4,339 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (4,3 мл, 8,678 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 1-(3-хлорбензил)циклопропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**) (1,3 г, 2,713 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=480,00$  (M+H)<sup>+</sup>

[00643] 1-(3-Хлорбензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С45)

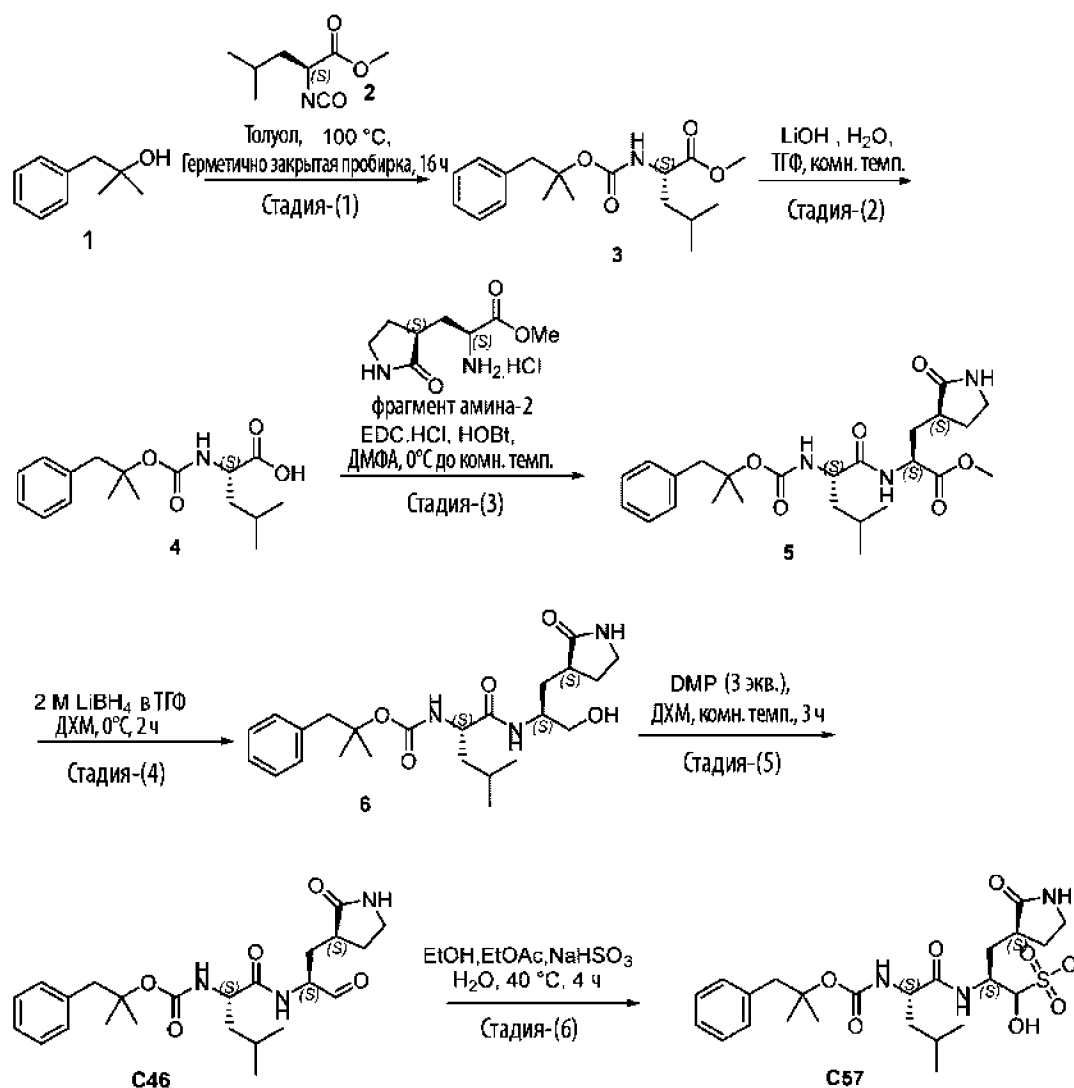
[00644] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорбензил)циклопропил((S)-1-(((S)-1-

гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**) (0,18 г, 0,375 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,477 г, 1,127 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(3-хлорбензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C45**) (33 мг, 0,069 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=478,41 (M+H)<sup>+</sup>  
 [00645] ((2S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (**соединение C55**)

[00646] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорбензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C45**) (0,100 мг, 0,2027 ммоль) в этилацетате (2,0 мл), этаноле (1,0 мл), воде (0,4 мл) затем добавляли NaHSO<sub>3</sub> (0,0632 мг, 0,6081 ммоль) и перемешивали при 40°С в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат сушили над сульфатом натрия, концентрировали и неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром с получением (2S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил))циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (**соединение C55**) (25 мг, 0,047 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 558,1 (M+H)<sup>+</sup>

[00647] Пример 44: Синтез соединений C46 и C57.



[00648] Метил-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцинат (3)

[00649] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропан-2-ола (**1**) (2 г, 13,31 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли метил(*S*)-2-изоцианато-4-метилпентаноат (2,7 г, 15,98 ммоль) при комн. темп. и нагревали до 100 °С в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцината (**3**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=344,41 [M+Na]^+$

[00650] (((2-Метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцин (4)

[00651] К перемешиваемому раствору метил-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцината (**3**) (3,2 г, 9,96 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (717 мг, 29,90 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали

этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина (**4**).

**Система ТСХ:** 100% EtOAc **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 330,50 [M+Na]<sup>+</sup>

[00652] Метил(*S*)-2-(((*S*)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**5**)

[00653] К перемешиваемому раствору (((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина (2 г, 6,51 ммоль) в ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,86 г, 9,77 ммоль), HOBT (1,31 г, 9,77 ммоль), DIPEA (3,6 мл, 19,54 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,4 г, 7,81 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 3% метанолом в дихлорметане с получением метил(*S*)-2-(((*S*)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 476,37 [M+H]<sup>+</sup>

[00654] 2-Метил-1-фенилпропан-2-ил(((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**6**)

[00655] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-(((*S*)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (2 г, 4,21 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (4,2 мл, 8,42 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-метил-1-фенилпропан-2-ил-(((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (**6**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 448,49 [M+H]<sup>+</sup>

[00656] 2-Метил-1-фенилпропан-2-ил-(((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С46)

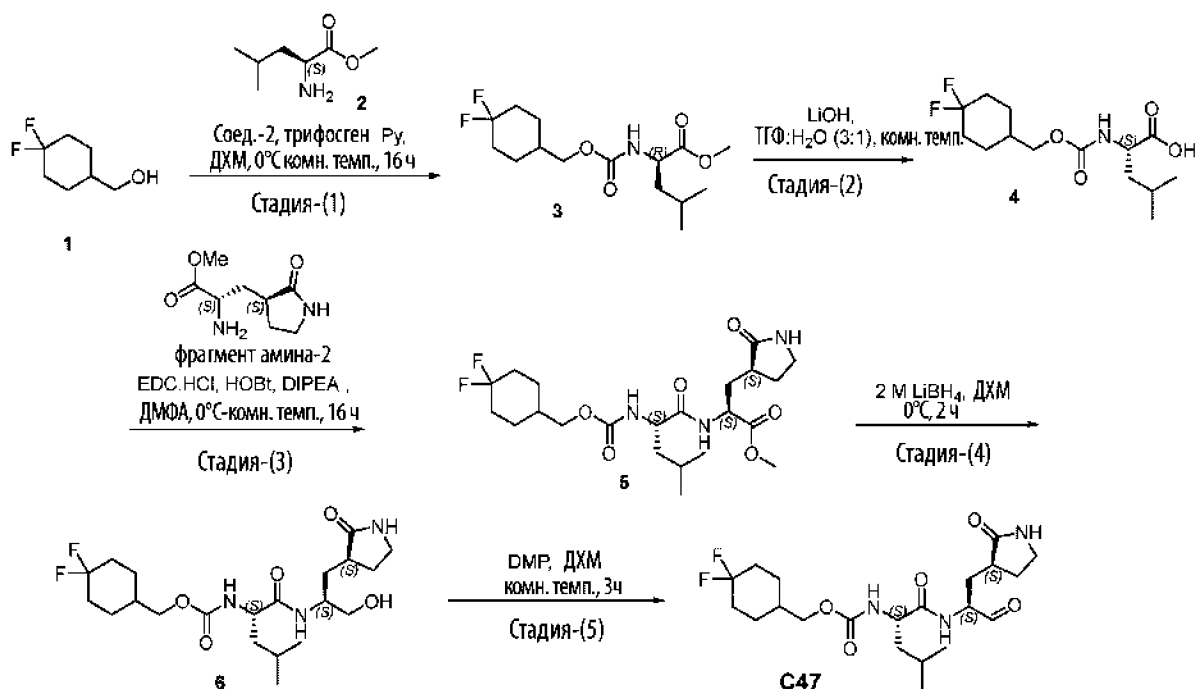
[00657] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропан-2-ил(((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**6**) (200 мг, 0,89 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (599 мг, 2,67 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 15 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-метил-1-фенилпропан-2-ил-(((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-

ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С46**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  446,45 (M+H)<sup>+</sup>

[00658] (2S)-1-гидрокси-2-((S)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (**соединение С57**)

[00659] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропан-2-ил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С46**) (0,100 г, 0,231 ммоль) в этилацетате (2,0 мл), этаноле (1,0 мл), воде (0,4 мл) затем добавляли NaHSO<sub>3</sub> (0,0361 мг, 0,347 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат сушили над сульфатом натрия, концентрировали, и неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром с получением (2S)-1-гидрокси-2-((S)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (**соединение С57**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  526,12 (M+H)<sup>+</sup>

[00660] Пример 45: Синтез соединения С47



[00661] Метил-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)-D-лейцинат (3)

[00662] К перемешиваемому раствору (4,4-дифторциклогексил)метанола (**1**) (9,5 г, 63,33 ммоль) в ДХМ (100 мл) медленно добавляли пиридин (10 мл, 63,33 ммоль), трифосген (9,32 г, 31,66 ммоль) при 0 °С, затем гидрохлорид метил-L-лейцината (**2**) (11,46 г, 63,33 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл), концентрировали органический слой, снова промывали 1N раствором HCl, затем экстрагировали ДХМ (2×150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный

остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением метил-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)-D-лейцината **(3)**.

**Система ТСХ:** 20% этилацетата в петролейном эфире; **Rf:** 0,8 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=322,1 (M+H)<sup>+</sup>

[00663] (((4,4-Дифторциклогексил)метокси)карбонил)-L-лейцин **(4)**

[00664] К перемешиваемому раствору метил-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)-D-лейцината **(3)** (13 г, 40,49 ммоль) в ТГФ (130 мл) и воде (75 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (5 г, 121,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (4×100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)-L-лейцина **(4)**, который использовали непосредственно на следующей стадии. **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 308,1 [M+H]<sup>+</sup>

[00665] Метил(S)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат **(5)**

[00666] К перемешиваемому раствору (((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)-L-лейцина **(4)** (5 г, 16,28 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли EDC·HCl (4,58 г, 24,42 ммоль), НОВТ (3,33 г, 24,42 ммоль), DIPEA (8,36 мл, 48,85 ммоль) перемешивали при 0°C в течение 10 минут, а затем одновременно добавляли метил(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (3,65 г, 19,54 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью 70% этилацетата/петролейного эфира, с получением метил-(S)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата **(5)**. **Система ТСХ:** 70% этилацетата в петролейном эфире; **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=476,54 (M+H)<sup>+</sup>

[00667] (4,4-Дифторциклогексил)метил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат **(6)**

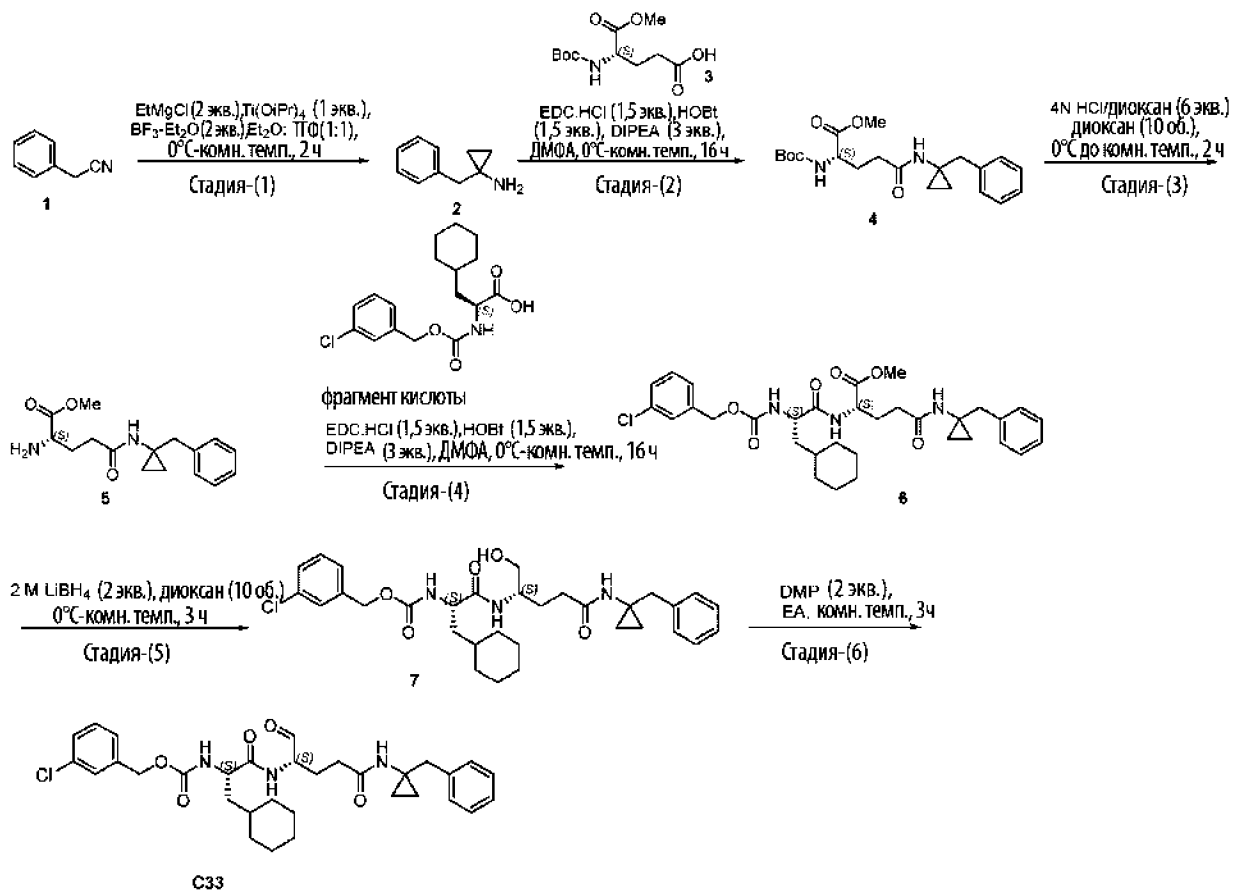
[00668] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата **(5)** (2,8 г, 5,894 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (5,89 мл, 11,789 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-метоксибензил)циклопропил(4,4-дифторциклогексил)метил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **(6)** **Система ТСХ:** 5% метанола в

дихлорметане **Rf**: 0,4 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  448,63 (M+H)<sup>+</sup>

[00669] (4,4-Дифторциклогексил)метил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С47)

[00670] К перемешиваемому раствору (4,4-дифторциклогексил)метил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**) (250 мг, 0,526 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (669 мг, 1,57 ммоль) при 0°C в течение 10 минут и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), и органический слой промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (4,4-дифторциклогексил)метил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С47**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  446,55 (M+H)<sup>+</sup>

[00671] Пример 46: Синтез соединения С33



[00672] 1-бензилциклопропан-1-амин (2)

[00673] К перемешиваемому раствору 2-фенилацетонитрила (**1**) (2 г, 17,094 ммоль) в Et<sub>2</sub>O:ТГФ (1:1) (20 мл) добавляли изопропоксид титана (5,14 г, 18,119 ммоль), а затем медленно по каплям добавляли 2М этилмагнийхлорид в ТГФ (17 мл, 34,188 ммоль) в течение 10 мин при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в



течение 1 ч, а затем медленно добавляли  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (4,8 мл, 34,188 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 минут (возникла экзотермическая реакция) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 1 час реакцию смесь выливали в 10% раствор  $\text{NaOH}$  (100 мл), образовался белый осадок. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), фильтрат промывали солевым раствором (100 мл), и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 70% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 1-бензилциклопропан-1-амин (**2**). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=148,11$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[00674] Метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-L-глутамин (**4**)

[00675] К перемешиваемому раствору (S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (**3**) (1 г, 1,915 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли  $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$  (731 мг, 3,831 ммоль), НОВТ (517 мг, 3,831 ммоль),  $\text{DIPEA}$  (1 мл, 5,747 ммоль) и 1-бензилциклопропан-1-амин (**2**) (337 мг, 2,298 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-L-глутамината (**4**). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=413$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>

[00676] Гидрохлорид метил-N5-(1-бензилциклопропил)-L-глутамината (**5**)

[00677] К перемешиваемому раствору метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(трет-бутоксикарбонил)-L-глутамината (**4**) (1,0 г, 2,564 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям добавляли 4N  $\text{HCl}$  в диоксане (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После израсходования исходного материала реакцию смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил-N5-(1-бензилциклопропил)-L-глутамината (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=291,28$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>

[00678] Метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-L-глутаминат (**6**)

[00679] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (1,0 г, 2,949 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли  $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$  (1,12 г,

5,899 ммоль), НОВТ (796 мг, 5,899 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 8,849 ммоль) и гидрохлорид метил-N5-(1-бензилциклопропил)-L-глутамината (**5**) (855 мг, 3,539 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-L-глутамината (**6**). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=612,88 (M+H)<sup>+</sup>

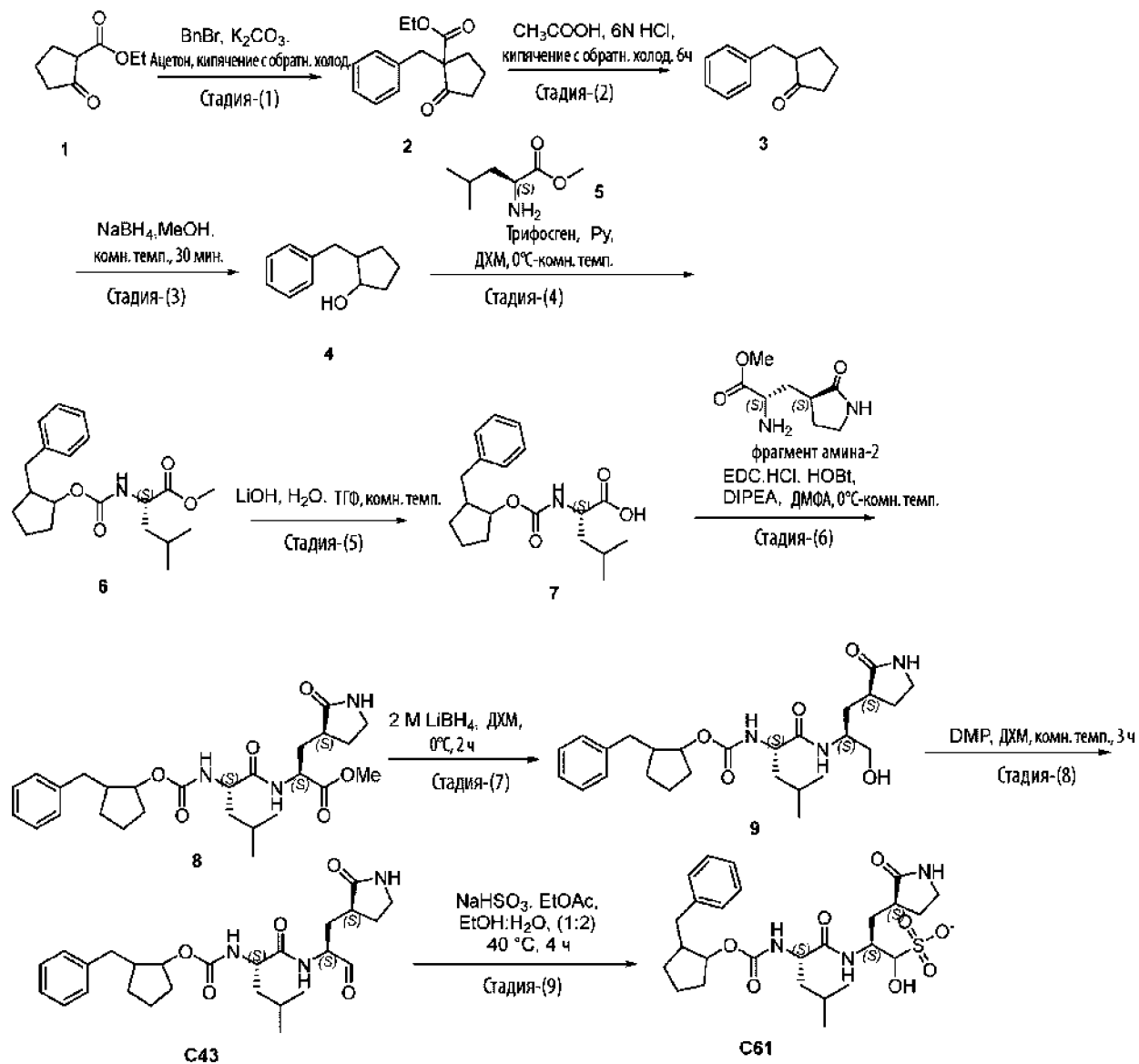
[00680] 3-Хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**7**)

[00681] К перемешиваемому раствору метил-N5-(1-бензилциклопропил)-N2-(((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-L-глутамината (**6**) (700 мг, 1,143 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,14 мл, 2,287 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетат (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 80% этилацетатом в петролейном эфире с получением 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**7**) Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС(ИЭР): m/z 584,53 (M+ H)<sup>+</sup>

[00682] 3-Хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С33)

[00683] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)амино)-1-гидрокси-5-оксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**7**) (200 мг, 0,343 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (290 мг, 0,686 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 10 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-5-((1-бензилциклопропил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С33**). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,4

[00684] Пример 47: Синтез соединений С43 и С61.



[00685] Этил-1-бензил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (2)

[00686] К перемешиваемому раствору  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17,6 г, 128,205 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (**1**) (10 г, 64,102 ммоль) при комн. темп., а затем бензилбромид (7,6 мл, 64,102 ммоль) при комн. темп., и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), затем этилацетатный слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 3% этилацетатом в гексане, с получением этил-1-бензил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата. Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=247,26 (M+H)<sup>+</sup>

[00687] 2-бензилциклопентан-1-он (3)

[00688] К перемешиваемому раствору этил-1-бензил-2-оксоциклопентан-1-

карбоксилата (2) (15 г, 60,975 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (150 мл) добавляли 6N водн. HCl (75 мл) при комн. темп., и реакция смесь кипятили с обратным холодильником при 70 °С в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% этилацетатом в гексане, с получением 2-бензилциклопентан-1-она (3). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=175,21 [M+H]<sup>+</sup>

[00689] 2-бензилциклопентан-1-ол (4)

[00690] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентан-1-она (3) (5 г, 28,735 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,06 г, 57,471 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь перегоняли и гасили 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-бензилциклопентан-1-ола (4). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане; Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=171,43 (M+H)<sup>+</sup>

[00691] Метил-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцинат (6)

[00692] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентан-1-ола (4) (5 мг, 28,409 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли пиридин (2,5 мл, 28,409 ммоль), трифосген (2,1 г, 14,204 ммоль) при 0 °С, а затем гидрохлорид метил-L-лейцината (5) (4,9 г, 34,091 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), концентрировали органический слой, снова промывали 1N водн. раствором HCl, затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 4% этилацетатом в гексане, с получением метил-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцината (6). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=348,33 (M+H)<sup>+</sup>

[00693] (((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцин (7)

[00694] К перемешиваемому раствору метил-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцината (6) (4,5 г, 12,968 ммоль) в ТГФ (40 мл), деминерализованной воде (20 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (933 мг, 38,904 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N водн. HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцина (7), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 334,45 (M+H)<sup>+</sup>

[00695] Метил-(2S)-2-((2S)-2-((((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-

метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (8)

[00696] К перемешиваемому раствору (((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцина (7) (2 г, 6,006 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,72 г, 9,009 ммоль), НОВТ (1,21 г, 9,009 ммоль), DIPEA (3,13 мл, 18,018 ммоль) и метил-(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,34 г, 7,207 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (8). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 502,68 (M+H)<sup>+</sup>

[00697] 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (9)

[00698] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (8) (1 г, 1,990 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2 мл, 3,981 ммоль) при 0°С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (9). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=474,84 (M+H)<sup>+</sup>

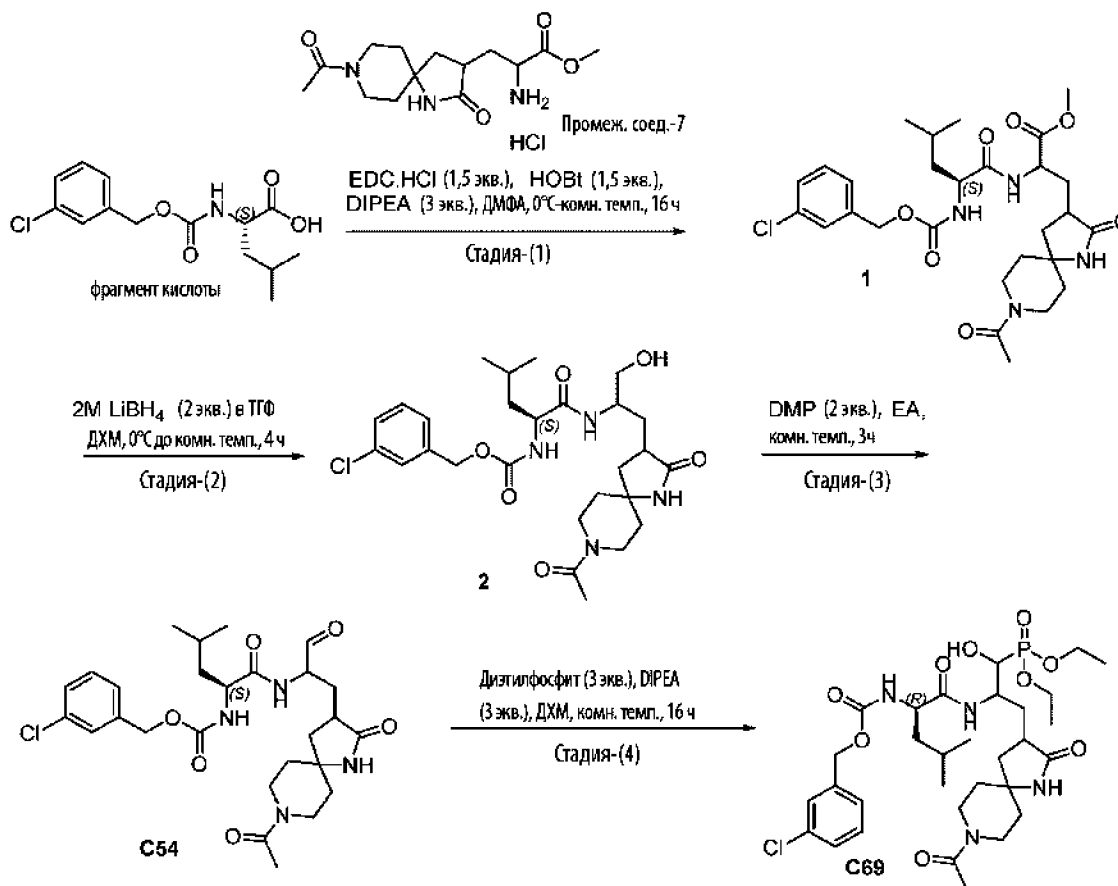
[00699] 2-бензилциклопентил ((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С43)

[00700] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (9) (0,2 г, 0,422 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,537 г, 1,268 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-бензилциклопентил-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С43**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 472,62 (M+H)<sup>+</sup>

[00701] (2S)-2-((2S)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (соединение С61)

[00702] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентил-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С43**) (80 мг, 0,169 ммоль) в этаноле (2 мл), EtOAc (5 мл), воде (1 мл) добавляли NaHSO<sub>3</sub> (22 мг, 0,219 ммоль) при комн. темп. и нагревали до 50 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через слой целита, затем промывали этанолом (5 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 x 5 мл), EtOAc (2 x 5 мл), растворители декантировали, твердое вещество хорошо сушили с получением (2S)-2-(((2S)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (**соединение С61**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ<sub>RF</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 552,2 [M-H]-

[00703] Пример 48: Синтез соединений С54 и С69.



[00704] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноат (1)

[00705] К перемешиваемому раствору кислоты (((3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-лейцина (**фрагмент кислоты**) (270 мг, 0,903 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC·HCl (259 мг, 1,35 ммоль), HOBT (183 мг, 1,35 ммоль), DIPEA (0,5 мл, 2,7 ммоль) и гидрохлорид этил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7**) (345 мг, 0,99 ммоль) и перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=593,59$  (M+H)<sup>+</sup>

[00706] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

[00707] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1) (280 мг, 0,47 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (0,4 мл, 0,94 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), и объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением

[00708] 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=551,38$  (M+H)<sup>+</sup>

[00709] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С54)

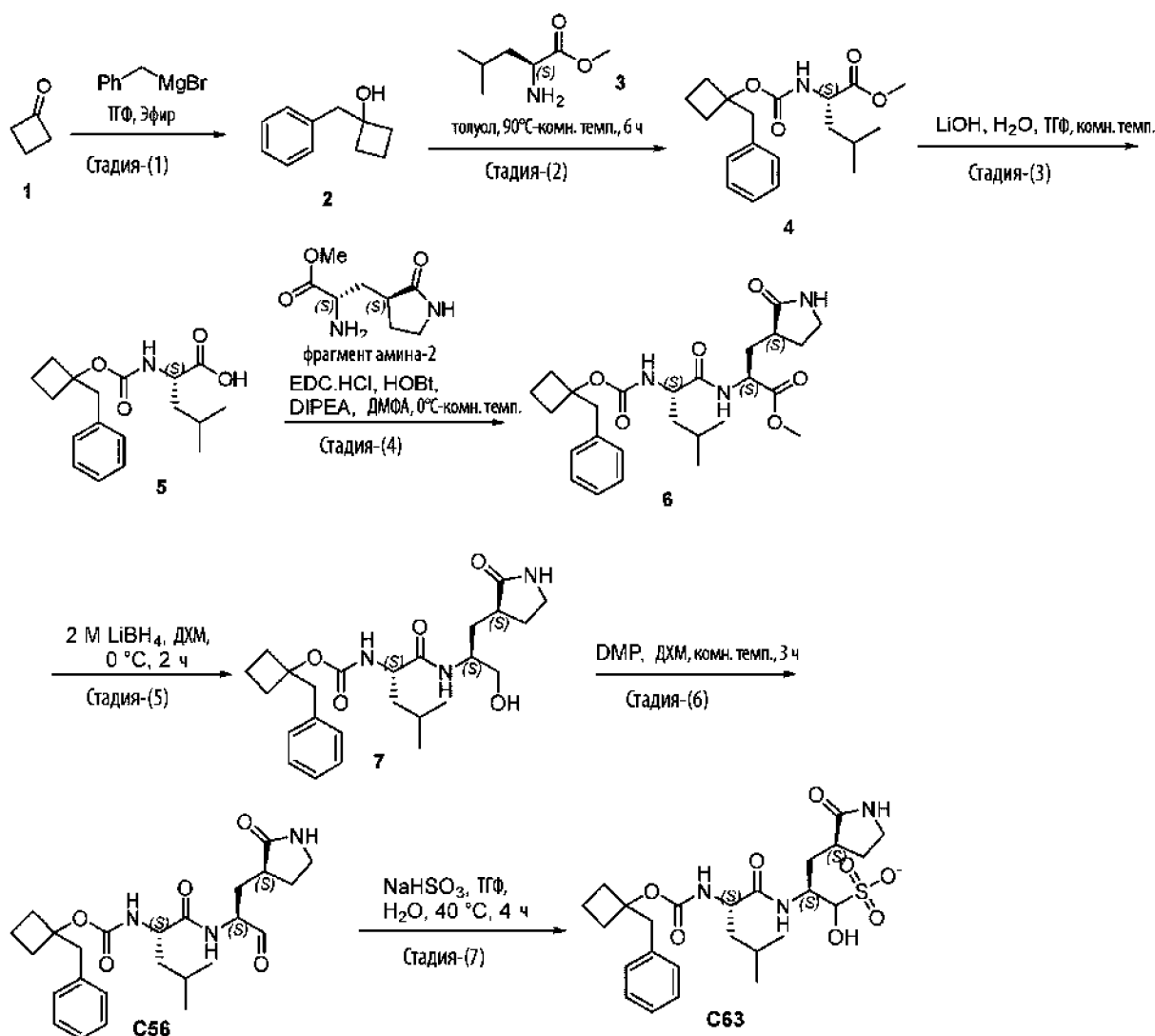
[00710] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (2) (120 мг, 0,26 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (479 мг, 1,13 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С54). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,35 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  549,50 (M+H)<sup>+</sup>

[00711] 3-Хлорбензил-((2R)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С69)

[00712] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-

ил)карбамата (**соединение С54**) (200 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,09 ммоль), диэтилфосфит (0,1 мл, 0,72 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), и объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2R)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил))-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С69**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>F</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 587,2 (M+N)<sup>+</sup>

[00713] Пример 49: Синтез соединений С56 и С63.



[00714] 1-бензилциклобутан-1-ол (2)

[00715] К перемешиваемому раствору циклобутанона (1) (5 г, 71,428 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли фенилмагнибромид (71 мл, 142,85 ммоль) при 0 °С, и реакцию перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (150 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (200 мл), сушили над сульфатом натрия и



упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 3% этилацетатом в гексане, с получением 1-бензилциклобутан-1-ола (2). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане; Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=163,10$  (M+H)<sup>+</sup>

[00716] Метил-((1-бензилциклобутокси)карбонил)-L-лейцинат (4)

[00717] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклобутан-1-ола (2) (3 г, 18,518 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли метил-(S)-2-изоцианато-4-метилпентаноат (3) (3,79 г, 22,222 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% этилацетатом в гексане, с получением метил((1-бензилциклобутокси)карбонил)-L-лейцината (4). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане; Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=334,38$  [M+H]

[00718] ((1-бензилциклобутокси)карбонил)-L-лейцин (5)

[00719] К перемешиваемому раствору метил-((1-бензилциклобутокси)карбонил)-L-лейцината (4) (3,5 г, 10,510 ммоль) в ТГФ (40 мл), деминерализованной воде (20 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (756 мг, 31,531 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-бензилциклобутокси)карбонил)-L-лейцина (5), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=320,36$  (M+H)<sup>+</sup>

[00720] Метил-(S)-2-((S)-2-(((1-бензилциклобутокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (6)

[00721] К перемешиваемому раствору ((1-бензилциклобутокси)карбонил)-L-лейцина (5) (3 г, 9,803 ммоль) в ДМФА (30 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (2,8 г, 14,705 ммоль), НОВТ (1,9 г, 14,705 ммоль), DIPEA (5,4 мл, 29,411 ммоль) и метил-(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (фрагмент амина-2) (2,1 г, 11,764 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(S)-2-((S)-2-(((1-бензилциклобутокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (6). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  448,18 (M+H)<sup>+</sup>

[00722] 1-бензилциклобутил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (7)

[00723] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((S)-2-(((1-бензилциклобутокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (6) (400 мг, 0,871 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ

(1,1 мл, 2,614 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензилциклобутил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7).

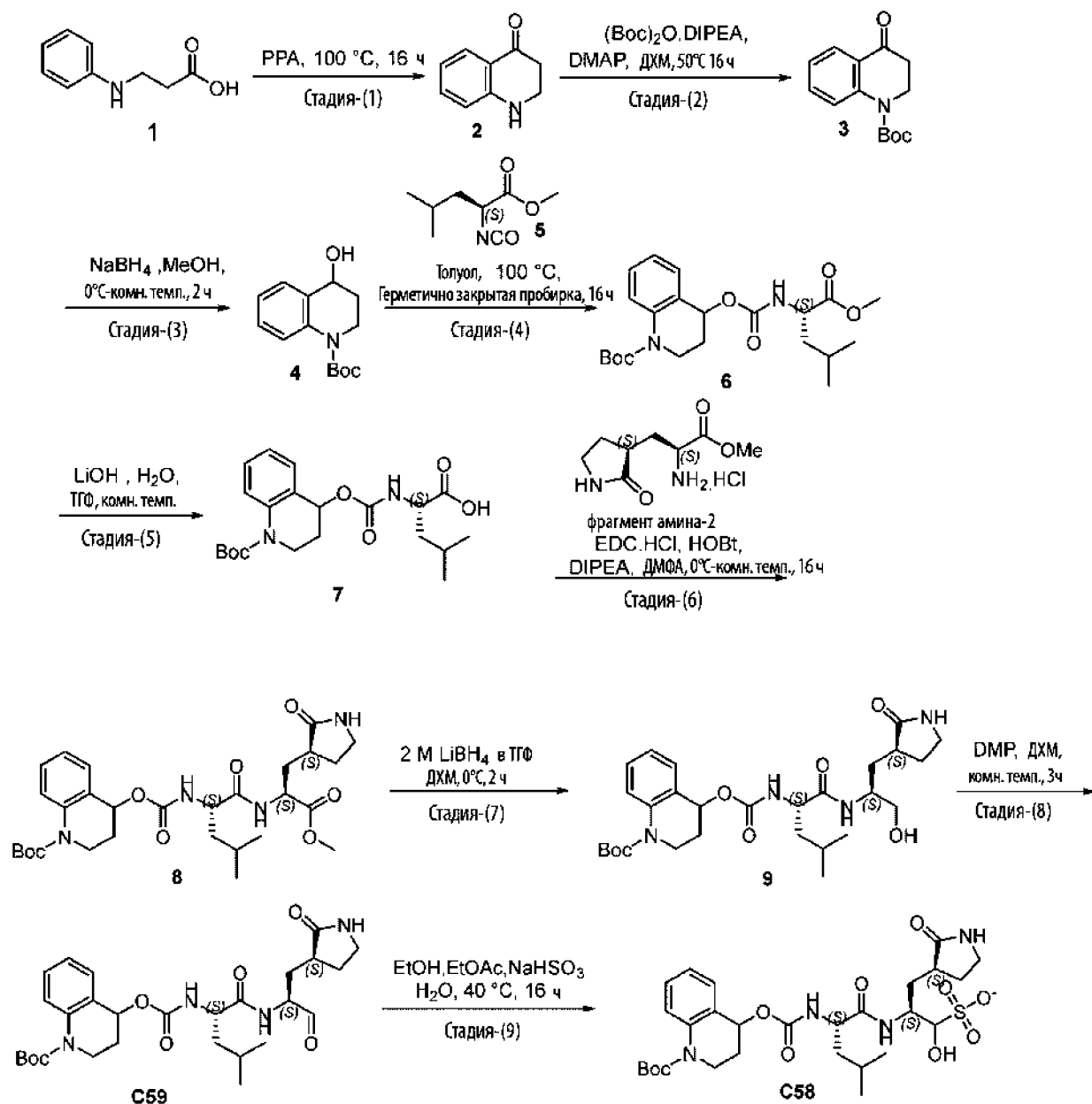
**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=458,52$  (M+H)<sup>+</sup>  
[00724] 1-Бензилциклобутил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C56)

[00725] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклобутил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7) (0,2 г, 0,435 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,554 г, 1,307 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, в результате чего получали 1-фенилциклобутил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C56).

**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  458,2 (M+H)<sup>+</sup>  
[00726] (2S)-2-((S)-2-(((1-бензилциклобутоксикарбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (соединение C63)

[00727] К перемешиваемому раствору неочищенного 1-бензилциклобутил-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение C56) (180 мг, 0,393 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл, 1 мл) и  $\text{NaHSO}_3$  (61 мг, 0,590 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой целита EtOH (20 мл) с получением (2S)-2-((S)-2-(((1-бензилциклобутоксикарбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (соединение C63). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  538,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00728] Пример 50: Синтез соединений C58 и C59.



[00729] 2,3-Дигидрохиолин-4(1H)-он (2)

[00730] Перемешиваемый раствор 3-(фениламино)пропановой кислоты (**1**) (20 г, 121,21 ммоль) в PPA (200 г) нагревали до 100 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3 X 100 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2,3-дигидрохиолин-4(1H)-она (**2**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 148,07 [M+H]<sup>+</sup>

[00731] Трет-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилат (3)

[00732] К перемешиваемому раствору 2,3-дигидрохиолин-4(1H)-она (**2**) (5,4 г, 36,73 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли DIPEA (7,5 мл, 43,78 ммоль),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (9,5 мл, 43,78 ммоль), DMAP (445 мг, 3,64 ммоль) при комн. темп. и нагревали до 50 °C в течение 16

ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой (2 X 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением *трет*-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (**3**). Система ТСХ: 40% этилацетата в гексане **Rf**: 0,7 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  248,12 [M+H]<sup>+</sup>

[00733] *Трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилат (4)

[00734] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (**3**) (4 г, 16,12 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (900 мг, 24,19 г). ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2 X 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографией с получением *трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (**4**). Система ТСХ: 40% этилацетата в гексане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=272,30$  [M+Na]<sup>+</sup>

[00735] *Трет*-бутил-4-(((*S*)-1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилат (6)

[00736] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-гидрокси-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (**4**) (2 г, 8,03 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли метил(*S*)-2-изоцианато-4-метилпентаноат (**5**) (2,06 г, 12,04 ммоль) при комн. темп. и нагревали до 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением *трет*-бутил-4-(((*S*)-1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (**6**). Система ТСХ: 30% этилацетата в гексане **Rf**: 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=443,44$  [M+Na]<sup>+</sup>

[00737] (((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)окси)карбонил)-*L*-лейцин (7)

[00738] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(((*S*)-1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (**6**) (2,4 г, 5,71 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (411 мг, 17,14 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)окси)карбонил)-*L*-лейцина (**7**). Система ТСХ: 100% EtOAc **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  429,21 [M+Na]<sup>+</sup>

[00739] *Трет*-бутил-4-((((*S*)-1-((((*S*)-1-метокси-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилат (8)

[00740] К перемешиваемому раствору (((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)окси)карбонил)-*L*-лейцина (7) (2 г, 4,92 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (1,4 г, 7,38 ммоль), HOBT (0,9 г, 7,38 ммоль), DIPEA (2,5 мл, 14,76 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,1 г, 5,91 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 3% метанолом в дихлорметане с получением *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-((((*S*)-1-метокси-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилата (8). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=575,54 (M+H)<sup>+</sup>

[00741] *Трет*-бутил-4-((((*S*)-1-((((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилат (9)

[00742] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-((((*S*)-1-метокси-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилата (8) (500 мг, 0,87 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,8 мл, 1,74 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-((((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилата (9). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 569,60 [M+Na]<sup>+</sup>

[00743] *трет*-бутил-4-((((*S*)-4-метил-1-оксо-1-((((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилат (соединение С59)

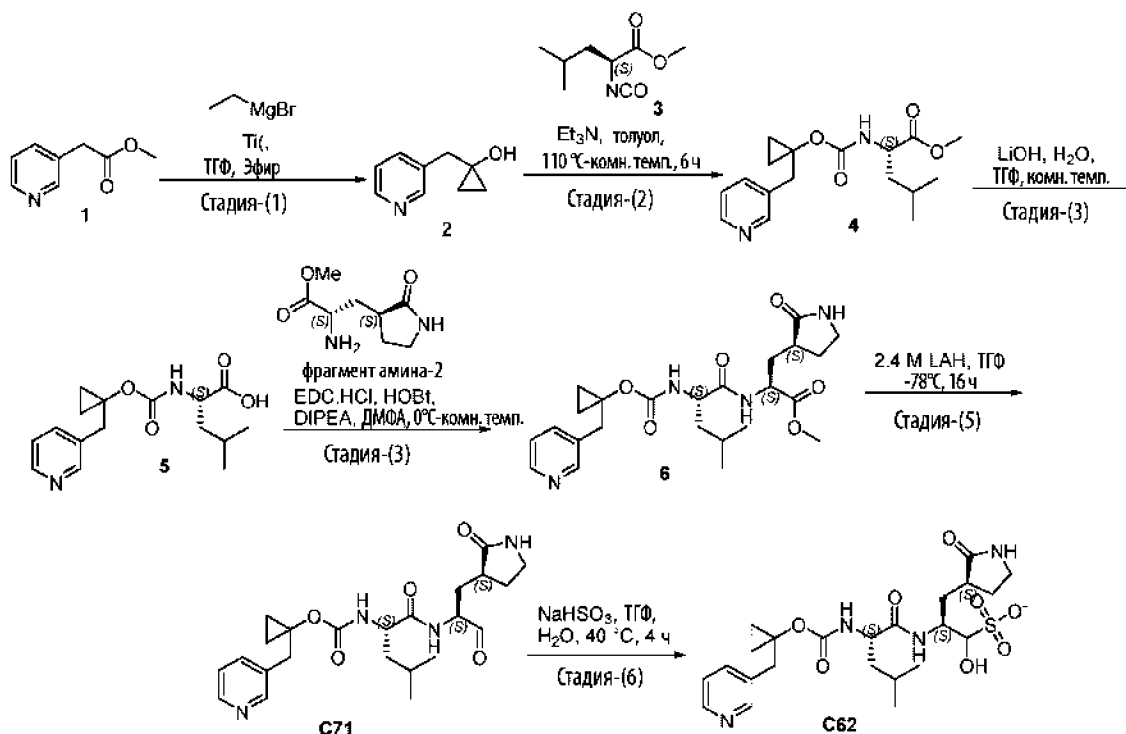
[00744] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-((((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилата (9) (150 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (349 мг, 0,82 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с

получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-((((*S*)-4-метил-1-оксо-1-((((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (**соединение C59**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  545,45 (M+H)<sup>+</sup>

[00745] (*2S*)-2-((*2S*)-2-((((1-*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (**соединение C58**)

[00746] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((((*S*)-4-метил-1-оксо-1-((((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (**соединение C59**) (0,15 г, 0,27 ммоль) растворяли в этилацетате (3,0 мл), этаноле (2,0 мл), воде (0,5 мл), а затем добавляли NaHSO<sub>3</sub> (46 мг, 0,55 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат сушили над сульфатом натрия, концентрировали и неочищенное соединение промывали EtOAc и диэтиловым эфиром с получением (*2S*)-2-((*2S*)-2-((((1-*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (**соединение C58**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  625,2 [M]<sup>+</sup>

[00747] Пример 51: Синтез соединений C71 и C62.



[00748] К перемешиваемому раствору метил-2-(пиридин-3-ил)ацетата (**1**) (10 г, 66,225 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли изопропоксид титана (27,4 г, 96,549 ммоль), а

затем медленно по каплям добавляли 2M этилмагнийхлорид в ТГФ (115 мл, 231,78 ммоль) в течение 30 мин при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), экстрагировали этилацетатом ( $3\times 40$  мл), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 94% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 1-(пиридин-3-илметил)циклопропан-1-ола (**2**). Система ТСХ: 80% этилацетата в гексане; Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=150,06$  (M+H)<sup>+</sup>

[00749] Метил-((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцинат (**4**)

[00750] К перемешиваемому раствору 1-(пиридин-3-илметил)циклопропан-1-ола (**2**) (3,7 г, 24,832 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (10 мл, 74,496 ммоль), а затем метил(S)-2-изоцианато-4-метилпентаноат (**3**) (6,3 г, 37,248 ммоль) и перемешивали при 110 $^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 40% этилацетатом в гексане, с получением метил-((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцината (**4**). Система ТСХ: 70% этилацетата в гексане Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=321,34$  [M+H]

[00751] ((1-(Пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцин (**5**)

[00752] К перемешиваемому раствору метил-((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцината (**4**) (4,8 г, 15,00 ммоль) в ТГФ (40 мл), деминерализованной воде (20 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1,8 г, 45,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом ( $2\times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=307,22$  (M+H)<sup>+</sup>

[00753] Метил-(S)-2-((S)-4-метил-2-(((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[00754] К перемешиваемому раствору ((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**) (1,5 г, 4,901 ммоль) в ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,4 г, 7,352 ммоль), НОВТ (0,99 г, 7,352 ммоль), DIPEA (2,7 мл, 14,705 ммоль) и метил-(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1 г, 5,882 ммоль) при 0  $^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом ( $2\times 100$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя

5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(S)-2-((S)-4-метил-2-(((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 475,14 [M+H]<sup>+</sup>

[00755] 1-(Пиридин-3-илметил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С71)

[00756] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((S)-4-метил-2-(((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (300 мг, 0,632 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2,4 М ЛАН в ТГФ (0,3 мл, 0,632 ммоль) при -78 °С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(пиридин-3-илметил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата

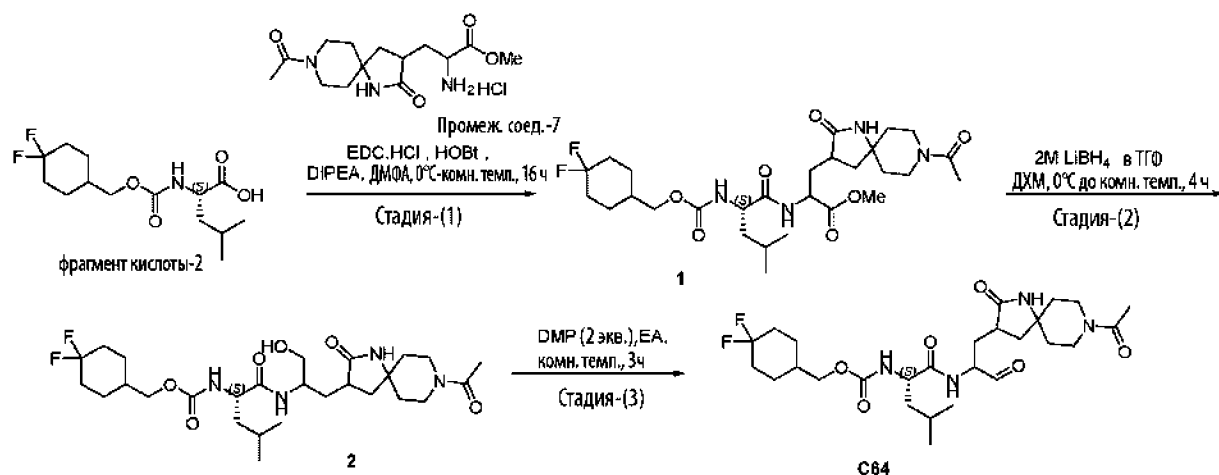
(соединение С71). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=445,12 [M+H]<sup>+</sup>

[00757] (2S)-1-Гидрокси-2-((S)-4-метил-2-(((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат (соединение С62)

[00758] К перемешиваемому раствору неочищенного 1-(пиридин-3-илметил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С71) (200 мг, 0,450 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли EtOH/H<sub>2</sub>O (2 мл, 1 мл) и NaHSO<sub>3</sub> (70 мг, 0,675 ммоль) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой целита EtOH (20 мл) с получением (2S)-1-гидрокси-2-((S)-4-метил-2-(((1-(пиридин-3-илметил)циклопропокси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната (соединение С62). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 525,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00759] Пример 52: Синтез соединения С64





[00760] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноат (1)

[00761] К перемешиваемому раствору (((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)-L-лейцина (**фрагмент кислоты-2**) (1,2 г, 3,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (1,1 г, 5,86 ммоль), HOBT (0,79 г, 5,86 ммоль), DIPEA (2,1 мл, 11,72 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7**) (1,49 г, 4,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1).

**Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,65 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=601,71 (M+H)^+$

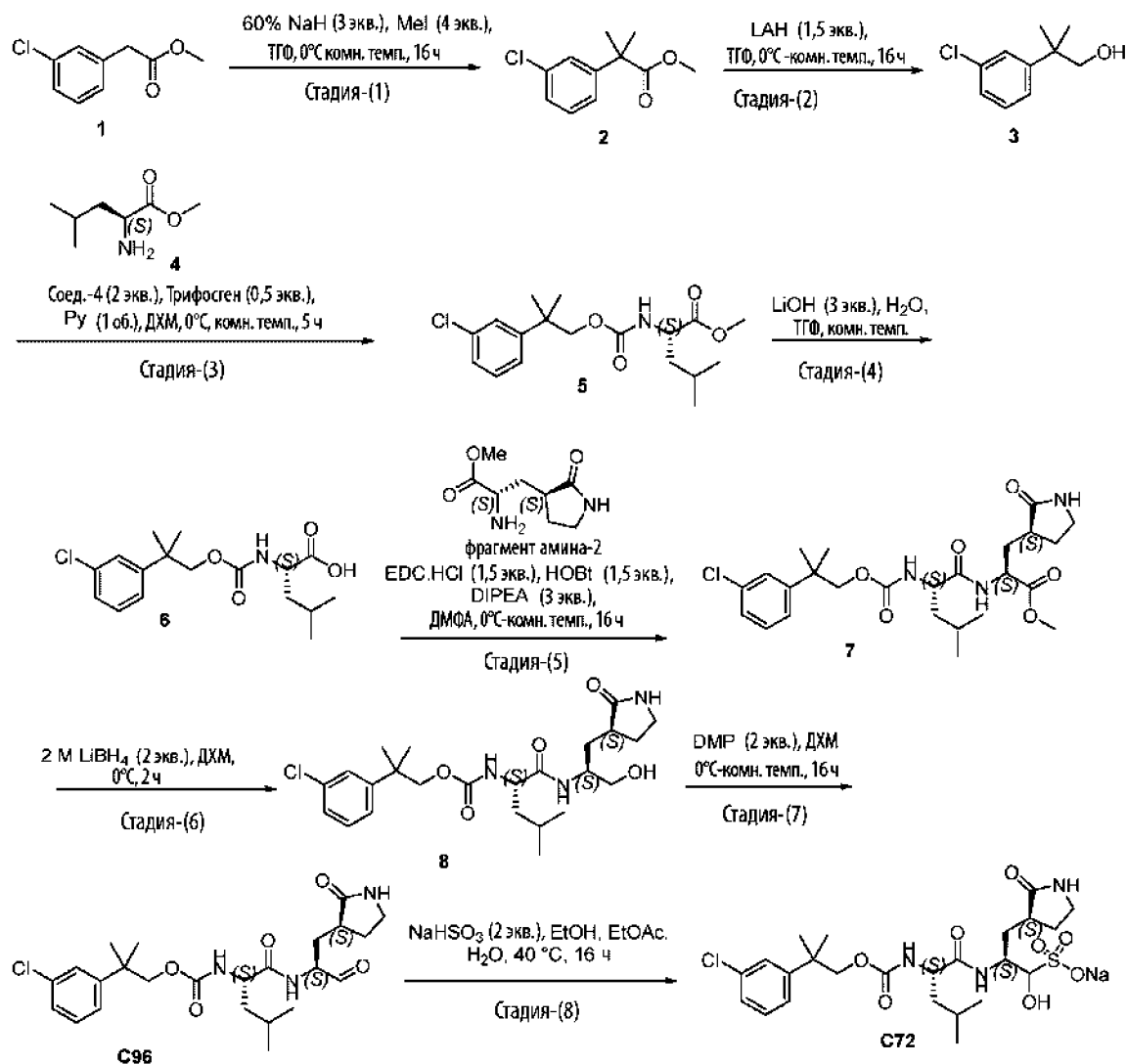
[00762] (4,4-Дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

[00763] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1) (500 мг, 0,85 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2M LiNH<sub>4</sub> в ТГФ (0,85 мл, 1,7 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (4,4-дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил)-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (2). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=559,68 (M+H)^+$

[00764] (4,4-Дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С64)

[00765] К перемешиваемому раствору (4,4-дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**) (400 мг, 0,71 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,2 г, 2,87 г. ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением (4,4-дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С64**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  557,3 (M+H)<sup>+</sup>

[00766] Пример 53: Синтез соединений С96 и С72.



### Метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноат (2)

[00767] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-хлорфенил)ацетата (1) (10 г, 54,17 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 60% NaH (6,5 г, 162,51 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли MeI (13,5 мл, 216,68 ммоль) при той же температуре и оставляли при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2 X 100 мл), объединили органический слой и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноата (2). Система ТСХ: 10% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=213,31 [M+H]^+$

### [00768] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (3)

[00769] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноата (6 г, 28,30 ммоль) в ТГФ (80 мл) медленно добавляли 2,4 М LAN в ТГФ (11,7 мл, 28,30 ммоль) при  $-50^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ.

Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2 X 50 мл), объединили органический слой и промывали солевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**3**). Система ТСХ: 30% этилацетата Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=167,4 [M-OH]<sup>+</sup>

[00770] Метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцинат (5)

[00771] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**3**) (2,8 г, 15,16 ммоль), метил-L-лейцината (2,64 г, 18,19 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (3 мл, 1 об.), затем трифосген (2,24 г, 7,58 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**5**). Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 356,31 [M+H]<sup>+</sup>

[00772] ((2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцин (6)

[00773] К перемешиваемому раствору метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**5**) (2,3 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (800 мг, 19,43 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, разбавляли и промывали диэтиловым эфиром (20 мл), водн. слой подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцина (**6**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=342,34 [M+H]<sup>+</sup>

[00774] Метил-(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (7)

[00775] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцина(**6**) (10 г, 29,32 ммоль) в ДМФА (100 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (8,401 г, 43,98 г. ммоль), HOBT (5,76 г, 43,98 ммоль), DIPEA (15,2 мл, 87,9 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (6,545 г, 35,19 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с

получением метил-(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 510,55 [M+H]<sup>+</sup>

[00776] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (8)

[00777] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7) (3 г, 5,893 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (8,8 мл, 17,681 ммоль) при 0 °С. и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением смеси соед.- 8 (2,8 г, 5,81 ммоль, выход 98%). Смесь очищали СФХ с получением

2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (8).

Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 482,50 [M+H]<sup>+</sup>

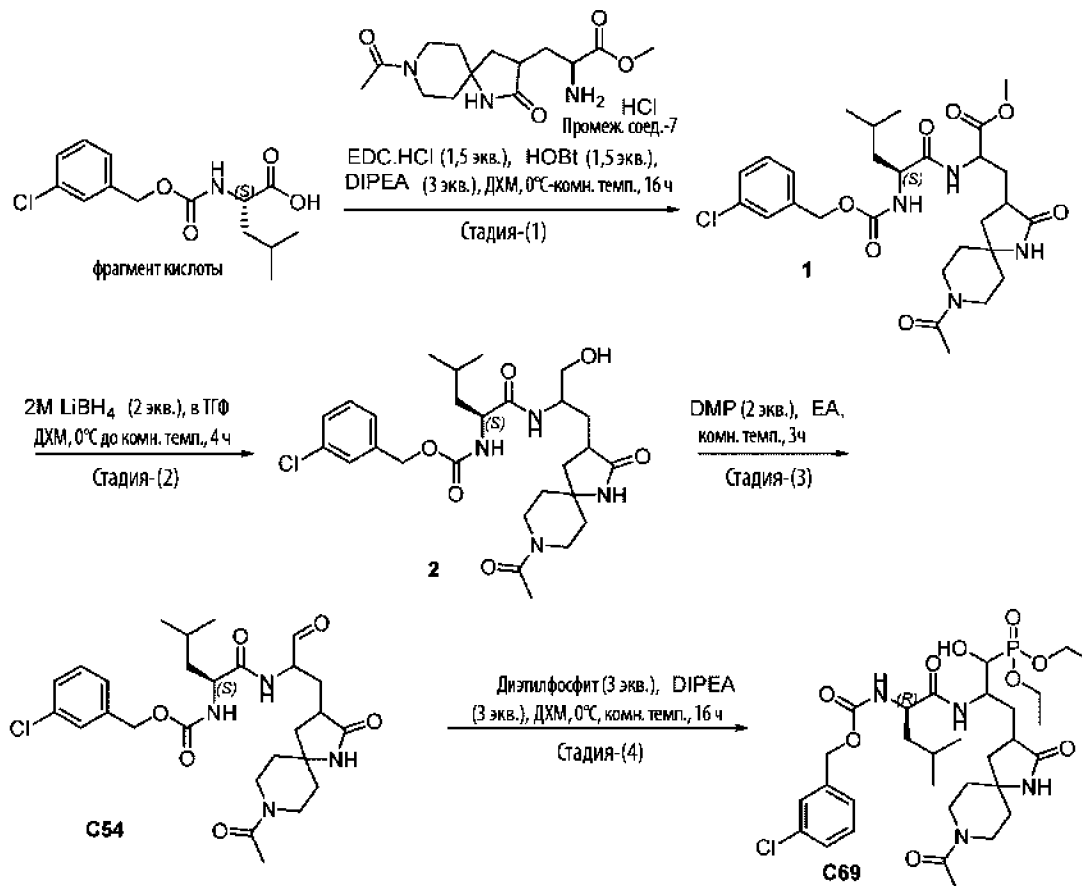
[00778] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С96)

[00779] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (8) (1 г, 2,079 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,644 г, 6,237 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 15 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на силикагеле с нормальной фазой. Продукт 10% MeOH/ДХМ элюировали в виде 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С96). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 480,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00780] (2S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат натрия (соединение С72)

[00781] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С96) (750 мг, 1,565 ммоль) в этилацетате (2,0 мл), этаноле (2,0 мл), воде (2,0 мл) затем добавляли NaHSO<sub>3</sub> (325 мг, 3,131 ммоль) и перемешивали при 50-60°С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (10 мл), фильтрат сушили над сульфатом натрия, концентрировали и неочищенное соединение промывали комбинацией

ДХМ/диэтиловый эфир/пентан с получением (2S)-2-(((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-(((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната натрия (соединение C72). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане, далее 100% этилацетата Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 560,1 (M-Na)- [00782] Пример 54: Синтез соединения C54 и C69.



[00783] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-(((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноат (1)

[00784] К перемешиваемому раствору кислоты (3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-лейцина (фрагмент кислоты) (270 мг, 0,903 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC·HCl (259 мг, 1,35 ммоль), HOBT (183 мг, 1,35 ммоль), DIPEA (0,5 мл, 2,7 ммоль) и гидрохлорид этил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (промеж. соед.-7) (345 мг, 0,99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-(((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z=593,59 (M+H)<sup>+</sup>

[00785] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

[00786] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1) (280 мг, 0,47 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (0,4 мл, 0,94 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакцию смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (2). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>F</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=551,38 (M+H)<sup>+</sup>

[00787] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С54)

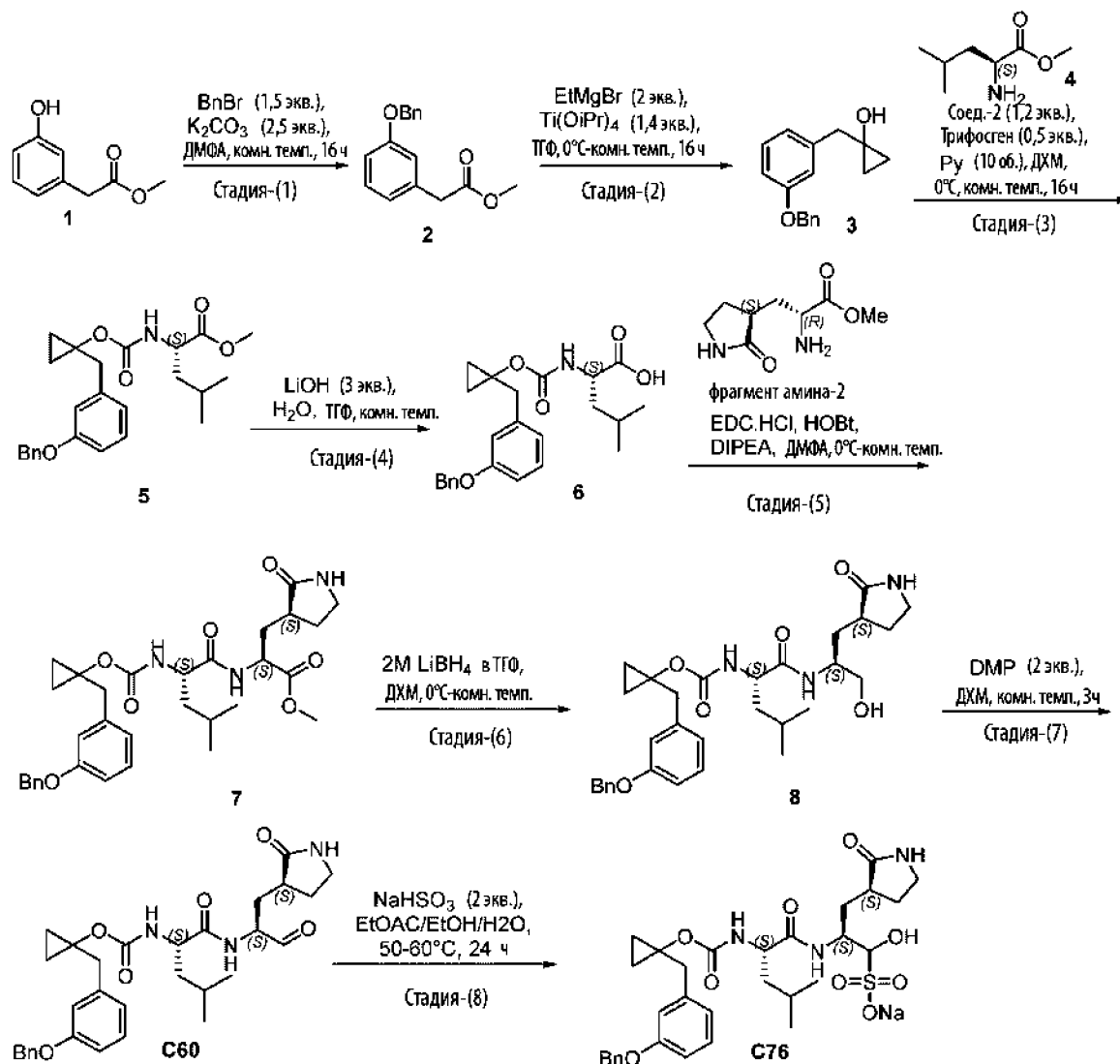
[00788] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (2) (120 мг, 0,26 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (479 мг, 1,13 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С54). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>F</sub>: 0,35 ЖХМС (ИЭР): m/z 549,50 (M+H)<sup>+</sup>

[00789] 3-Хлорбензил-((2R)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С69)

[00790] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С54) (200 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,09 ммоль), диэтилфосфит (0,1 мл, 0,72 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), и объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2R)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-

ил)карбамата (**соединение С69**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 587,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00791] Пример 55: Синтез соединений С60 и С76.



[00792] метил-2-(3-(бензилокси)фенил)ацетат (2)

[00793] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-гидроксифенил)ацетата (1) (5 г, 3,012 ммоль) в ДМФА (50 мл) медленно добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,46 мл, 9,03 ммоль) при комн. темп., а затем бензилбромид (7,7 мл, 4,51 ммоль) и реакцию перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили охлажденной льдом водой (150 мл) и перемешивали в течение 1 ч, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 7% этилацетатом в гексане, с получением метил-2-(3-(бензилокси)фенил)ацетата (2). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 257,36 [M+H]<sup>+</sup>

[00794] 1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропан-1-ол (3)

[00795] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-(бензилокси)фенил)ацетата (2) (6 г, 23,43 ммоль) в ТГФ (60 мл) медленно добавляли изопроксид титана (9,3 мл, 46,61 ммоль)



при 0 °С, затем этилмагнийбромид (58,5 мл, 58,5 ммоль) при 0 °С? и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением 1-бензилциклопропан-1-ола (**3**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=255,1 [M+H]<sup>+</sup>

[00796] Метил-((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцинат (**4**)

[00797] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклопропан-1-ола (**3**) (2,5 г, 9,82 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли пиридин (3 мл), гидрохлорид метил-L-лейцината (**4**) (1,7 г, 11,79 ммоль), а затем медленно добавляли трифосген (1,45 г, 4,91 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водн. HCl (50 мл), затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), промывали (2×50 мл) раствором NaHCO<sub>3</sub>, органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 15% этилацетатом в гексане, с получением метил-((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцината (**5**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане; Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=426,47 (M+H)<sup>+</sup>

[00798] ((1-(3-(Бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцин (**6**)

[00799] К перемешиваемому раствору метил-((1-бензилциклопропокси)карбонил)-L-лейцината (**5**) (1,2 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (2,5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (350 мг, 8,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-(3-(бензилокси)бензил))циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**6**), который непосредственно использовали на следующей стадии. Система ТСХ: 70% этилацетата и петролейный эфир Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 412,44 [M+H]<sup>+</sup>

[00800] Метил-(S)-2-((S)-2-(((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[00801] К перемешиваемому раствору ((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**6**) (23,2 г, 7,78 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (2,2 г, 11,67 ммоль), НОВТ (1,576 г, 11,67 ммоль), DIPEA (4,3 мл, 23,34 ммоль) и метил(R)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,73 г, 9,34 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом и петролейным эфиром, с

получением метил-(S)-2-(((S)-2-(((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=580,78 [M-H]<sup>+</sup>

[00802] 1-(3-(Бензилокси)бензил)циклопропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (6)

[00803] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-(((S)-2-(((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7) (1,3 г, 2,24 ммоль) в дихлорметане (13 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (3,36 мл, 6,6 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропил-((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (8). Система ТСХ: 70% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=552,46 [M+H]<sup>+</sup>

[00804] 1-(3-(Бензилокси)бензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С60)

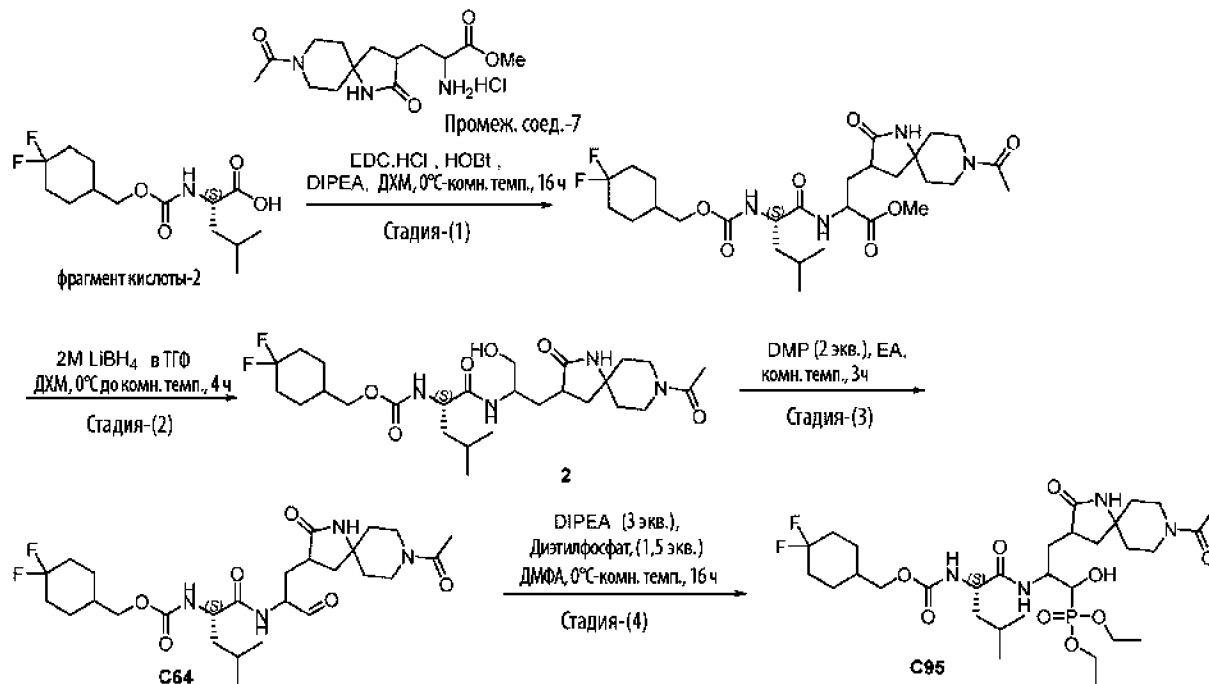
[00805] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклопропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7) (200 мг, 0,362 ммоль) растворяли в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (446 мг, 1,088 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), фильтровали через слой целита, фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С60). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=444,42 (M+H)<sup>+</sup>

[00806] (2S)-2-((S)-2-(((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат натрия (соединение С76)

[00807] К перемешиваемому раствору 1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С60) (150 мг, 0,273 ммоль) в этилацетате (1,0 мл), этаноле (1,0 мл), воде (1,0 мл) затем добавляли NaHSO<sub>3</sub> (31 мг, 0,3 ммоль) и перемешивали при 50-60 °C в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (10 мл), фильтрат сушили над сульфатом натрия, концентрировали, и неочищенное соединение промывали комбинацией

ДХМ/диэтиловый эфир/пентан с получением (2S)-2-((S)-2-(((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната натрия (**соединение С76**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане, затем 100% этилацетата Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 630,2 (M-Na).

[00808] Пример 56: Синтез соединения С64 и С95



[00809] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноат (1)

[00810] К перемешиваемому раствору (((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)-L-лейцина (**фрагмент кислоты-2**) (1,2 г, 3,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (1,1 г, 5,86 ммоль), HOBT (0,79 г, 5,86 ммоль), DIPEA (2,1 мл, 11,72 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7**) (1,49 г, 4,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,65 ЖХМС (ИЭР): m/z=601,71 (M+H)<sup>+</sup>

[00811] (4,4-Дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

[00812] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-

диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метокси))карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1) (500 мг, 0,85 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2М LiNH<sub>2</sub> в ТГФ (0,85 мл, 1,7 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (4,4-дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил)-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (2). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=559,68 (M+H)<sup>+</sup>

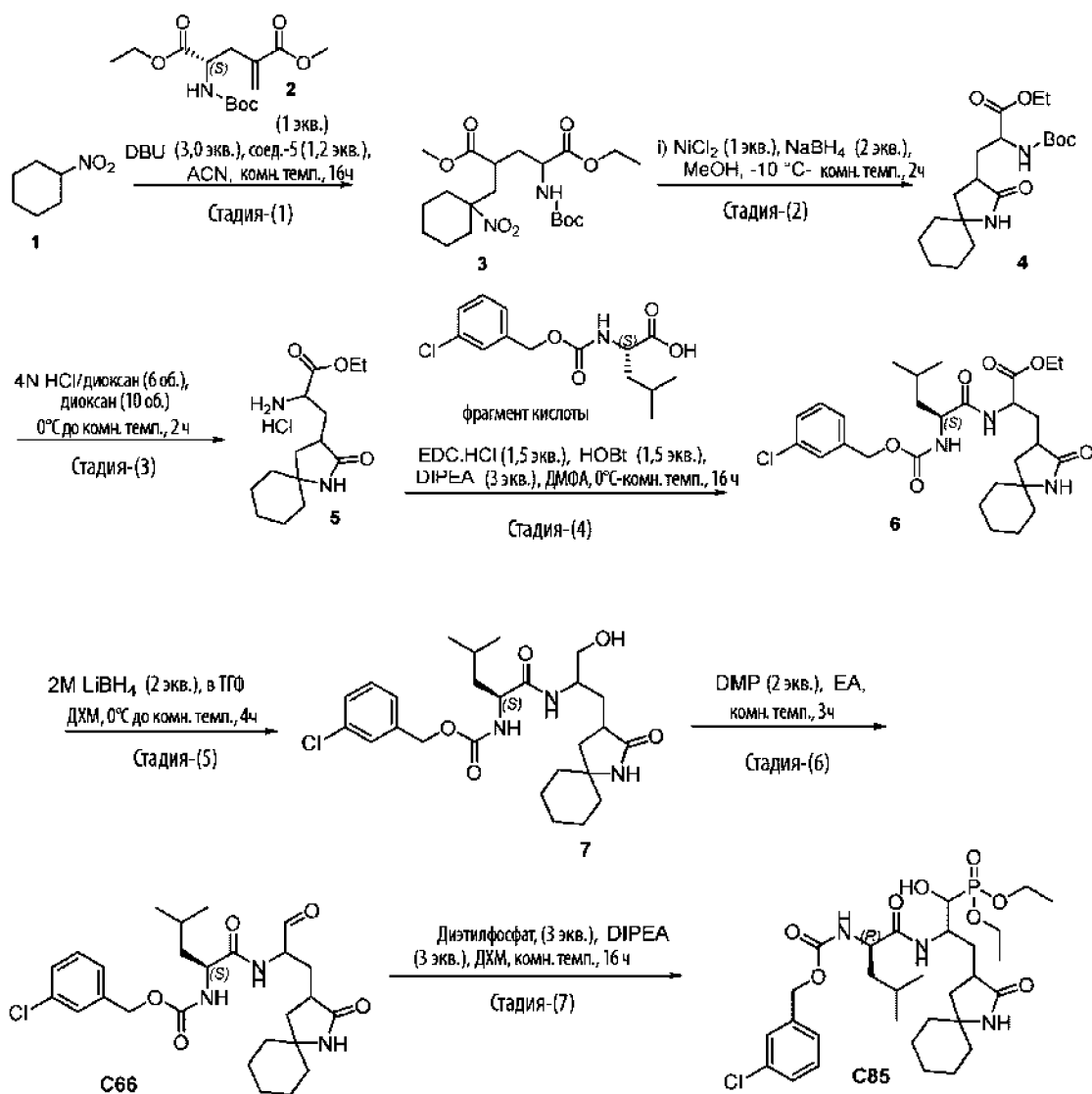
[00813] (4,4-Дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил)-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С64)

[00814] К перемешиваемому раствору (4,4-дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил)-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (2) (400 мг, 0,71 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,2 г, 2,87 г. ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением (4,4-дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил)-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С64). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 557,3 (M+H)<sup>+</sup>

[00815] (4,4-Дифторциклогексил)метил((2S)-1-((3-(8-ацетил)-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С95)

[00816] К перемешиваемому раствору (4,4-дифторциклогексил)метил((2S)-1-((1-(8-ацетил)-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С64) (100 мг, 0,179 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,53 ммоль) и диэтилфосфит (0,08 мл, 0,53 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением (4,4-дифторциклогексил)метил((2S)-1-((3-(8-ацетил)-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С95). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 695,3.3 (M+H)<sup>+</sup>

[00817] Пример 57: Синтез соединений С66 и С85.



[00818]

1-Этил-5-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклогексил)метил)пентандиоат

[00819] К перемешиваемому раствору 1-этил-5-метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоата (2) (1,86 г, 6,17 ммоль) в ACN (8 мл) добавляли нитроциклогексан (1) (800 мг, 6,17 ммоль) и DBU (1,8 мл, 12,4 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 1-этил-5-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклогексил)метил)пентандиоата (3). Система ТСХ: 60% этилацетат/петролейный эфир R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 453,48 (M+ Na+ H)<sup>+</sup>

[00820]

Этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (4)

[00821]

К перемешиваемому раствору 1-этил-5-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклогексил)метил)пентандиоата (3) (500 мг, 1,16 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли хлорид никеля (151 мг, 1,16 ммоль), затем борогидрид натрия (221 мг, 5,81 ммоль) при -10 °C и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За

ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали смесью 10% MeOH/ДХМ (3×25 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (4). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 369,55 (M+H)<sup>+</sup>

[00822] Гидрохлорид этил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (5)

[00823] К перемешиваемому раствору этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (4) (2 г, 5,43 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 1,4-диоксан·HCl (20 мл) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с н-пентаном с получением гидрохлорида этил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (5). Система ТСХ: 15% MeOH/ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 269,03 (M+H)<sup>+</sup>

[00824] Этил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (6)

[00825] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (1,2 г, 4,01 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0 °С одновременно добавляли EDC.HCl (1,1 г, 6,01 ммоль), НОВТ (800 мг, 6,01 ммоль), DIPEA (2 мл, 12 ммоль) и гидрохлорид этил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (1,4 г, 4,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением этил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (6). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 550,61(M+H)<sup>+</sup>

[00826] Этил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (7)

[00827] К перемешиваемому раствору этил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (6) (800 мг, 1,45 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,45 мл, 2,91 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп.. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением этил-2-((S)-2-(((3-

хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (7). Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ  $R_f$  0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=508,20$  (M+H)<sup>+</sup>

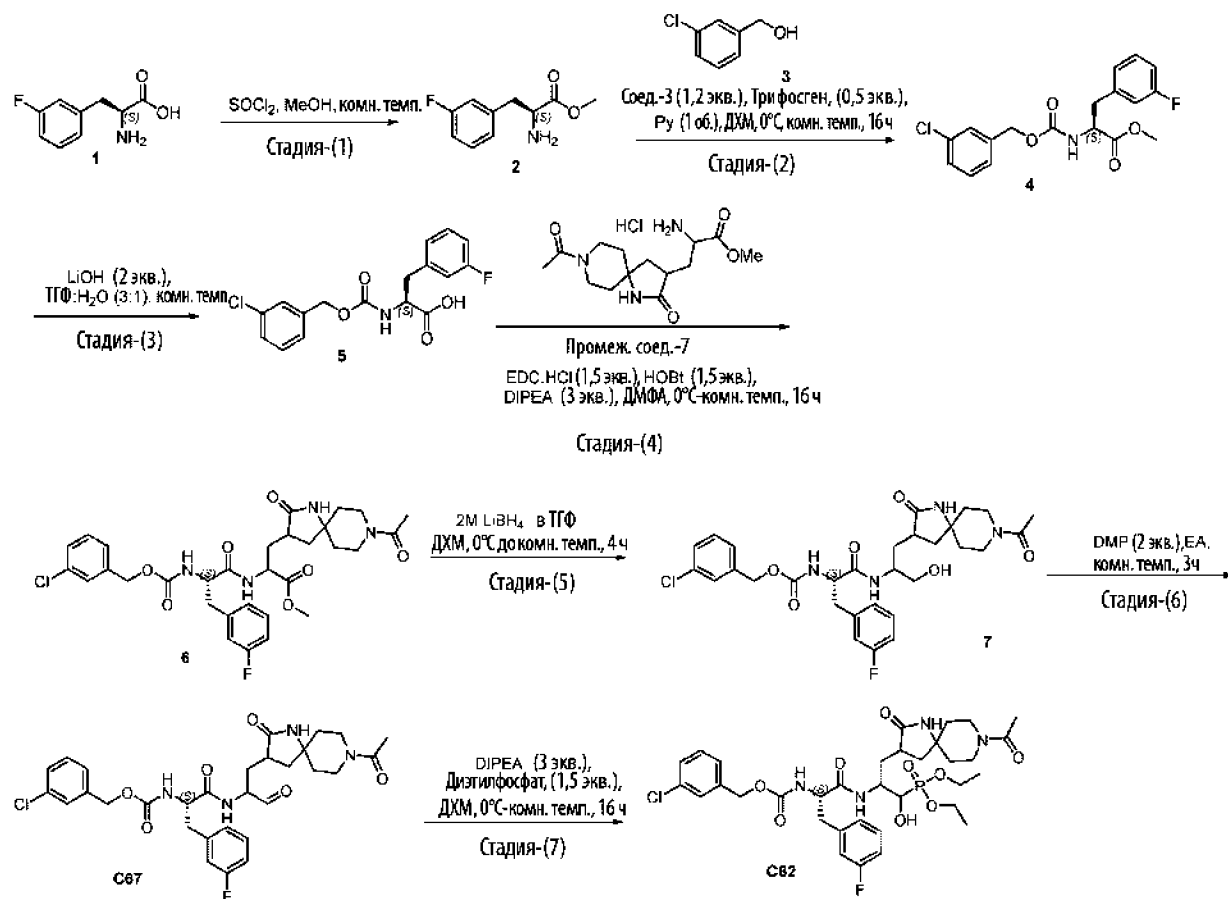
[00828] 3-Хлорбензил-((2S)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С66)

[00829] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7) (100 мг, 0,19 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (334 мг, 0,78 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С66). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=506,2$  (M+H)<sup>+</sup>

[00830] 3-Хлорбензил-((2R)-1-((1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С85)

[00831] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С66) (200 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,1 ммоль), диэтилфосфит (0,14 мл, 1,1 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2x30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), и объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2R)-1-((1-(диэтоксифосфорил)-1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С85). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=644,2$  (M+H)<sup>+</sup>

[00832] Пример 58: Синтез соединений С67 и С82.



[00833] Метил-(S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропаноат (2)

[00834] К перемешиваемому раствору (S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (1) (500 мг, 2,73 ммоль) в метаноле (10 мл) одновременно добавляли ацетилхлорид (1 мл, 10 об.) и кат. ДМФА при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную массу упаривали досуха и растирали с н-пентаном с получением метил(S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропаноата (2). Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ  $R_f$  0,3 ЖХМС(ИЭР):  $m/z=198,24$  (M+H)<sup>+</sup>

[00835] Метил-(S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропаноат (4)

[00836] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропаноата (3) (108 мг, 0,76 ммоль), метил(S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропаноата (2) (100 мг, 0,507 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (0,1 мл, 1 об.), затем трифосген (225 мг, 0,76 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропаноата (4).



**Система ТСХ:** 40% этилацетата в петролейном эфире **R<sub>f</sub>:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 366,30 [M+H]<sup>+</sup>

[00837] (S)-2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропановая кислота (5)

[00838] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропаноата (4) метил (1,2 г, 3,28 ммоль) в ТГФ (8 мл), воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (404 мг, 9,86 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N растворе HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (5). **Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 351,92 (M+H)<sup>+</sup>

[00839] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропанамидо)пропаноат (6)

[00840] К перемешиваемому раствору (R)-2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (5) (970 мг, 2,76 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC·HCl (790 мг, 790 ммоль), НОВТ (595 мг, 4,41 ммоль), DIPEA (1,4 мл, 8,28 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (промеж. соедин.-7) (1,15 г, 3,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 60% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропанамидо)пропаноата (6). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,65 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 631,31 (M+H)<sup>+</sup>

[00841] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (7)

[00842] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-((((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-(3-фторфенил)пропанамидо)пропаноата (6) (600 мг, 0,95 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,95 мл, 1,9 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-(3-

фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=603,7 (M+H)<sup>+</sup>

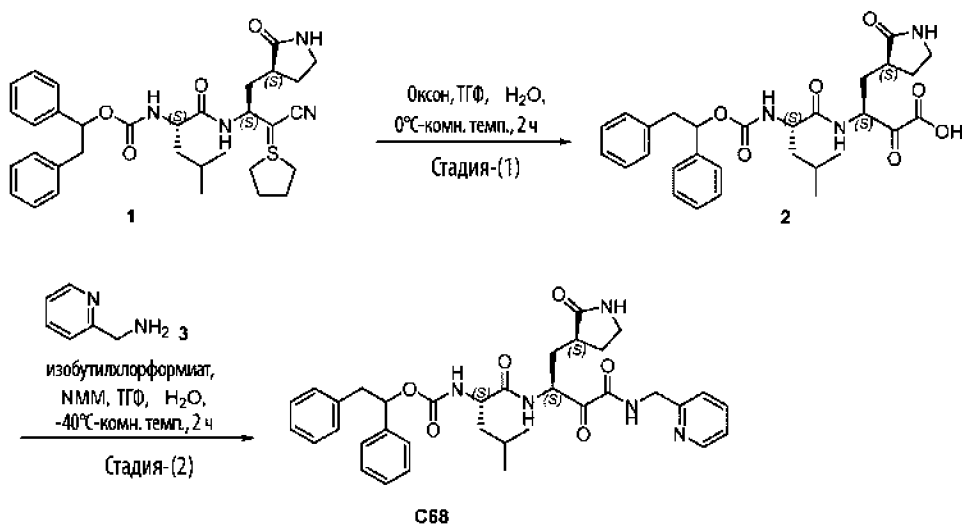
[00843] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С67)

[00844] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7) (500 мг, 0,79 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1 г, 2,38 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С67). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 601,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00845] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С67)

[00846] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С82) (100 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (2 мл) и добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,54 ммоль) и диэтилфосфит (0,07 мл, 0,54 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого 3-хлорбензил-((2S)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-(3-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С67). Система ТСХ: 100% EtOAc в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,25 ЖХМС (ИЭР): m/z 739,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00847] Пример 59: Синтез соединения С68



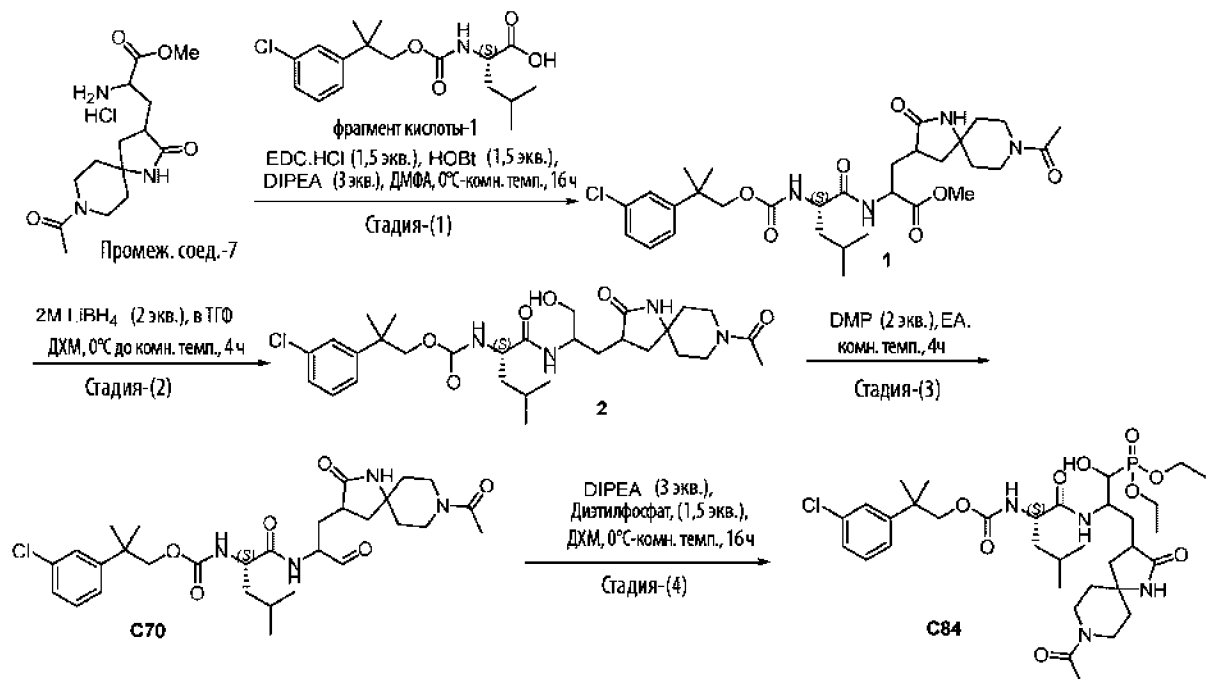
[00848] (3*S*)-3-(((2*S*)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановая кислота (2)

[00849] К перемешиваемому раствору 1,2-дифенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-1-циано-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**1**) (750 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>О (5 мл /2,5 мл) при 0 °С добавляли оксон (745 мг, 2,4 ммоль), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем добавляли раствор 2-пиколиламина (0,06 мл, 0,4189 ммоль) в ТГФ/ДМФА (0,5 мл/0,25 мл). Затем к смеси добавляли 1*N* НСl, доводили Р<sup>Н</sup> до кислого и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (3*S*)-3-(((2*S*)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 15% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=538,44 (M+H)<sup>+</sup>

[00850] 1,2-Дифенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-((пиридин-2-илметил)амино)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С68)

[00851] К перемешиваемому раствору (3*S*)-3-(((2*S*)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановой кислоты (**2**) (150 мг, 0,2793 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -40°С по каплям добавляли изобутилхлорформиат (0,045 мл, 0,33516 ммоль) и NMM (0,045 мл, 0,4189 ммоль). Смесь перемешивали при -40°С в течение 30 мин. Затем добавляли раствор 2-пиколиламина (0,06 мл, 0,4189 ммоль) в ТГФ/ДМФА (0,5 мл/0,25 мл). Смесь перемешивали при -40°С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-дифенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-((пиридин-2-илметил)амино)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение

**С68). Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,45 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 628,3 [M+H]<sup>+</sup>  
 [00852] Пример 60: Синтез соединений С70 и С84.



[00853] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноат (1)

[00854] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцина (**фрагмент кислоты-1**) (1 г, 2,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC.HCl (1 г, 5,2 ммоль), HOBT (0,7 г, 5,2 ммоль), DIPEA (1,5 мл, 8,7 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7**) (1,2 г, 3,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**1**) **Система ТСХ:** 5% метанол в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,65 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 521,27 (M+H)<sup>+</sup>

[00855] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

[00856] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**1**) (350 мг, 0,56 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,56 мл, 1,1 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в

течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub> 0,25 ЖХМС (ИЭР): m/z=593,26 (M+H)<sup>+</sup>

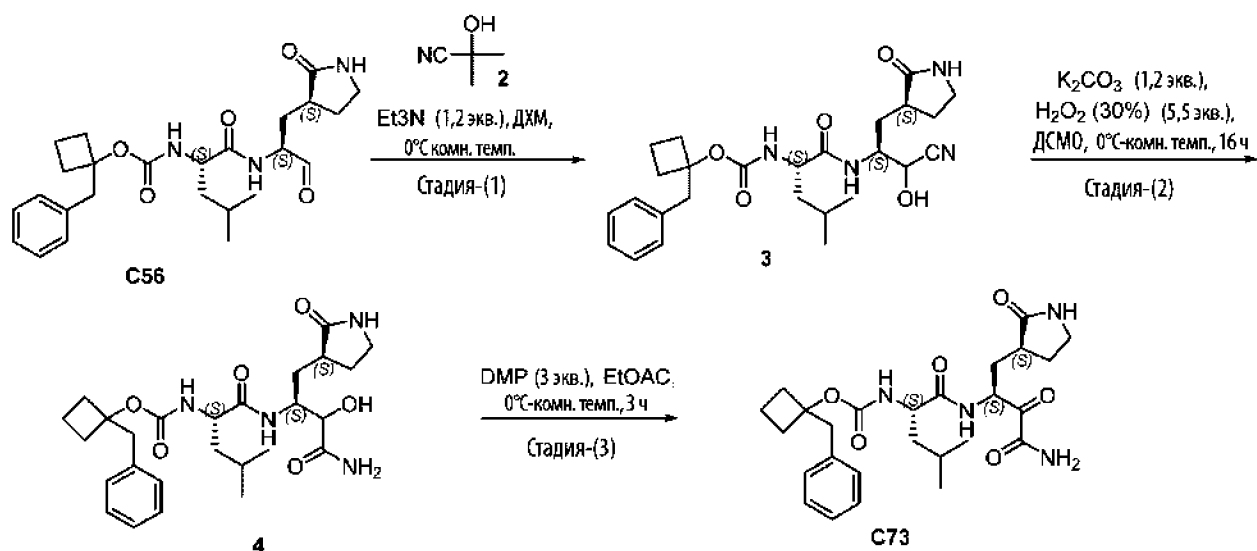
[00857] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С70)

[00858] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**) (240 мг, 0,4 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (515 мг, 1,21 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С70**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=591,3 (M+H)<sup>+</sup>

[00859] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С84)

[00860] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С70**) (270 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (2 мл) и добавляли DIPEA (0,24 мл, 0,86 ммоль) и диэтилфосфит (0,25 мл, 0,21 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С84**). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 729,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00861] Пример 61: Синтез соединения С73



1-Бензилциклобутил((2S)-1-(((2S)-1-циано-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**3**)

[00862] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклобутил-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C56**) (700 мг, 1,552 ммоль) ДХМ (10 мл), добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,27 мл, 1,862 ммоль) с последующим добавлением ацетонциангидрина (**2**) (263 мг, 3,104 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензилциклобутил-((2S)-1-(((2S)-1-циано-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  485,75  $[\text{M}+\text{H}]^+$

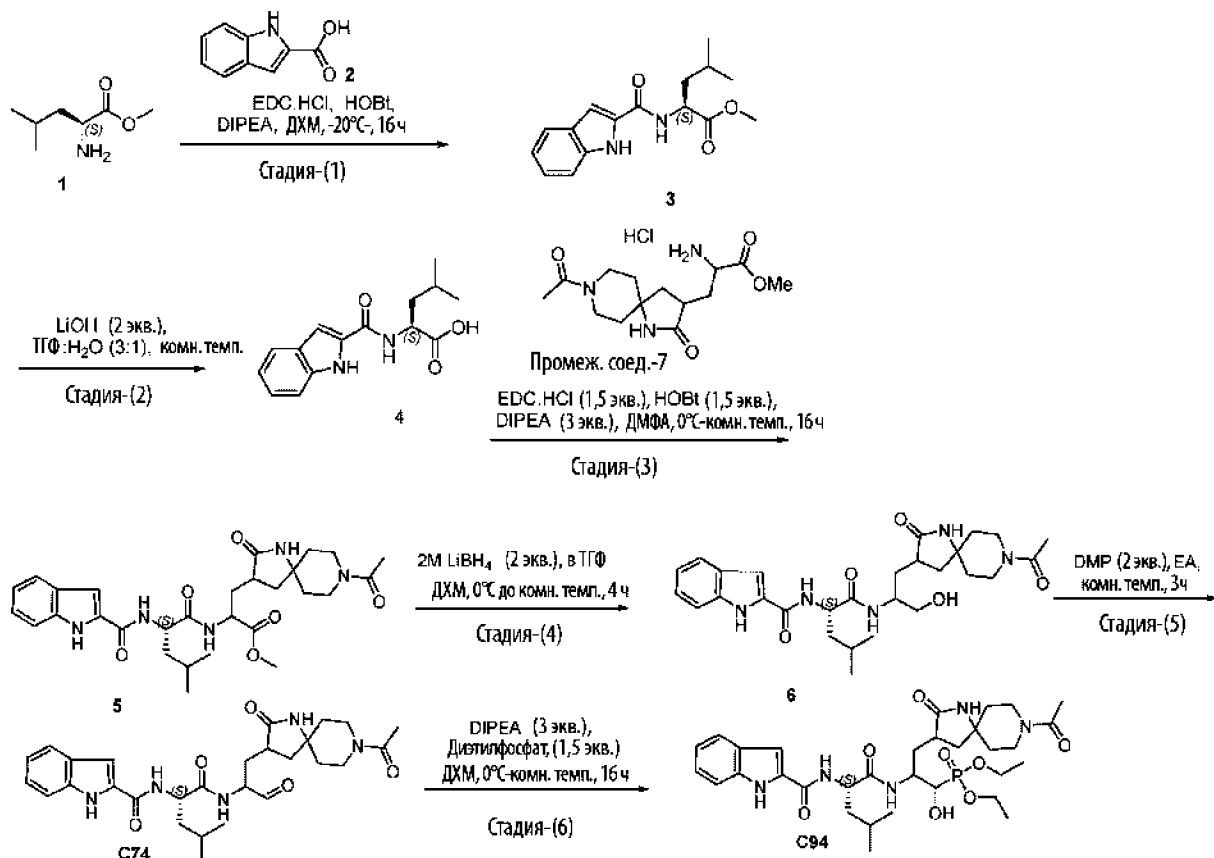
[00863] 1-Бензилциклобутил((2S)-1-(((2S)-4-амино-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**4**)

[00864] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклобутил((2S)-1-(((2S)-1-циано-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**3**) (500 мг, 1,033 ммоль), ДМСО (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (213 мг, 1,549 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%) (0,6 мл, 5,681 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2x20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 1-бензилциклобутил((2S)-1-(((2S)-4-амино-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  503,23  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00865] 1-Бензилциклобутил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**соединение C73**)

[00866] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклобутил-((2S)-1-(((2S)-4-амино-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (450 мг, 0,896 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,3 г, 3,286 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-бензилциклобутил-((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С73**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 501,2 [M+H]<sup>+</sup>

[00867] Пример 62: Синтез соединений С74 и С94.



[00868] Метил(1H-индол-2-карбонил)-L-лейцинат (3)

[00869] К перемешиваемому раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**2**) (1 г, 6,21 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC.HCl (1,7 г, 9,31 ммоль), HOBT (1,2 г, 5,47 ммоль), триэтиламин (2,6 мл, 4,5 ммоль) и метил-L-лейцинат (**2**) (1,2 г, 1,5 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали

на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(1H-индол-2-карбонил)-L-лейцината (3). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,65 ЖХМС (ИЭР): m/z=289,28 (M+H)<sup>+</sup>

[00870] (1H-индол-2-карбонил)-L-лейцин (4)

[00871] К перемешиваемому раствору метил-(1H-индол-2-карбонил)-L-лейцинатметила (3) (0,8 г, 2,77 ммоль) в ТГФ (4 мл), воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (349 мг, 8,33 г. ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (1H-индол-2-карбонил)-L-лейцина (4). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=275,1 (M+H)<sup>+</sup>

[00872] Метил-2-((S)-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (5)

[00873] К перемешиваемому раствору (1H-индол-2-карбонил)-D-лейцина (4) (1 г, 3,649 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC·HCl (1,03 г, 5,47 ммоль), НОВТ (0,32 г, 5,47 ммоль), DIPEA (1,9 мл, 10 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (промеж. соедин.-7) (1,39 г, 4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-2-((S)-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (5). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,65 ЖХМС (ИЭР): m/z=554,76 (M+H)<sup>+</sup>

[00874] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (6)

[00875] К перемешиваемому раствору метил-2-((S)-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (5) (900 мг, 1,62 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,6 мл, 3,25 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (6). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=526,75 (M+H)<sup>+</sup>

[00876] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-



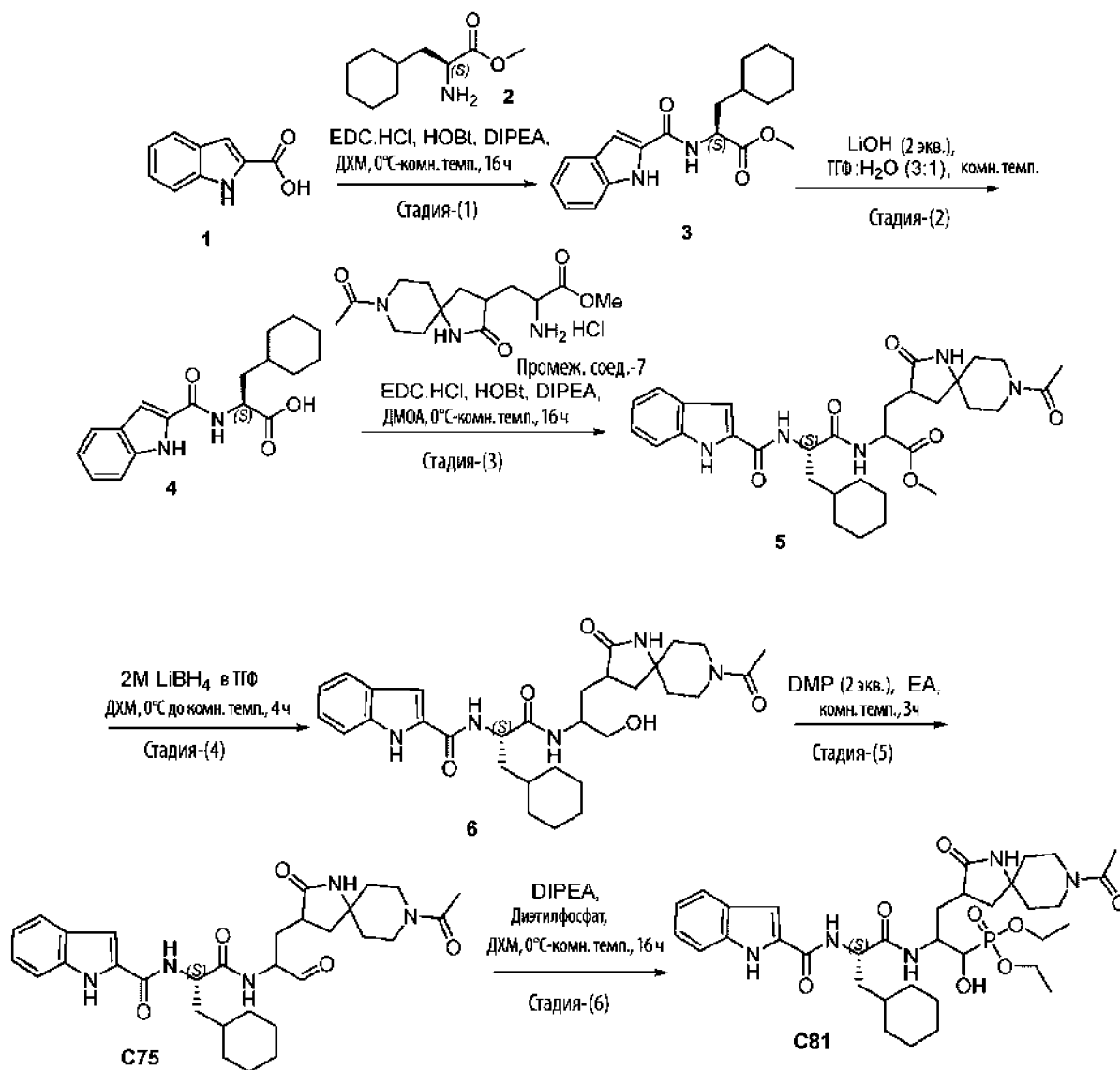
оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид  
(соединение С74)

[00877] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (6) (200 мг, 0,38 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,48 г, 0,38 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (соединение С74). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=524,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00878] Диэтил-(2-((S)-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-1-гидроксипропил)фосфонат (соединение С94)

[00879] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (соединение С74) (30 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,03 мл, 0,15 ммоль) и диэтилфосфита (0,03 мл, 0,15 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого диэтил-(3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1-гидроксипропил)фосфоната (соединение С94). Система ТСХ: 100% EtOAc в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 662,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00880] Пример 63: Синтез соединений С75 и С81.



[00881] Метил-(S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат (3)

[00882] К перемешиваемому раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (1) (2 г, 12,42 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (3,5 г, 18,6 ммоль), HOBT (1,5 г, 12,4 ммоль), триэтиламин (5,2 мл, 37,2 ммоль) и метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (2) (3,4 г, 18,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноата (3). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,65 ЖХМС (ИЭР): m/z=329,33 (M+H)<sup>+</sup>

[00883] (S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропановая кислота (4)

[00884] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноата (3) (7 г, 24,3 ммоль) в ТГФ (12 мл), воде (3 мл) добавляли

гидроксид лития (3 г, 72,9 ммоль) при комн. Темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (4).

**Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 315,1 (M+H)<sup>+</sup>

[00885] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноат (5)

[00886] К перемешиваемому раствору (R)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (**фрагмент кислоты-5**) (1 г, 3,18 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (0,88 г, 4,6 ммоль), НОВТ (0,62 г, 4,6 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 9,3 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7**) (1,3 г, 3,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**5**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **Rf:** 0,65 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=594,28 (M+H)<sup>+</sup>

[00887] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (6)

[00888] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**5**) (600 мг, 1,08 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2M LiNH<sub>4</sub> в ТГФ (1 мл, 2,1 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**6**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **Rf** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=566,3 (M+H)<sup>+</sup>

[00889] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C75)

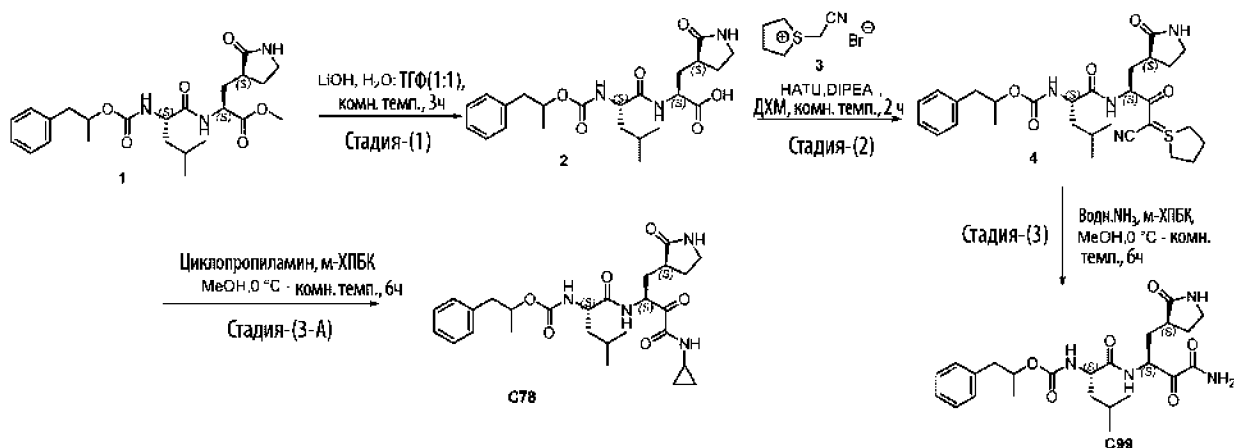
[00890] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-

диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамида (**6**) (500 мг, 0,88 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,12 г, 2,87 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамида (**соединение C75**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=564,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00891] Диэтил-(3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1-гидроксипропил)фосфонат (**соединение C81**)

[00892] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамида (**соединение C75**) (30 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,03 мл, 0,15 ммоль) и диэтилфосфита (0,03 мл, 0,15 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением диэтил-(3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диаза Spiro[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1-гидроксипропил)фосфоната (**соединение C81**). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 702,3 (M+H)<sup>+</sup>

[00893] Пример 64: Синтез соединений C78 и C99.



[00894] (2S)-2-((2S)-4-метил-2-((((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[00895] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-4-метил-2-((((1-

фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (1,5 г, 3,253 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (8 мл) добавляли гидроксид лития (234 мг, 9,7613 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре. на 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((2S)-4-метил-2-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=448,66 (M+H)<sup>+</sup>

[00896] 1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**4**)

[00897] К перемешиваемому раствору (2S)-2-((2S)-4-метил-2-(((1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (1,1 г, 2,46 ммоль), ДХМ (15 мл), одновременно добавляли NATU (1,4 г, 3,691 ммоль), DIPEA (1,36 мл, 7,382 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**3**) (608 мг, 2,953 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 557,89 [M+H]<sup>+</sup>

[00898] 1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C99)

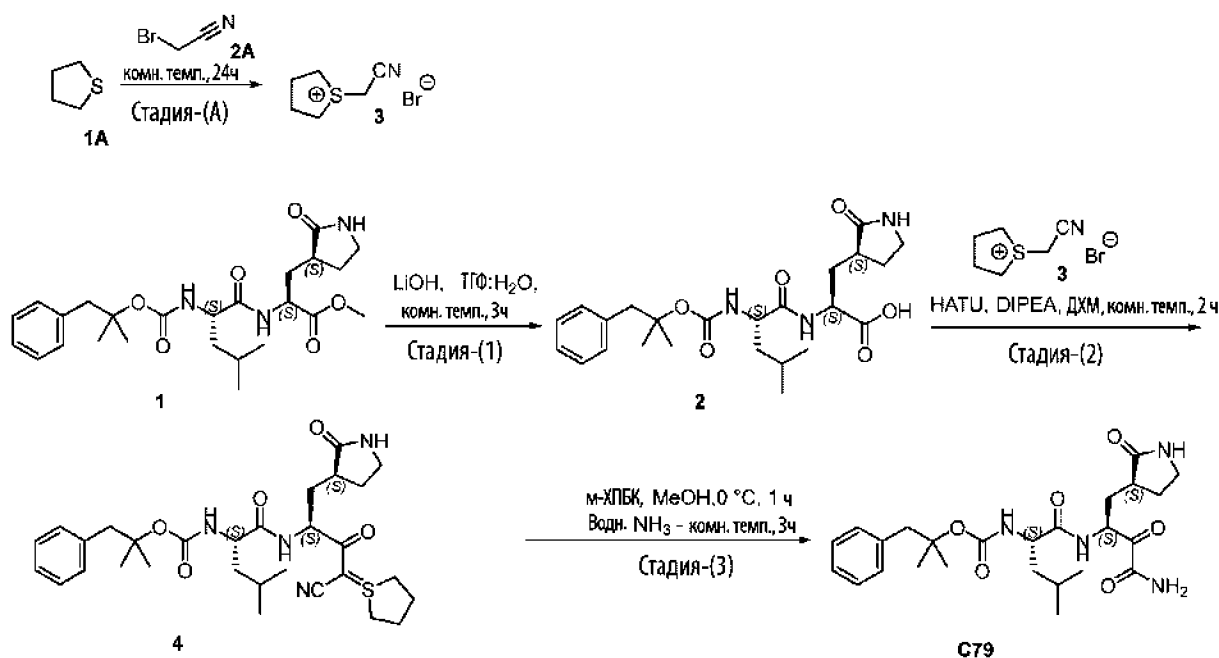
[00899] К перемешиваемому раствору 1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (150 мг, 0,269 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (31 мг, 0,179 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2x15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение C99). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2

**ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  475,2  $[M+H]^+$

[00900] 1-Фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С78)

[00901] К перемешиваемому раствору 1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (200 мг, 0,359 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (154 мг, 0,899 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли циклопропанамин (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С78). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=515,2$   $(M+H)^+$

[00902] Пример 65: Синтез соединения С79



[00903] 1-(Цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (3)

[00904] К перемешиваемому раствору тетрагидротиофена (**1A**) (10 г, 113,63 ммоль) добавляли бромацетонитрил (**2A**) (13,5 г, 113,63 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученные твердые вещества промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромида (**3**). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  205,0  $[M-H]^+$

[00905] (S)-2-((S)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-

ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[00906] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((*S*)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3- ((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (800 мг, 1,68 ммоль) в ТГФ (6 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (80 мг, 3,36 ммоль) при комн. тем. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-((*S*)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 484,15 [M+Na]<sup>+</sup>

[00907] 2-Метил-1-фенилпропан-2-ил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (4)

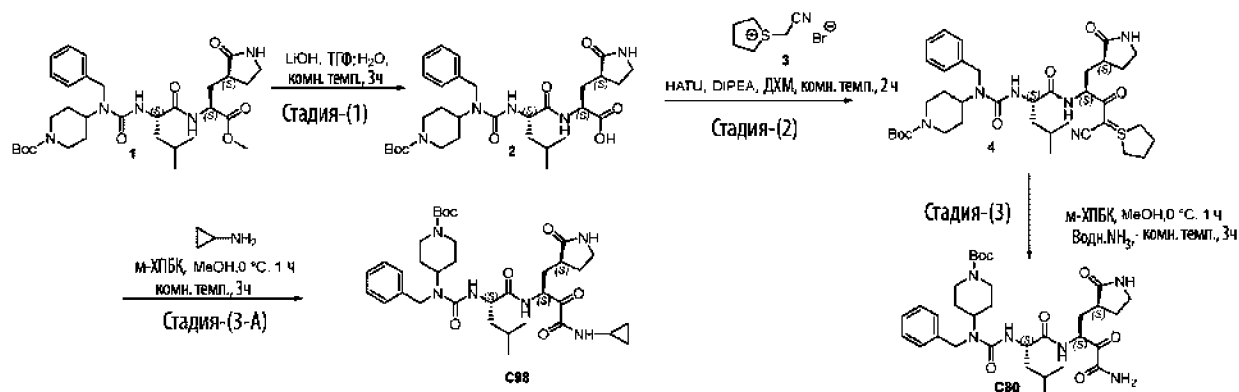
[00908] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-((*S*)-4-метил-2-(((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (3) (700 мг, 1,51 ммоль), ДХМ (15 мл) одновременно добавляли НАТУ (1,14 г, 3,02 ммоль), DIPEA (0,8 мл, 4,53 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**3**) (376 мг, 1,82 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-метил-1-фенилпропан-2-ил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 571,78 [M+H]<sup>+</sup>

[00909] 2-Метил-1-фенилпропан-2-ил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C79)

[00910] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропан-2-ил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (150 мг, 0,26 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (90 мг, 0,52 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2x15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-метил-1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С79**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 448,49 [M+H]<sup>+</sup>

[00911] Пример 66: Синтез соединений С80 и С98.



[00912] (S)-2-((S)-2-(3-бензил-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уреидо)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[00913] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**1**) (2 г, 3,252 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (234 мг, 3,36 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((S)-2-(3-бензил-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уреидо)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 601,4 [M+H]<sup>+</sup>

[00914] Трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (4)

[00915] К перемешиваемому раствору (S)-2-((S)-2-(3-бензил-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уреидо)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (1,5 г, 2,495 ммоль) в ДХМ (20 мл) одновременно добавляли NATU (1,42 г, 3,743 ммоль), DIPEA (1,37 мл, 7,487 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**3**) (616 мг, 2,995 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в



дихлорметане с получением трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 711,53 [M+H]<sup>+</sup>

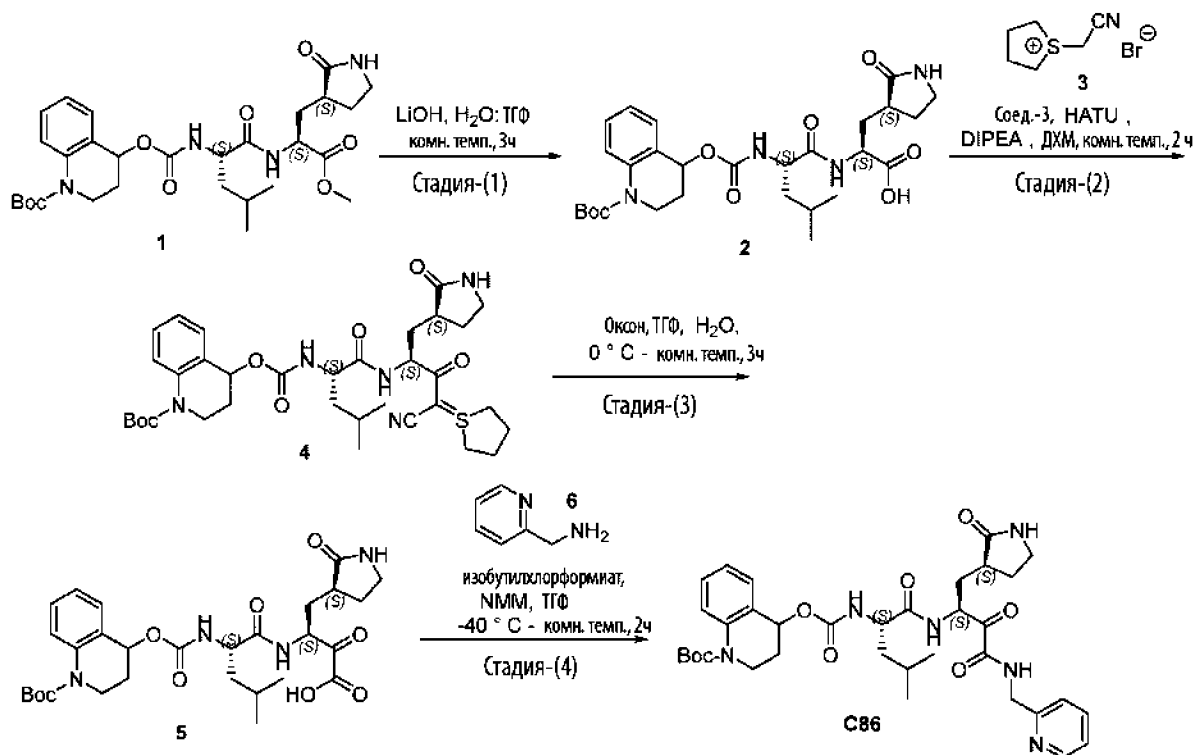
[00916] Трет-бутил-4-(3-((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-1-бензилуреидо)пиперидин-1-карбоксилат (соединение С80)

[00917] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**4**) (150 мг, 0,211 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (72 мг, 0,422 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(3-((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-1-бензилуреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**соединение С80**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 629,3 [M+H]<sup>+</sup>

[00918] Трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (соединение С98)

[00919] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**4**) (200 мг, 0,281 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (121 мг, 0,704 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, добавляли циклопропанамин (1 мл) и перемешивали при комн. темп. на 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(1-бензил-3-((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (**соединение С98**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 669,3 [M+H]<sup>+</sup>

[00920] Пример 67: Синтез соединения С86



[00921] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1-*tert*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[00922] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-4-(((*S*)-1-(((*S*)-1-метокси-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилата (1) (400 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ (4 мл), воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (50 мг, 2,08 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1-*tert*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 559,65 [M-H]<sup>+</sup>

[00923] *tert*-бутил-4-(((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбоксилат (4)

[00924] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1-*tert*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2) (350 мг, 0,62 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли NATU (474 мг, 1,24 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 1,87 ммоль) и метил-1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (3) (155 мг, 0,74 ммоль) при 0 °C и

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 3% метанолом в дихлорметане с получением *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (4). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 670,48 [M+H]<sup>+</sup>

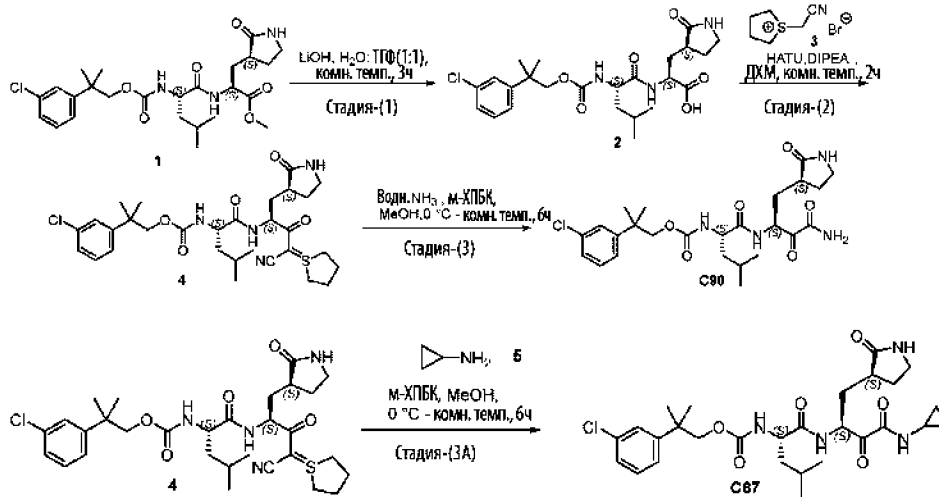
[00925] (3*S*)-3-((2*S*)-2-(((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановая кислота (5)

[00926] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (4) (300 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (5 мл), воде (2 мл) добавляли оксон (826 мг, 1,34 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-3-((2*S*)-2-(((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановой кислоты (5). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 587,37 [M-H]<sup>+</sup>

[00927] *Трет*-бутил-4-((((*S*)-1-(((*S*)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-((пиридин-2-илметил)амино)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилат (соединение С86)

[00928] К перемешиваемому раствору (3*S*)-3-((2*S*)-2-(((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановой кислоты (5) (130 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли NMM (29 мг, 0,28 ммоль), изобутилхлорформиат (36 мг, 0,26 ммоль), а затем пиридин-2-илметанамин (6) (30 мг, 0,26 ммоль) при -40 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (2 X 15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-((((*S*)-1-(((*S*)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-((пиридин-2-илметил)амино)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)окси)-3,4-дигидрохиолин-1(2*H*)-карбоксилата (соединение С86). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 679,3 (M+H)<sup>+</sup>

[00929] Пример 68: Синтез соединений С90 и С87.



[00930] (S)-2-(((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[00931] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-(((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (1) (2 г, 3,9292 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (282 мг, 11,7878 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-(((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=496,69 (M+N)<sup>+</sup>

[00932] 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (4)

[00933] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2) (1,1 г, 2,2222 ммоль), ДХМ (15 мл) одновременно добавляли HATU (380 мг, 3,3333 ммоль), DIPEA (1,22 мл, 6,666 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (3) (915 мг, 4,444 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4

**ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  605,71  $[M+H]^+$

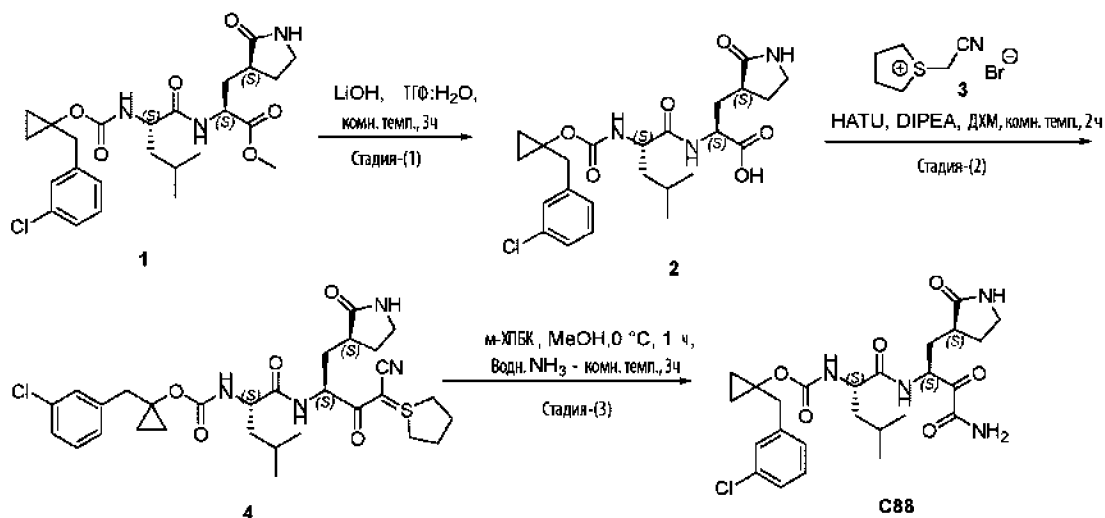
[00934] 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С90)

[00935] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (350 мг, 0,579 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (200 мг, 1,158 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1,5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали ДХМ ( $2 \times 15$  мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С90**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  523,2  $(M+H)^+$

[00936] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С87)

[00937] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**4**) (150 мг, 0,248 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (85 мг, 0,496 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли циклопропанамин (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали ДХМ ( $2 \times 15$  мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С87**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  563,2  $[M+H]^+$

[00938] Пример 69: Синтез соединения С88



[00939] (S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[00940] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (1) (2,6 г, 5,12 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (629 мг, 15,36 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 60 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 494,68 [M+H]<sup>+</sup>

[00941] 1-(3-Хлорбензил)циклопропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат

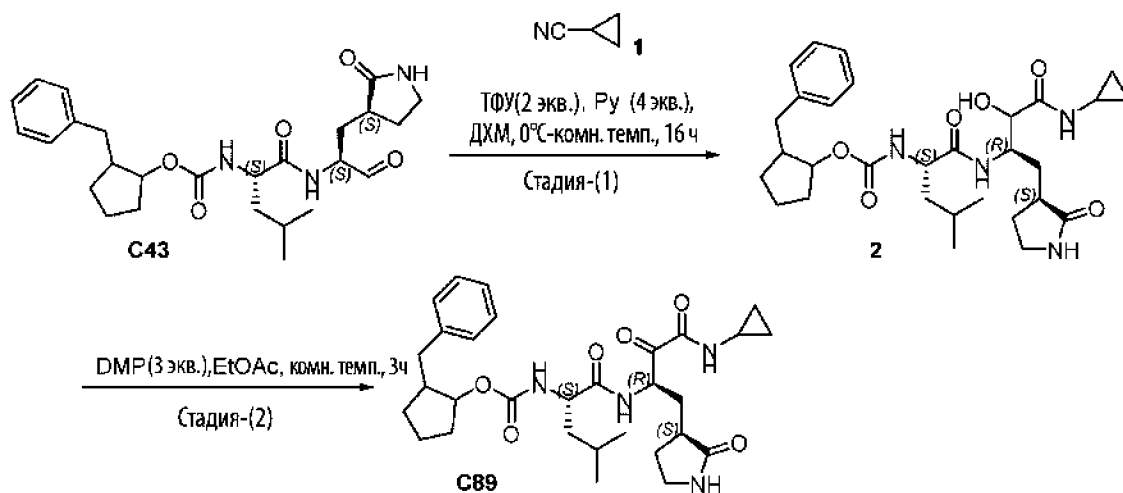
[00942] К перемешиваемому раствору (S)-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2) (1,5 г, 3,04 ммоль), ДХМ (20 мл) одновременно добавляли HATU (1,7 г, 4,56 ммоль), DIPEA (1,3 мл, 9,12 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (3) (940 мг, 4,56 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 1-(3-хлорбензил)циклопропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf:

0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  603,74  $[M+H]^+$

[00943] 1-(3-Хлорбензил)циклопропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С88)

[00944] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорбензил)циклопропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (200 мг, 0,33 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (114 мг, 0,66 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(3-хлорбензил)циклопропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С88**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  521,2  $[M+H]^+$

[00945] Пример 70: Синтез соединения С89



[00946] 2-Бензилциклопентил((2*S*)-1-(((2*R*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**2**)

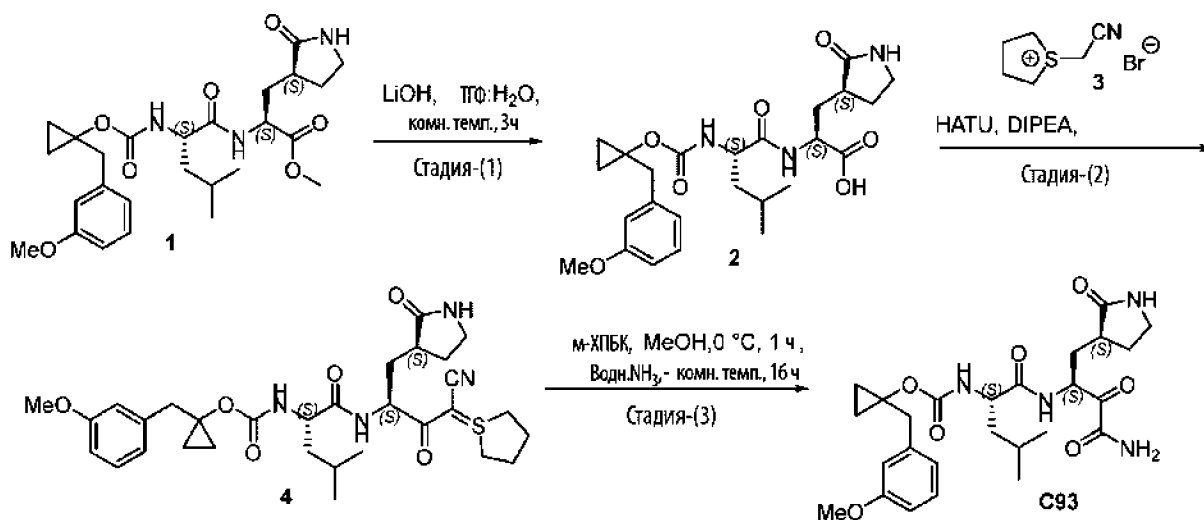
[00947] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентил-((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С43**) (300 мг, 0,636 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли пиридин (0,2 мл, 2,547 ммоль), изоцианоциклопропан (**1**) (51 мг, 0,764 ммоль) при 0 °С, перемешивали в течение 10 минут, добавляли ТФУ (0,09 мл, 1,273 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x

55 мл), объединенные органические слои промывали 1N HCl (3 x 20 мл), соевым раствором (3 x 20 мл), органические слои сушили над безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток представлял собой 2-бензилциклопентил-((2S)-1-(((2R)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**2**). Система ТСХ: 10% метанол/ дихлорметан Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=557,3 [M+H]

[00948] 2-Бензилциклопентил((S)-1-(((R)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С89)

[00949] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентила ((2S)-1-(((2R)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**) (250 мг, 0,449 ммоль) в EtOAc (10 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (571 мг, 1,34 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((R)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С89). Система ТСХ: 10% метанол/ дихлорметан Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 555,3 (M+H)<sup>+</sup>

[00950] Пример 71: Синтез соединения С93



(S)-2-((S)-2-(((1-(3-Метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[00951] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (1,8 г, 3,57 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (15 мл)



добавляли гидроксид лития (440 мг, 10,73 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((S)-2-(((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 490,69 [M+H]<sup>+</sup>

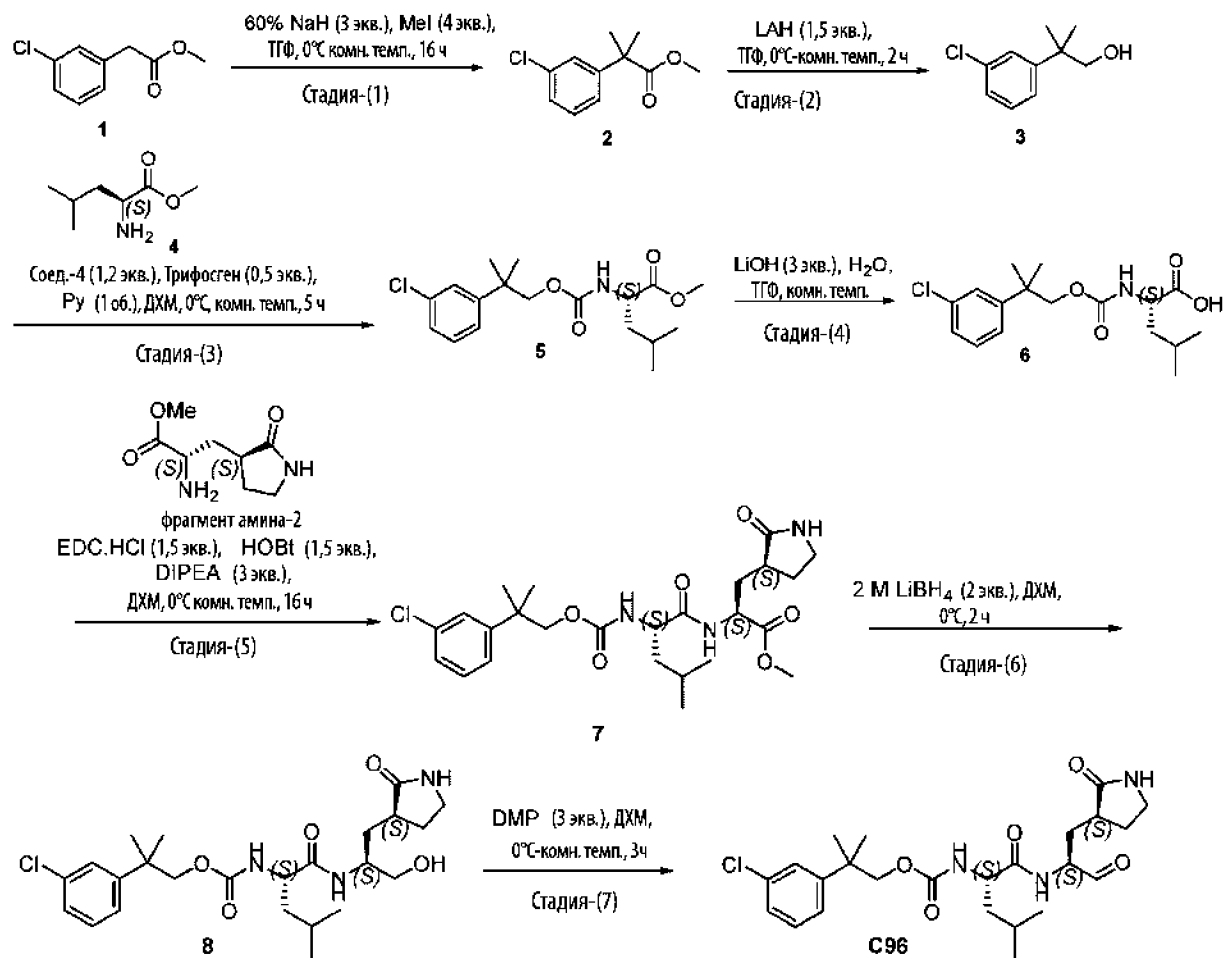
[00952] 1-(3-Метоксибензил)циклопропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**4**)

[00953] К перемешиваемому раствору (S)-2-((S)-2-(((1-(3-метоксибензил)циклопропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (1,5 г, 3,06 ммоль), ДХМ (20 мл) одновременно добавляли NATU (1,7 г, 4,60 ммоль), DIPEA (1,3 мл, 9,20 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромида (**3**) (947 мг, 4,60 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 1-(3-метоксибензил)циклопропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 599,26 [M+H]<sup>+</sup>

[00954] 1-(3-Метоксибензил)циклопропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C93)

[00955] К перемешиваемому раствору 1-(3-метоксибензил)циклопропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (300 мг, 0,50 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (172 мг, 1,00 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2x20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(3-метоксибензил)циклопропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение C93). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 517,2 [M+H]<sup>+</sup>

## [00956] Пример 72: Синтез соединения С96

**Метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноат (2)**

[00957] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-хлорфенил)ацетата (**1**) (10 г, 54,17 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 60% NaH (6,5 г, 162,51 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли MeI (13,5 мл, 216,68 ммоль) при той же температуре и оставляли при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2×100 мл), объединили органический слой и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноата (**2**). Система ТСХ: 10% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=213,31 [M+H]<sup>+</sup>

**[00958] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (3)**

[00959] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноата (6 г, 28,30 ммоль) в ТГФ (80 мл) медленно добавляли 2,4 M ЛАН в ТГФ (11,7 мл, 28,30 ммоль) при -50 °C и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ.

Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2 X 50 мл), объединили органический слой и промывали солевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**3**). Система ТСХ: 30% этилацетата R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=167,4 [M-OH]<sup>+</sup>

[00960] Метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцинат (5)

[00961] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**3**) (2,8 г, 15,16 ммоль), метил-L-лейцината (**4**) (2,64 г, 18,19 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (3 мл, 1 об.), затем трифосген (2,24 г, 7,58 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**5**). Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 356,31 [M+H]<sup>+</sup>

[00962] ((2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцин (6)

[00963] К перемешиваемому раствору метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**5**) (2,3 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (800 мг, 19,43 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, разбавляли и промывали диэтиловым эфиром (20 мл), водн. слой подкисляли водн. раствором 1N HCl до pH ~ 4 и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L- лейцина (**6**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 342,34 [M+H]<sup>+</sup>

[00964] Метил-(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (7)

[00965] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцина(**6**) (10 г, 29,32 ммоль) в ДМФА (100 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (8,401 г, 43,98 г. ммоль), HOBT (5,76 г, 43,98 ммоль), DIPEA (15,2 мл, 87,9 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (6,545 г, 35,19 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с

получением метил-(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 510,55 [M+H]<sup>+</sup>

[00966] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (8)

[00967] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7) (3 г, 5,893 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (8,8 мл, 17,681 ммоль) при 0 °С. и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением смеси соед.- 8 (2,8 г, 5,81 ммоль, выход 98%). Смесь очищали СФХ с получением

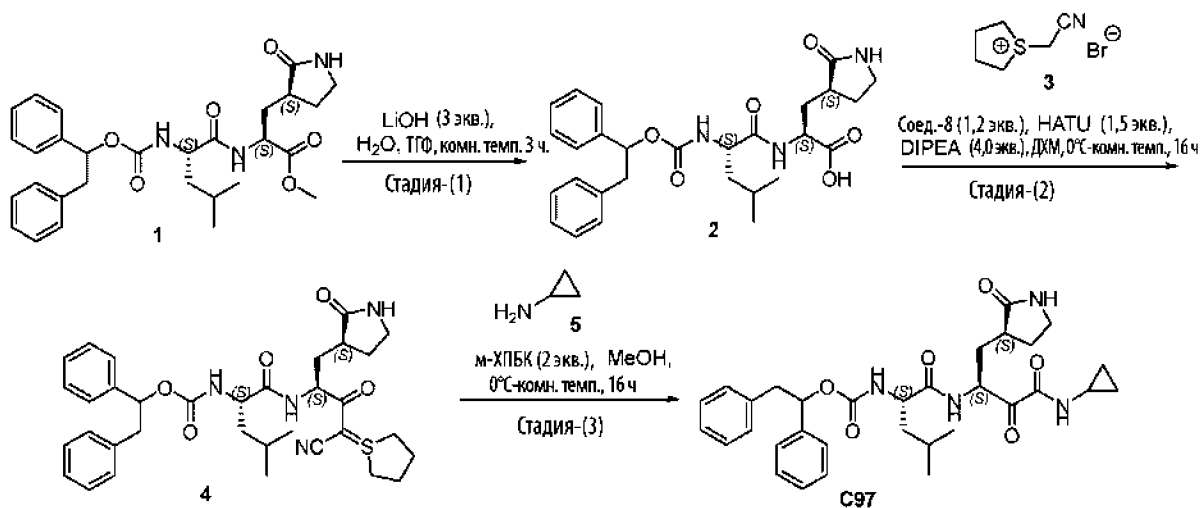
2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (8).

Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 482,50 [M+H]<sup>+</sup>

[00968] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С96)

[00969] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (8) (1 г, 2,079 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,644 г, 6,237 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×15 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на силикагеле с нормальной фазой. Продукт элюировали 10% MeOH/ДХМ с получением в виде 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С96). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 480,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00970] Пример 73: Синтез соединения С97



[00971] (2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[00972] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (1) (2 г, 3,824 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (275 мг, 11,472 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2). Система ТСХ: 15% MeOH в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 510,67 [M+H]<sup>+</sup>

[00973] 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (4)

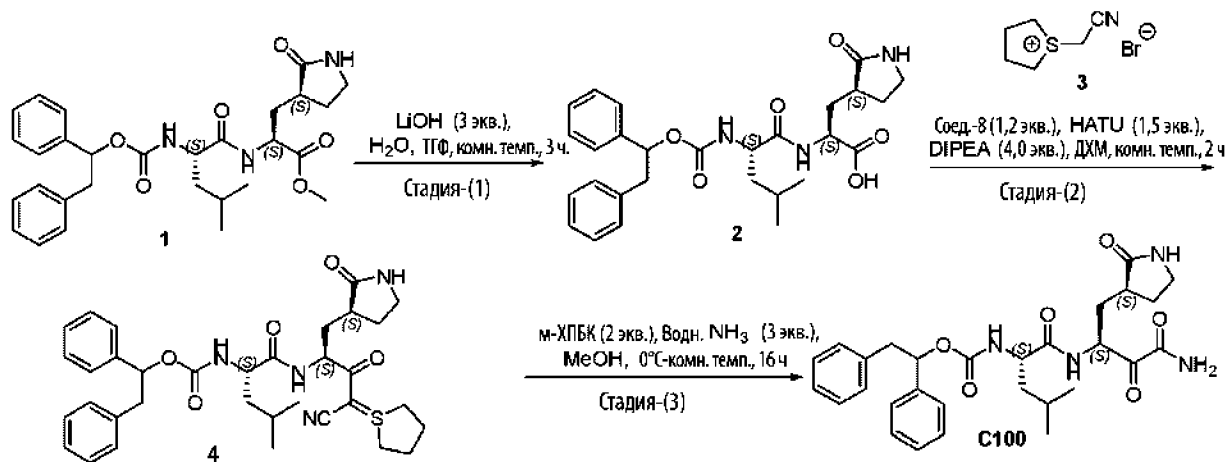
[00974] К перемешиваемому раствору (2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2) (1,5 г, 2,946 ммоль) ДХМ (15 мл) с одновременно добавлением NATU (1,6 г, 4,420 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 8,840 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромида (3) (728 мг, 3,536 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z

619,51 [M+H]<sup>+</sup>

[00975] 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С97)

[00976] К перемешиваемому раствору 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (400 мг, 0,647 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (278 мг, 0,618 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, и добавляли циклопропанамин (2 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С97). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 577,2 [M+H]<sup>+</sup>

[00977] Пример 74: Синтез соединения С100



[00978] (2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[00979] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (2 г, 3,824 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (275 мг, 11,472 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 15% MeOH в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z

510,67 [M+H]<sup>+</sup>

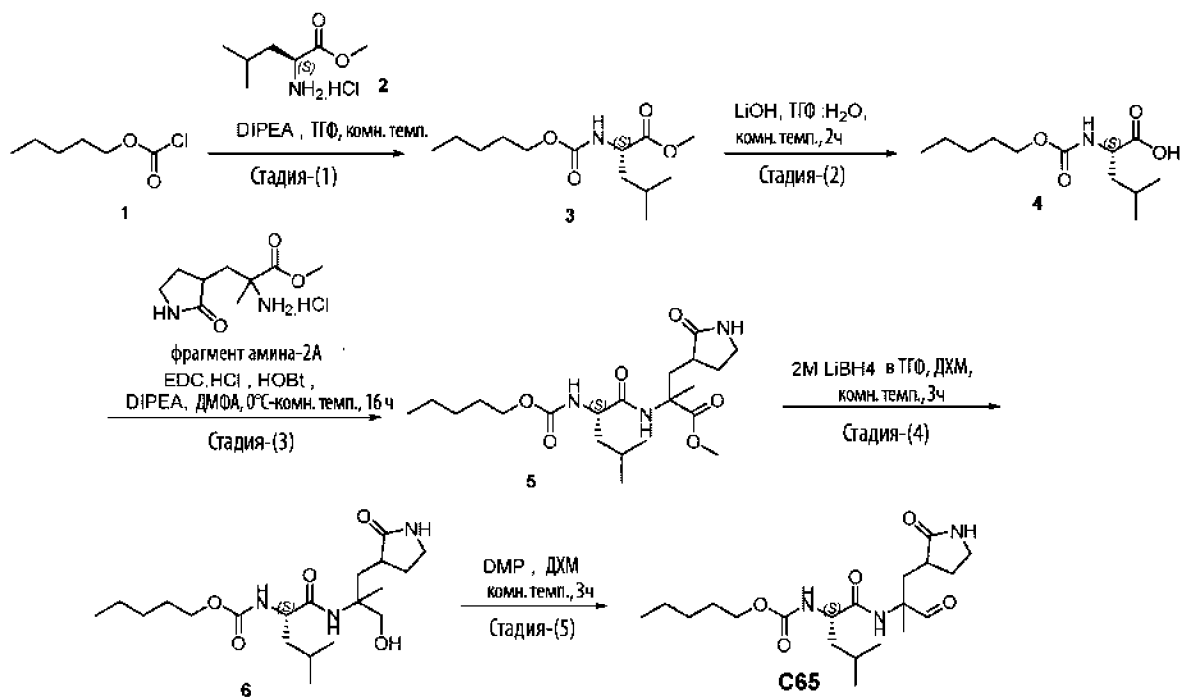
[00980] 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (4)

[00981] К перемешиваемому раствору (2S)-2-((2S)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2) (1,5 г, 2,946 ммоль) ДХМ (15 мл) с одновременно добавлением НАТУ (1,6 г, 4,420 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 8,840 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромида (3) (728 мг, 3,536 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 619,51 [M+H]<sup>+</sup>

[00982] 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С100)

[00983] К перемешиваемому раствору 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (4) (400 мг, 0,647 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (278 мг, 1,618 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, и добавляли водн. раствор аммиака (1,5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-дифенилэтил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С100). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 537,2 [M+H]<sup>+</sup>

[00984] Пример 75: Синтез соединения С65



### Метил-((пентилокси)карбонил)-*L*-лейцинат (3)

[00985] К перемешиваемому раствору пентилкарбонохлоридата (1) (3,7 г, 24,56 ммоль), гидрохлорида метил-*L*-лейцината (3 г, 20,68 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли DIPEA (10,4 мл, 62,06 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением метил-((пентилокси)карбонил)-*L*-лейцината (3). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире **R<sub>f</sub>**: 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  201,39 [M+H]<sup>+</sup>

### [00986] ((Пентилокси)карбонил)-*L*-лейцин (4)

[00987] К перемешиваемому раствору метил-((пентилокси)карбонил)-*L*-лейцината (3) (2,5 г, ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (717 мг, 29,90 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (((2-метил-1-фенилпропан-2-ил)окси)карбонил)-*L*-лейцина (4). Система ТСХ: 100% EtOAc **R<sub>f</sub>**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  330,50 [M+Na]<sup>+</sup>

### [00988]

Метил-2-метил-2-((*S*)-4-метил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (5)

[00989] К перемешиваемому раствору ((пентилокси)карбонил)-*L*-лейцина (4) (400 мг, 1,632 ммоль) ДМФА (5 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (467 мг, 2,44 ммоль), HOBT (330 мг, 2,44 ммоль), DIPEA (0,87 мл, 4,89 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-2-



метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2А**) (391 мг, 1,95 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанола в дихлорметане с получением метил-2-метил-2-((S)-4-метил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=524,7 [M+H]<sup>+</sup>

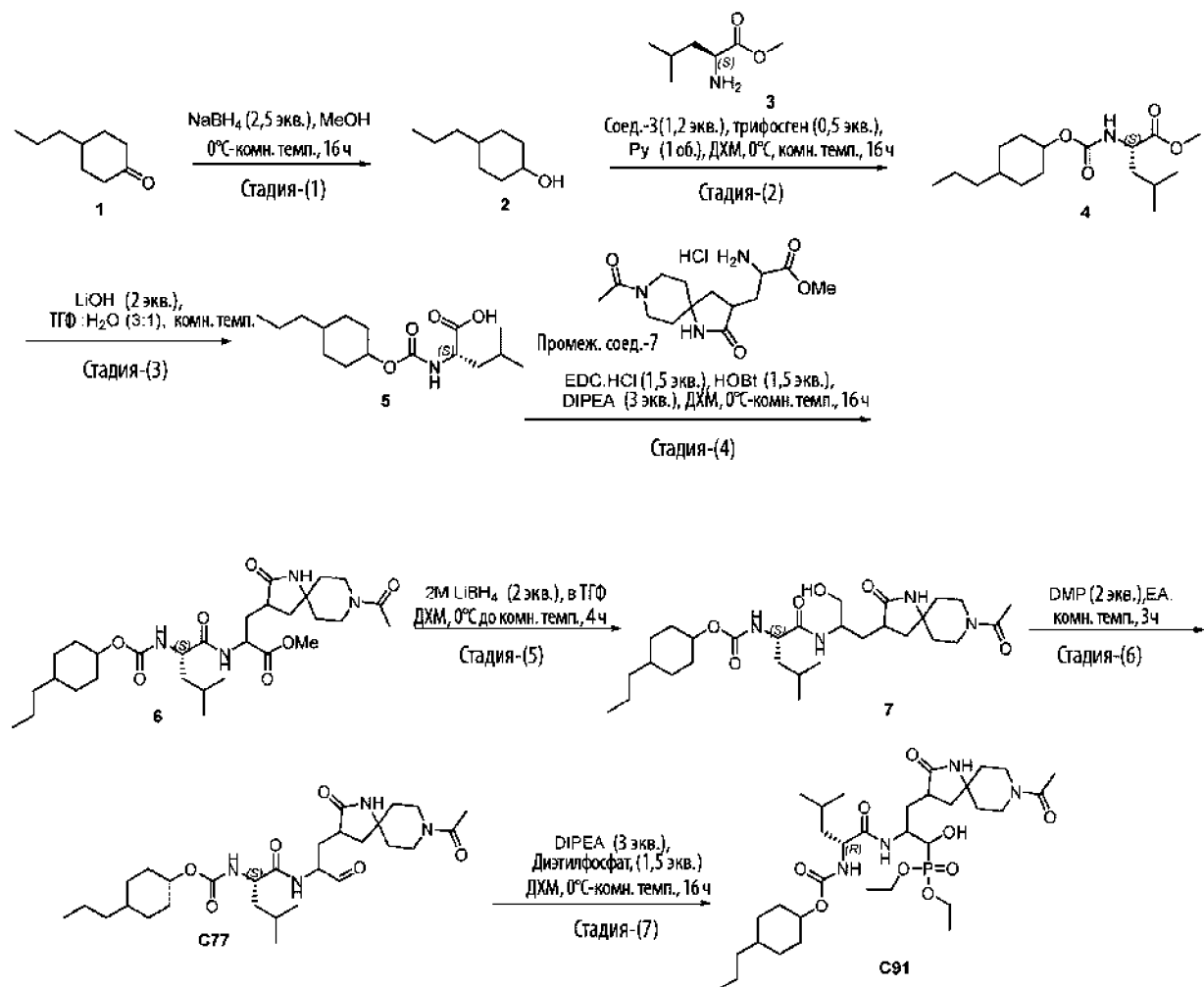
[00990] Пентил-((2S)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**6**)

[00991] К перемешиваемому раствору метил-2-метил-2-((S)-4-метил-2-(((пентилокси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (400 мг, 0,93 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,9 мл, 1,86 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением пентил-((2S)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=400,20 [M+H]<sup>+</sup>

[00992] Пентил-((2S)-4-метил-1-((2-метил-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С65)

[00993] К перемешиваемому раствору пентил-((2S)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**6**) (200 мг, 0,50 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (630 мг, 1,48 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением пентил-((2S)-4-метил-1-((2-метил-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С65**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 398,2 (M+H)<sup>+</sup>

[00994] Пример 76: Синтез соединений С77 и С91.



[00995] 4-пропилциклогексан-1-ол (2)

[00996] К перемешиваемому раствору 4-пропилциклогексан-1-она (1) (500 мг, 3,57 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли боргидрид натрия (337 мг, 8,92 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), и объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 4-пропилциклогексан-1-ола (2). Система ТСХ: 30% этилацетат/петролейный эфир R<sub>f</sub> 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 124,87 [M-OH]<sup>+</sup>

[00997] Метил-(((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)-L-лейцинат (4)

[00998] К перемешиваемому раствору 4-пропилциклогексан-1-ола (2) (200 мг, 1,418 ммоль), метил-L-лейцината (3) (308 мг, 2,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли пиридин (0,2 мл, 1 об.), затем трифосген (209 мг, 0,7 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(((4-

пропилциклогексил)окси)карбонил)-L-лейцината (4). Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  314,51  $[M+H]^+$

[00999] (((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)-L-лейцин (5)

[001000] К перемешиваемому раствору метил-(((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)-L-лейцината (4) (500 мг, 1,597 ммоль) в ТГФ (3 мл), воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (115 мг, 4,8 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)-L-лейцина (5). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  300,4  $(M+H)^+$

[001001] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-4-метил-2-(((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)пропаноат (6)

[001002] К перемешиваемому раствору (((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)-L-лейцина (5) (700 мг, 2,34 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC·HCl (670 мг, 3,51 л. ммоль), HOBT (473 мг, 3,51 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 7,02 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (промеж. соедин.-7) (974 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 60% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-4-метил-2-(((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)пропаноата (6). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,65 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=575,91$   $(M+H)^+$

[001003] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-4-метил-2-(((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)пропаноат (7)

[001004] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-4-метил-2-(((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)пропаноата (6) (350 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,63 мл, 1,27 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-4-метил-2-(((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)пропаноата (7). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=551,4$   $(M+H)^+$

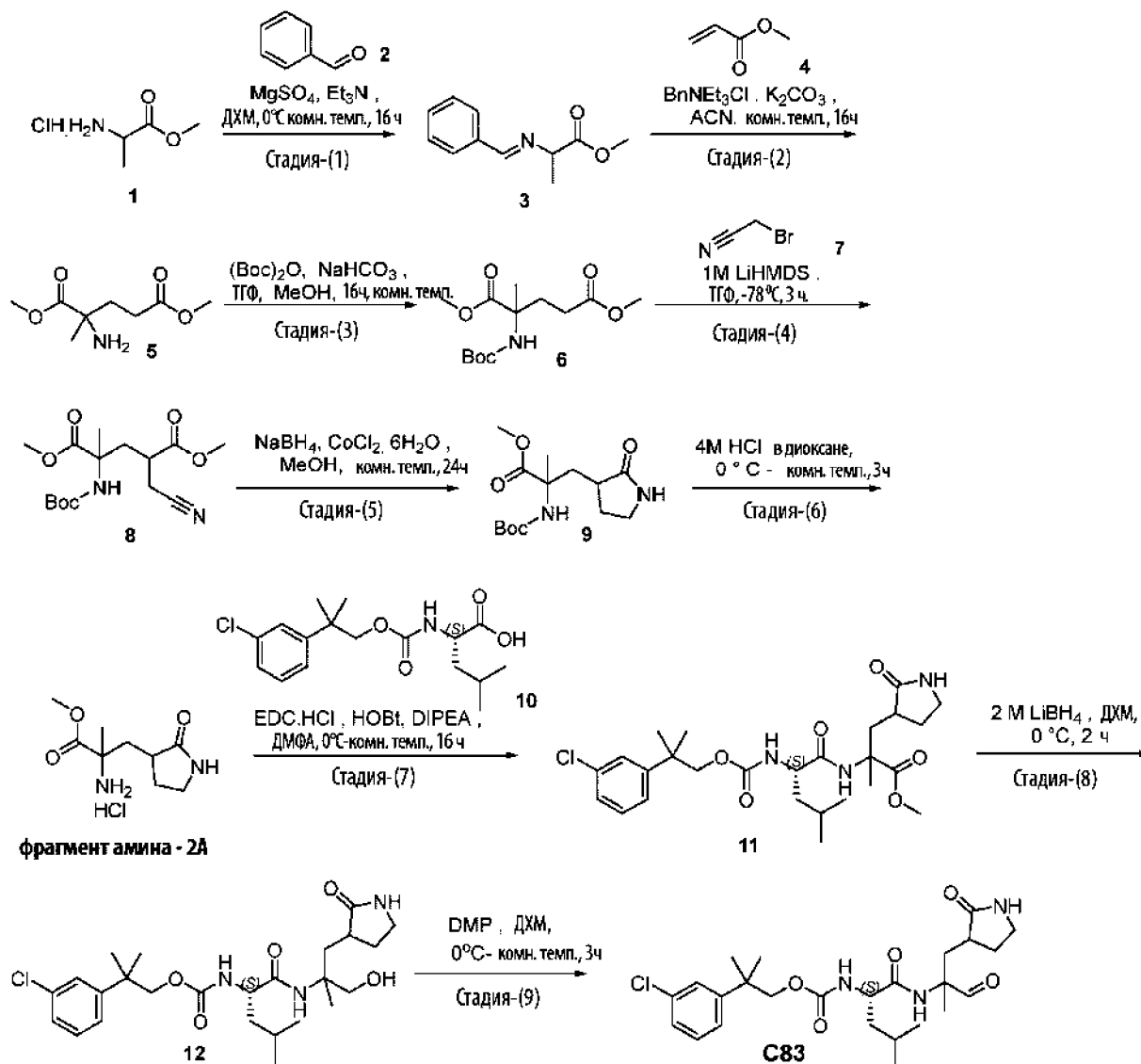
[001005] 4-Пропилциклогексил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С77)

[001006] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-4-метил-2-(((4-пропилциклогексил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)пропаноата (7) (290 мг, 0,52 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (670 мг, 1,58 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-пропилциклогексил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С77**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=549,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001007] 4-Пропилциклогексил-((2R)-1-((3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-1-(диэтоксифосфорил)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С91)

[001008] К перемешиваемому раствору 4-пропилциклогексил-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С77**) (450 мг, 0,821 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,34 мл, 2,46 ммоль) и диэтилфосфит (0,42 мл, 2,46 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого диэтил-(3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазапиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1-гидроксипропил)фосфоната (**соединение С91**). Система ТСХ: 100% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,25 ЖХМС (ИЭР): m/z 687,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001009] Пример 77: Синтез соединения С83



### Метил(*E*)-2-(бензилиденамино)пропаноат (**3**)

[001010] К перемешиваемому раствору гидрохлорида метилаланината (**1**) (15 г, 108,30 ммоль), бенальдегида (11,4 г, 108,30 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли триэтиламин (18,2 мл, 129,96 ммоль), а затем сульфат магния (9,1 г, 75,81 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (50 мл). Фильтрат промывали водой ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного метил(*E*)-2-(бензилиденамино)пропаноата (**3**), который использовали на следующей стадии. Система ТСХ: 10% этилацетата в петролейном эфире **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=192,38 [M+H]^+$

[001011] Диметил 2-амино-2-метилпентандиоат (**5**)

[001012] К перемешиваемому раствору неочищенного метил(*E*)-2-(бензилиденамино)пропаноата (**3**) (15 г, 78,53 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат калия (32,5 г, 235,60 ммоль), хлорид бензилтриэтиламмония (3,5 г, 15,70 ммоль)

при 0 °С, затем одновременно добавляли метилакрилат (10 г, 117,80 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединили органический слой и промывали солевым раствором (2×60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 80% этилацетатом в петролейном эфире с получением диметил-2-амино-2-метилпентандиоата (**5**). Система ТСХ: 80% этилацетата R<sub>f</sub>: 0,2

[001013] Диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпентандиоат (**5**)

[001014] К перемешиваемому раствору диметил-2-амино-2-метилпентандиоата (**5**) (7,5 г, 39,68 ммоль) в метаноле (75 мл), ТГФ (75 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (6,6 г, 78,57 ммоль), затем добавляли вос-ангидрид (12,9 мл, 59,52 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире с получением диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпентандиоата (**6**). Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 312,27 [M+Na]<sup>+</sup>

[001015] Диметил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(цианометил)-2-метилпентандиоат (**6**)

[001016] К перемешиваемому раствору диметил-2-((*трет* -бутоксикарбонил)амино)-2-метилпентандиоата (**5**) (7,5 г, 25,95 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли 1M LiHMDS в ТГФ (57 мл, 29,95 ммоль) при -78°С и перемешивали в течение 1 ч, затем по каплям добавляли бромацетонитрил (2,16 г, 31,14 ммоль) и перемешивание продолжали еще 3 ч при той же температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл) и уксусной кислотой (5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного диметил-2-((*трет* -бутоксикарбонил)амино)-4-(цианометил)-2-метилпентандиоата (**8**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5

[001017] Метил-2-((*трет* -бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[001018] Раствор СОСl<sub>2</sub>·6Н<sub>2</sub>О (10,3 г, 45,73 ммоль) и диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(цианометил)-2-метилпентандиоата (**8**) (7,3 г, 22,25 ммоль) в MeOH (70 мл) энергично перемешивали и охлаждали до 0 °С, добавляя порциями NaBH<sub>4</sub> (3,3 г, 86,84 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола и гасили 1N раствором HCl (50 мл), затем

образовавшиеся твердые вещества фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Два слоя разделяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Данный остаток очищали колоночной хроматографией с получением метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ  $R_f$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=301,10$  [M+H]<sup>+</sup>

[001019] Метил-2-амино-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (фрагмент амина-2А)

[001020] Раствор 4М HCl в диоксане (5 мл) добавляли к раствору метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**) (0,5 г, 1,66 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем концентрировали с получением неочищенного метил-2-амино-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата. Соль HCl (**фрагмент амина-2А**), которую использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ  $R_f$ : 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=201,39$  [M+H]<sup>+</sup>

[001021] Метил-2-((*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**11**)

[001022] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцина (**10**) (600 мг, 1,910 ммоль) ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (547 мг, 2,82 ммоль), HOBT (386 мг, 2,85 ммоль), DIPEA (1 мл, 5,73 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2А**) (458 мг, 2,29 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**11**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=524,7$  [M+H]<sup>+</sup>

[001023] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((2*S*)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**12**)

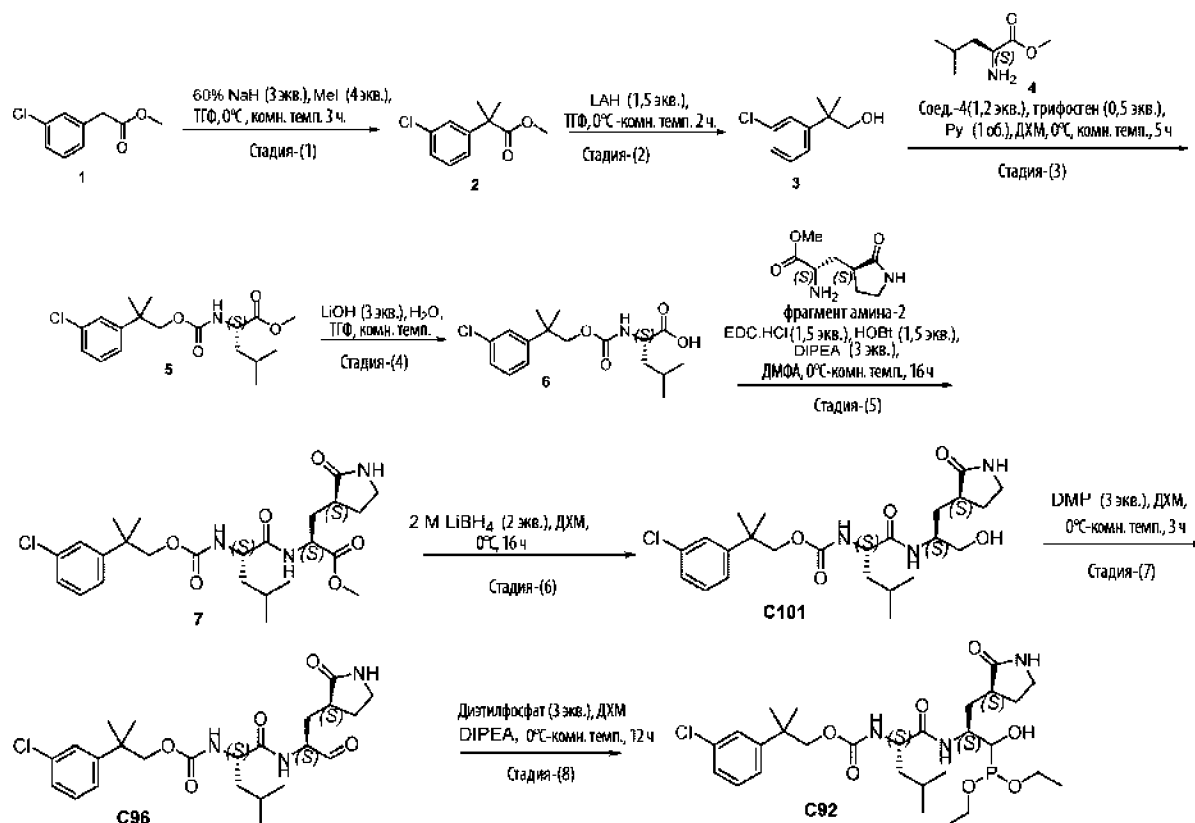
[001024] К перемешиваемому раствору метил-2-((*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**11**) (550 мг, 1,049 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1 мл, 2,09 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2*S*)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**12**). Система ТСХ: 10%

метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=496,7 [M+H]^+$

[001025] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((2*S*)-4-метил-1-((2-метил-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С83)

[001026] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2*S*)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил))амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**12**) (160 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли периодинан Десса-Мартина (411 мг, 0,96 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2*S*)-4-метил-1-((2-метил-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С83**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  494,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001027] Пример 78: Синтез соединений С101 и С92.



### Метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноат (2)

[001028] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-хлорфенил)ацетата (**1**) (10 г, 54,17 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 60% NaH (6,5 г, 162,51 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли MeI (13,5 мл, 216,68 ммоль) при той же температуре и оставляли при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2×100 мл), объединили органический слой и промывали солевым



раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноата (**2**). Система ТСХ: 10% этилацетата в петролейном эфире **R<sub>f</sub>**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=213,31 [M+H]^+$

[001029] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (3)

[001030] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаноата (6 г, 28,30 ммоль) в ТГФ (80 мл) медленно добавляли 2,4 М ЛАН в ТГФ (11,7 мл, 28,30 ммоль) при -50 °С и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2 X 50 мл), объединили органический слой и промывали солевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**3**). Система ТСХ: 30% этилацетата ЖХМС (ИЭР):  $m/z=167,4 [M-OH]^+$

[001031] Метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцинат (5)

[001032] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**3**) (2,8 г, 15,16 ммоль), метил-L-лейцината (**4**) (2,64 г, 18,19 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (3 мл, 1 об.), затем трифосген (2,24 г, 7,58 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**5**). Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире **R<sub>f</sub>**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z 356,31 [M+H]^+$

[001033] ((2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцин (6)

[001034] К перемешиваемому раствору метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**5**) (2,3 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (800 мг, 19,43 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, разбавляли и промывали диэтиловым эфиром (20 мл), водн. слой подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 4 и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L- лейцина (**6**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ **R<sub>f</sub>**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=342,34 [M+H]^+$

[001035] Метил-(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин- 3-ил)пропаноат (7)

[001036] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцина(6) (10 г, 29,32 ммоль) в ДМФА (100 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (8,401 г, 43,98 г. ммоль), HOBT (5,76 г, 43,98 ммоль), DIPEA (15,2 мл, 87,9 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (6,545 г, 35,19 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением метил-(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 510,55 [M+H]<sup>+</sup>

[001037] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C101)

[001038] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)нкарбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**7**) (2×7 г, 13,75 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (20 мл, 41,25 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением смеси соедин.-**8** (10 г, 20,75 ммоль, выход 75,58%). Смесь очищали СФХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение C101**). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,2

[001039] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C96)

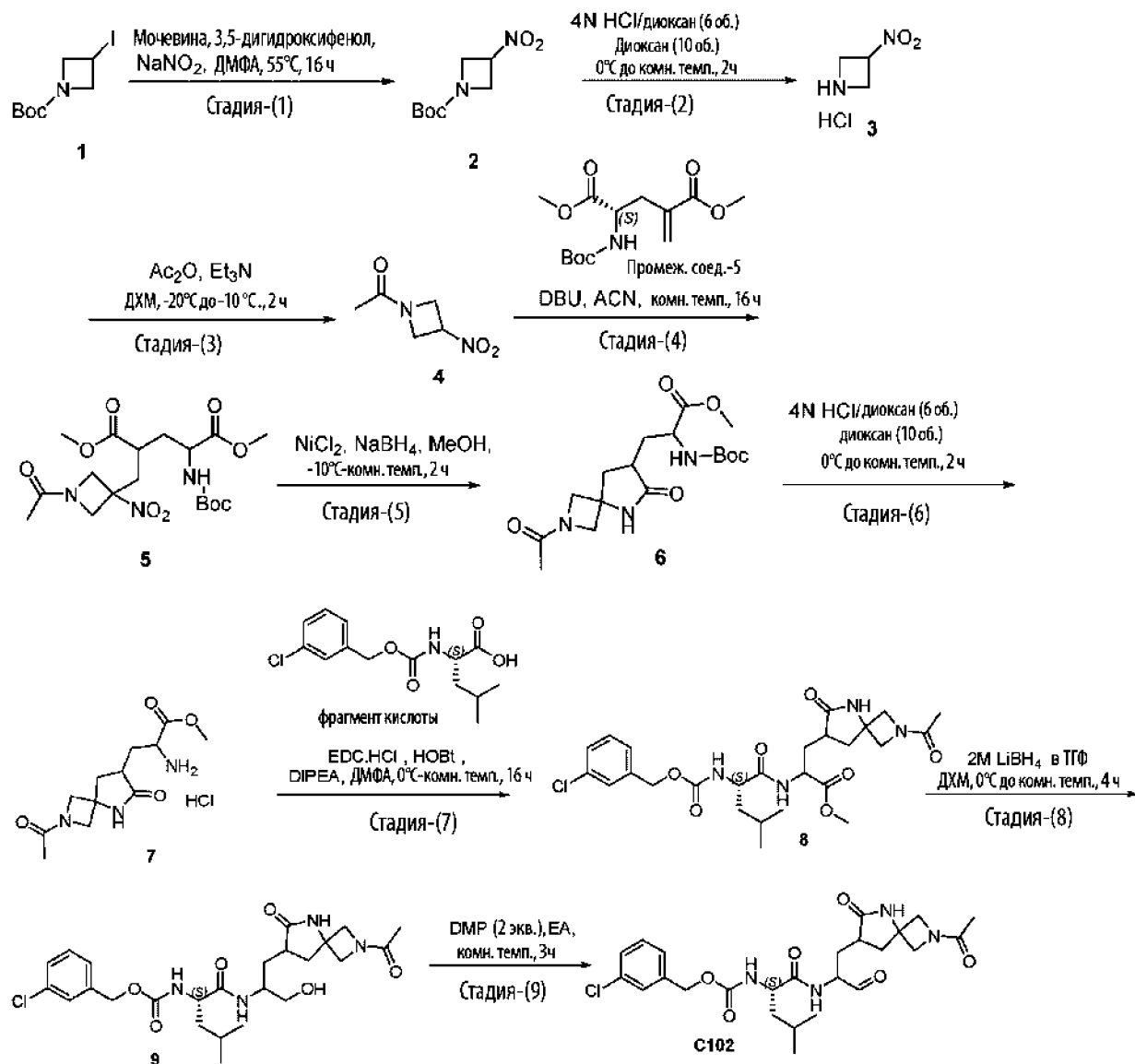
[001040] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропан-2-ил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**) (1 г, 2,079 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,644 г, 6,237 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×15 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на силикагеле с нормальной фазой. Продукт элюировали 10% MeOH/ДХМ с получением в виде 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C96**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf:

0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  480,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001041] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфанил)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С92)

[001042] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С96**) в ДХМ (5 мл) одновременно добавляли диэтилфосфат (138 мг, 1,002 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,002 ммоль) и при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (3×20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-(((2S)-1-(диэтоксифосфанил)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С92**). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  618,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001043] Пример 79: Синтез соединения С102



[001044] Трет-бутил-3-нитроазетидин-1-карбоксилат (2)

[001045] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилата (1) (20 г, 70,671 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли флороглуцин (10,225 г, 148,409 ммоль), а затем нитрит натрия (9,79 г, 77,738 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 45 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (250 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 100 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением трет-бутил-3-нитроазетидин-1-карбоксилата (2). Система ТСХ: 50% EtOAc/петролейный эфир  $R_f$ : 0,45

[001046] гидрохлорид 3-нитроазетидина (3)

[001047] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-нитроазетидин-1-карбоксилата (2) (3,5 г, 17,326 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За ходом реакции следили

с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 часа реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением гидрохлорида 3-нитроазетидина (**3**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 102,80 [M+H]<sup>+</sup>

[001048] 1-(3-нитроазетидин-1-ил)этан-1-он (**4**)

[001049] К перемешиваемому раствору гидрохлорида 3-нитроазетидина (**3**) (3,3 г, 23,913 ммоль) в ДХМ (20 мл) одновременно добавляли уксусный ангидрид (2,2 мл, 23,913 ммоль) и триэтиламин (2,7 мл, 35,869 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (2×20 мл), органические слои промывали водой (2×10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 1-(3-нитроазетидин-1-ил)этан-1-она. **Система ТСХ:** 30% EtOAc в петролейном эфире **R<sub>f</sub>:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 144,78 [M+H]<sup>+</sup>

[001050] Диметил-2-((1-ацетил-3-нитроазетидин-3-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоат (**5**)

[001051] К перемешиваемому раствору 1-(3-нитроазетидин-1-ил)этан-1-она (**4**) (1,5 г, 10,416 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли диметил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоат промеж. соед.-5 диметил-2-((1-ацетил-3-нитроазетидин-3-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоат (**5**) (3,3 г, 11,458 ммоль) и DBU (1,9 мл, 12,499 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением диметил-2-((1-ацетил-4-нитропиперидин-4-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоата (**5**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,35 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 454,36 (M+Na+H)<sup>+</sup>

[001052] Метил-3-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (**6**)

[001053] К перемешиваемому раствору диметил-2-((1-ацетил-3-нитроазетидин-3-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоата (**5**) (5,2 г, 12,06 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли хлорид никеля (1,7 г, 13,27 ммоль), затем борогидрид натрия (2,29 г, 60,3 ммоль) при -10°С и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 150 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 30 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-3-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (**6**). **Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 370,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001054] Метил-3-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-

аминопропаноат (7)

[001055] К перемешиваемому раствору метил-3-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (6) (2 г, 5,42 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 1,4-диоксан·HCl (12 мл) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с н-пентаном с получением метил-3-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-аминопропаноата (7). Система ТСХ: 15% MeOH /ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 270,21 (M+H)<sup>+</sup>

[001056] Метил-3-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноат (8)

[001057] К перемешиваемому раствору (((3-хлорбензил)окси)карбонил)-L-лейцина (1 г, 3,34 ммоль) в ДМФА (12 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC·HCl (0,7 г, 3,67 ммоль), НОВТ (0,49 г, 3,67 ммоль), DIPEA (1,8 мл, 10,02 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (8) (1 г, 3,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (60 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-3-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (8). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 551,41 (M+H)<sup>+</sup>

[001058] 3-Хлорбензил-((2S)-1-(((1-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (9)

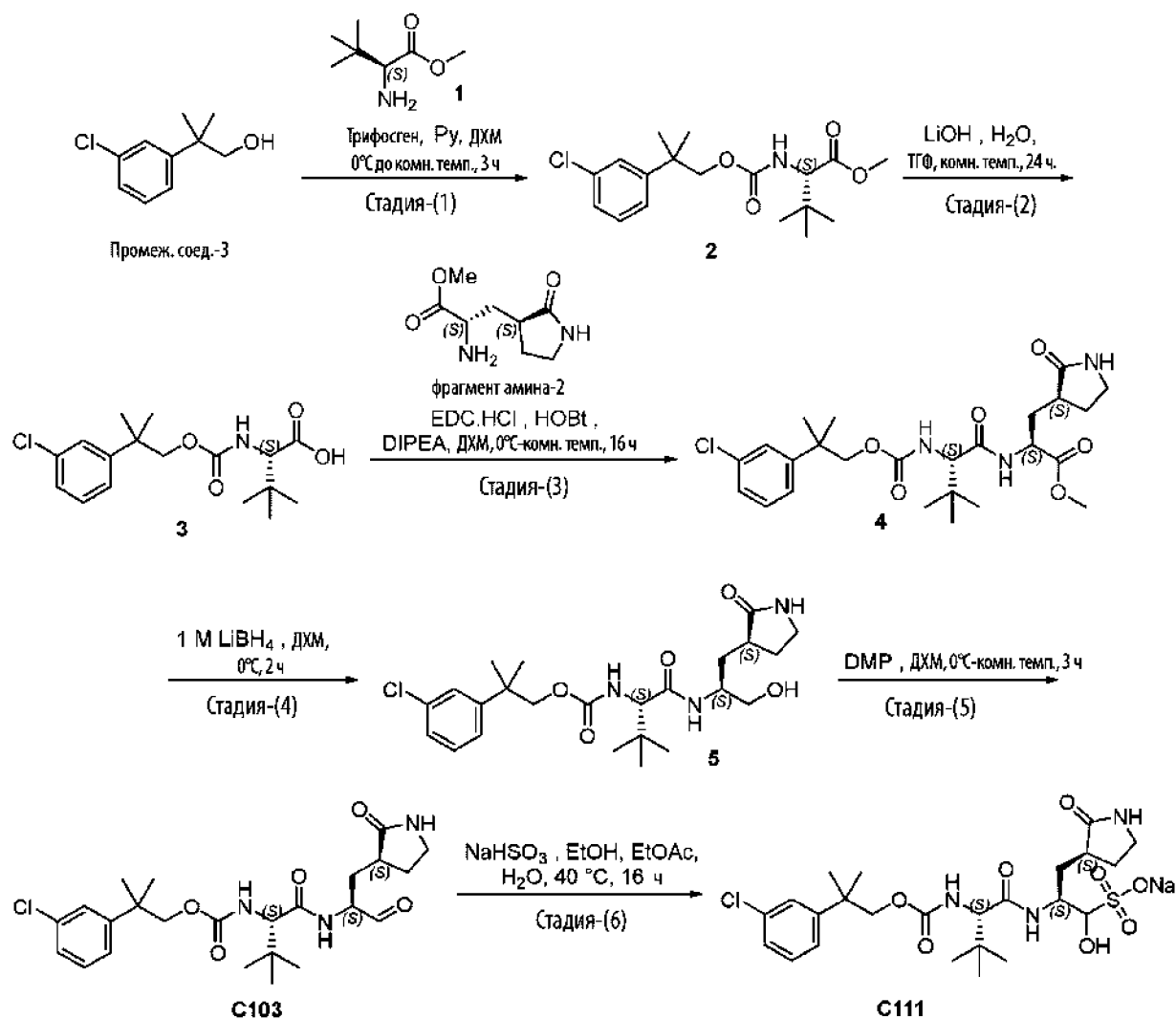
[001059] К перемешиваемому раствору метил-3-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)пропаноата (9) (600 мг, 0,94 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,9 мл, 1,89 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-(((1-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (9). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=523,57 (M+H)<sup>+</sup>

[001060] 3-Хлорбензил-((2S)-1-(((1-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C102)

[001061] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-(((1-(2-ацетил-6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (9) (100 мг, 0,19 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-

Мартина (478 мг, 0,76 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((1-(2-ацетил-6-оксо-2,5-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С102). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  521,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001062] Пример 80: Синтез соединений С103 и С111.



Метил(*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутаноат (2)

[001063] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (промеж. соед.-3) (3,0 г, 16 ммоль), метил(*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноата (2,8 г, 19,0 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (9 мл, 3 об.), а затем трифосген (2,36 г, 8,0 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции

следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили 2N HCl (30 мл), экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил(*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3, 3-диметилбутаноата (**2**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  356,43 [M+H]<sup>+</sup>

[001064] (*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутановая кислота (**3**)

[001065] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутаноатената (**2**) (4,1 г, 11,54 ммоль) в ТГФ (20 мл), воды (20 мл) добавляли гидроксид лития (2,7 г, 115,54 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствор HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (**3**). Система ТСХ: 100% EtOAc **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  342,41 [M+H]<sup>+</sup>

[001066] Метил(*S*)-2-((*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**4**)

[001067] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (**3**) (2 г, 5,86 ммоль) в ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,6 г, 8,79 ммоль), НОВt (1,1 г, 8,79 ммоль), DIPEA (2,5 мл, 17,52 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,3 г, 7,03 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением метил(*S*)-2-((*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  510,57 [M+H]<sup>+</sup>

[001068] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**5**)

[001069] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**4**) (500 мг, 0,98 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiNH<sub>4</sub> в ТГФ (1 мл, 1,96 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом



реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 482,58 (M+H)<sup>+</sup>

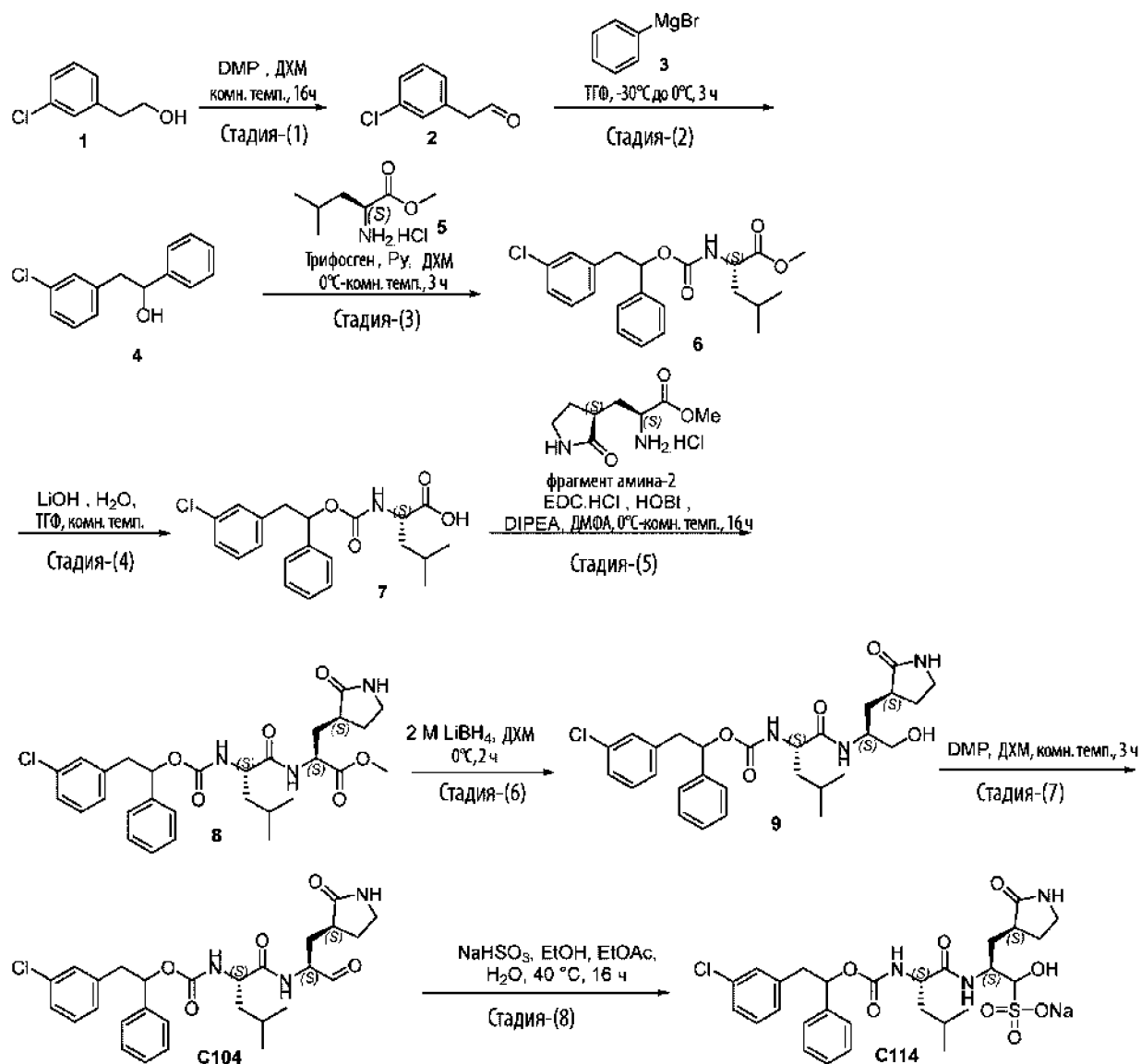
[001070] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил((S)-3,3-диметил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамат (соединение С103)

[001071] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (**5**) (200 мг, 0,41 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли периодинан Десса-Мартина (528 мг, 1,24 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 15 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-3,3-диметил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамата (**соединение С103**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,45 ЖХМС (ИЭР): m/z 480,20 (M+H)<sup>+</sup>

[001072] (2S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат натрия (соединение С111)

[001073] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-3,3-диметил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамата (**соединение С103**) (100 мг, 0,20 ммоль) в этаноле (2 мл), EtOAc (1 мл), воде (1 мл) добавляли NaHSO<sub>3</sub> (43 мг, 0,41 ммоль) при комн. темп. и нагревали до 50°С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали до комна. темп. и фильтровали через слой целита, затем промывали этанолом (5 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром, EtOAc 3 раза с получением (2S)-2-((S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната натрия (**соединение С111**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 560,1 [M-Na]<sup>-</sup>

[001074] Пример 81: Синтез соединений С104 и С114.



## 2-(3-Хлорфенил)ацетальдегид (2)

[001075] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)этан-1-ола (**1**) (20 г, 128,20 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (16,3 г, 384,61 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (80 мл). Фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 X 150 мл), насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 X 150 мл), затем соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2-(3-хлорфенил)ацетальдегида (**2**). Система ТСХ: 1 0% этилацетата в гексане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  156,18  $[\text{M}+1]^+$

[001076] 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтан-1-ол (4)

[001077] К перемешиваемому раствору фенилмагнибромид (**3**) (155 мл, 155,84 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) добавляли 2-(3-хлорфенил)ацетальдегид (12 г, 77,92 ммоль) при  $-30^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили

с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой объединяли и промывали водой (2 X 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтан-1-ола (**4**).

**Система ТСХ:** 10% этилацетата в гексане **Rf:** 0,7 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 215,18 [M-OH]<sup>+</sup>

[001078] Метил-((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцинат (**6**)

[001079] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтан-1-ола (**4**) (4 г, 17,23 ммоль), гидрохлорида метил-L-лейцина (**5**) (3,7 г, 25,85 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (12 мл, 3 об.), а затем трифосген (2,5 г, 8,61 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N HCl (50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцина (**6**). **Система ТСХ:** 10% этилацетата в гексане **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=426,43 [M+Na]<sup>+</sup>

[001080] ((2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцин (**7**)

[001081] К перемешиваемому раствору метил-((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцина (**6**) (2,2 г, 5,45 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (671 мг, 16,37 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцина (**7**). **Система ТСХ:** 100% EtOAc **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 412,41 [M+Na]<sup>+</sup>

[001082] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**8**)

[001083] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцина (**7**) (1,7 г, 4,36 ммоль) ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,2 г, 6,55 ммоль), HOBT (0,88 г, 6,55 ммоль), DIPEA (1,8 мл, 13,10 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (0,97 г, 5,24 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали соевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-

3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  558,57 [M+H]<sup>+</sup>

[001084] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**9**)

[001085] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**8**) (800 мг, 1,43 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (1,4 мл, 2,87 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-1-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (**9**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  530,60 [M+H]<sup>+</sup>

[001086] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С104)

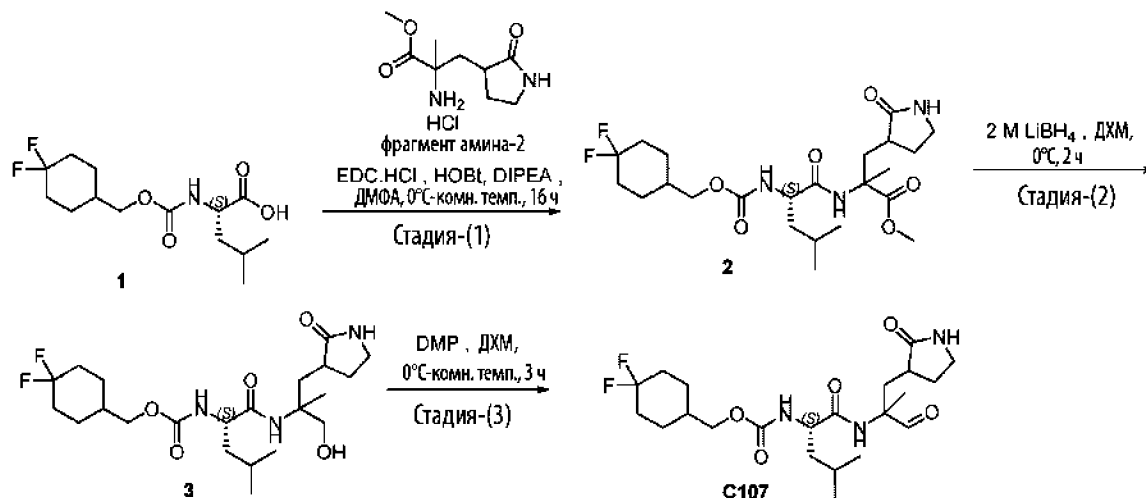
[001087] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**9**) (250 мг, 0,47 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (600 мг, 1,41 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С104). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =528,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001088] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат натрия (соединение С114)

[001089] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3,3-диметил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамата (соединение С104) (100 мг, 0,18 ммоль) в этаноле (0,5 мл), EtOAc (1 мл), воде (0,5 мл) добавляли NaHSO<sub>3</sub> (39 мг, 0,37 ммоль) при комн. темп. и нагревали до 50 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через слой целита, затем промывали этанолом (5 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Этот остаток растирали с диэтиловым эфиром, EtOAc 3 раза с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната

натрия (**соединение С114**). Система ТСХ:15% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 608,2 [M-Na]<sup>-</sup>

[001090] Пример 82: Синтез соединения С107



Метил-2-((*S*)-2-((((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (2)

[001091] К перемешиваемому раствору (((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)-L-лейцина (1) (600 мг, 1,95 ммоль) ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (559 мг, 2,92 ммоль), HOBT (395 мг, 2,92 ммоль), DIPEA (1 мл, 5,86 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2А**) (469 мг, 2,29 г). ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((*S*)-2-((((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (2). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=490,40 [M+H]<sup>+</sup>

[001092] (4,4-Дифторциклогексил)метил-((2*S*)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (3)

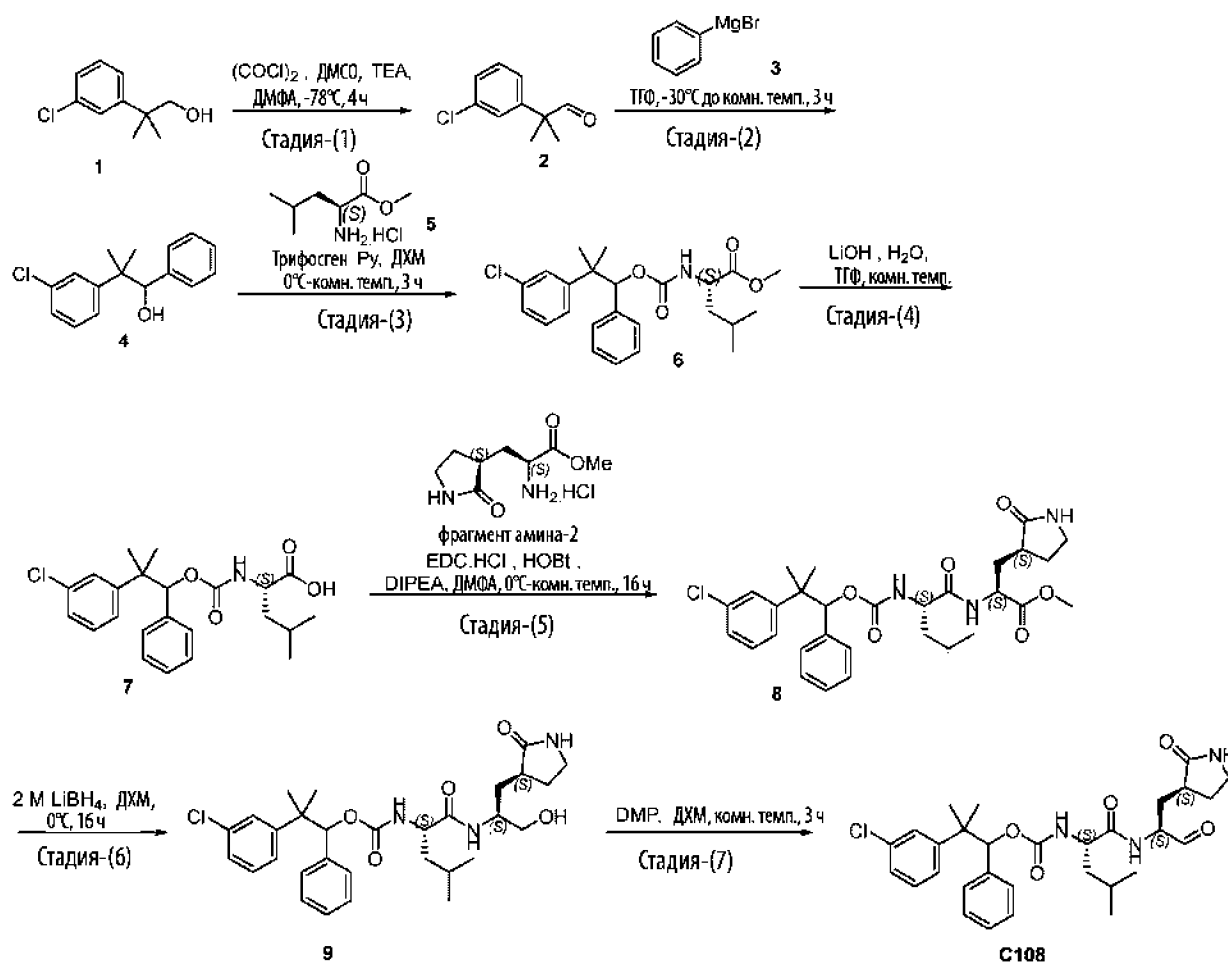
[001093] К перемешиваемому раствору метил-2-((*S*)-2-((((4,4-дифторциклогексил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (2) (750 мг, 1,53 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,5 мл, 3,06 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (4,4-дифторциклогексил)метил((2*S*)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-

ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=462,49 [M+H]<sup>+</sup>

[001094] (4,4-Дифторциклогексил)метил((2*S*)-4-метил-1-((2-метил-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С107)

[001095] К перемешиваемому раствору (4,4-дифторциклогексил)метил((2*S*)-1-((1-гидрокси-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**3**) (500 мг, 1,08 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,3 г, 3,25 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением (4,4-дифторциклогексил)метил((2*S*)-4-метил-1-((2-метил-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С107). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 460,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001096] Пример 83: Синтез соединения С108



[001097] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропаналь (2)

[001098] К перемешиваемому раствору ДМСО (7,6 мл, 108,69 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли оксалилхлорид (7 мл, 81,52 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 30

минут, затем добавляли 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (10 г, 54,34 ммоль) в ДХМ при -78 °С и продолжали в течение 2 часов, после чего добавляли ТЕА (45,6 мл, 326,08 ммоль) при той же температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали ледяной водой (3 x 100 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналя (**2**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

**Система ТСХ:** 2 0% этилацетата в гексане **Rf:** 0,6 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 148,07 [M+H]<sup>+</sup>

[001099] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропан-1-ол (**4**)

[001100] К перемешиваемому раствору фенилмагнибромид (**3**) (85 мл, 82,87 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналя (10 г, 55,24 ммоль) при -30°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали водой (2 X 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропан-1-ола (**4**). **Система ТСХ:** 20% этилацетата в гексане **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 243,01 [M-OH]<sup>+</sup>

[001101] Метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-L-лейцинат (**4**)

[001102] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропан-1-ола (**4**) (3,6 г, 13,84 ммоль) метил(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата HCl (2,4 г, 16,61 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (10,8 мл, 3 об.), а затем трифосген (2,0 г, 6,75 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили 2N HCl (50 мл), экстрагировали ДХМ (2×40 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**6**). **Система ТСХ:** 30% этилацетата в гексане **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=454,48 [M+Na]<sup>+</sup>

[001103] ((2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-L-лейцин (**7**)

[001104] К перемешиваемому раствору метил-((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**6**) (3,0 г, 6,60 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (0,81 г, 19,82 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствор HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-L-лейцина (**7**).

**Система ТСХ:** 100% EtOAc **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 440,47 [M+Na]<sup>+</sup>

[001105] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (8)

[001106] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-L-лейцина (7) (2,2 г, 5,27 ммоль) ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,5 г, 7,85 ммоль), HOBT (1,0 г, 7,40 ммоль), DIPEA (2,8 мл, 16,18 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,2 г, 6,33 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 3% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (8). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 586,62 [M+H]<sup>+</sup>

[001107] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (9)

[001108] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (8) (1,5 г, 2,56 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,5 мл, 5,12 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (9). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 580,96 [M+Na]<sup>+</sup>

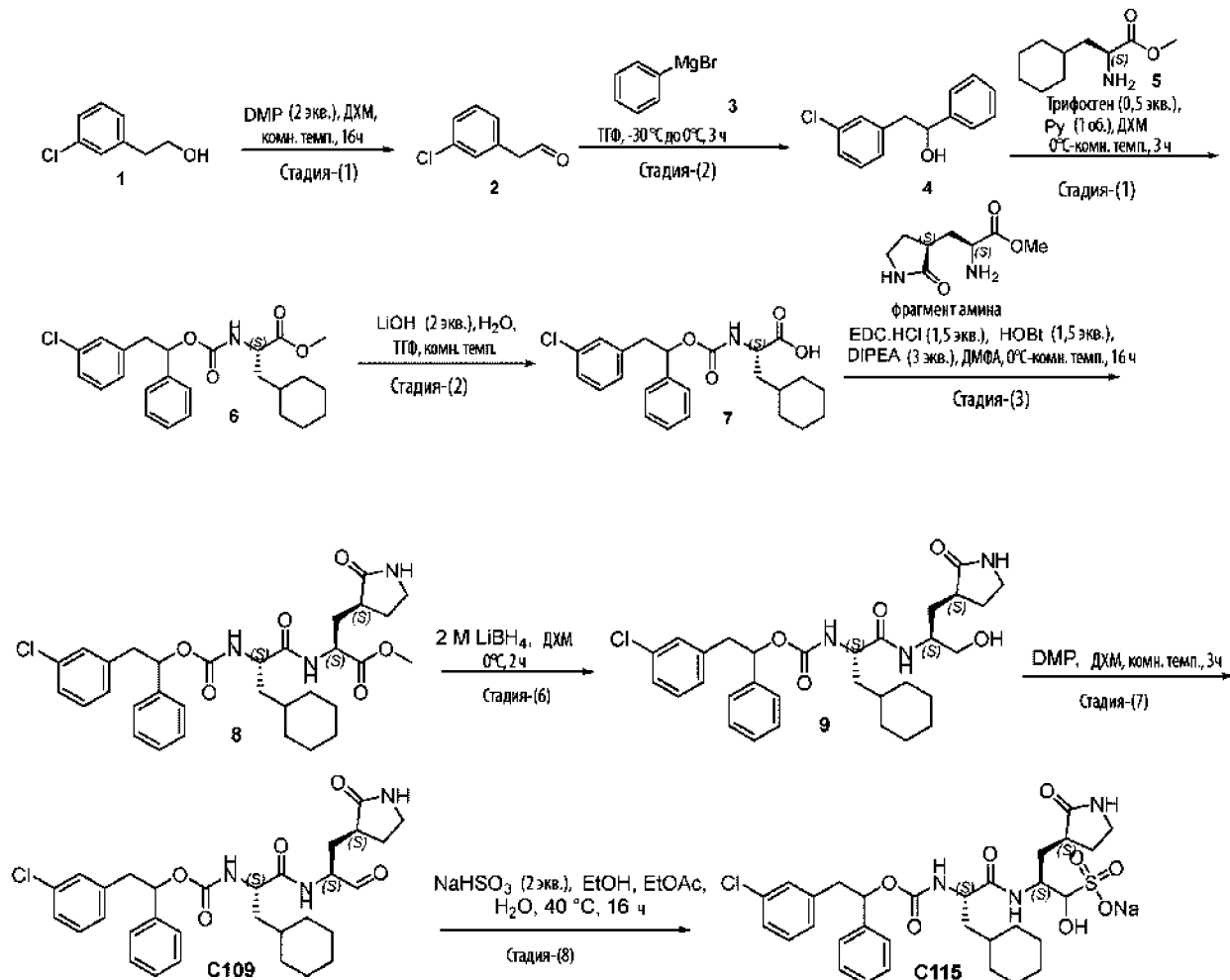
[001109] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C108)

[001110] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (9) (250 мг, 0,44 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (570 мг, 1,34 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 X 20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной



ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С108**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 545,45 (M+H)<sup>+</sup>

[001111] Пример 84: Синтез соединений С109 и С115.



[001112] 2-(3-Хлорфенил)ацетальдегид (2)

[001113] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)этан-1-ола (1) (20 г, 128,20 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (16,3 г, 38,46 ммоль) при 0 °С. и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целлита и промывали ДХМ (80 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 160 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x120 мл), и органический слой промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2-(3-хлорфенил)ацетальдегида (2). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 155,15 [M+H]<sup>+</sup>

[001114] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтан-1-ол (4)

[001115] К перемешиваемому раствору фенилмагнийбромид (3) (155 мл, 155,84

ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) добавляли 2-(3-хлорфенил)ацетальдегид (12 г, 77,92 ммоль) при  $-30^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Органический слой объединяли и промывали водой ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтан-1-ола (**4**). **Система ТСХ:** 10% этилацетата в гексане **Rf:** 0,7 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  215,18  $[\text{M-OH}]^+$

[001116] Метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (**6**)

[001117] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтан-1-ола (**4**) (3,5 г, 15,08 ммоль), метил-(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (**5**) (3,6 г, 19,60 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли пиридин (10,5 мл, 3 об.), а затем трифосген (2,2 г, 7,54 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили 1N HCl (50 мл), экстрагировали ДХМ ( $2 \times 60$  мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**6**). **Система ТСХ:** 10% этилацетата в гексане **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=466,49$   $[\text{M+Na}]^+$

[001118] (2S)-2-(((2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**7**)

[001119] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**6**) (3,3 г, 7,44 ммоль) в ТГФ (40 мл), воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (915 мг, 22,33 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH  $\sim 3$  и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**7**). **Система ТСХ:** 100% EtOAc **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  452,44  $[\text{M+Na}]^+$

[001120] Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**8**)

[001121] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**7**) (3 г, 6,99 ммоль) в ДМФА (30 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (2 г, 10,48 ммоль), HOBT (1,4 г, 10,48 ммоль), DIPEA (3 мл, 20,97 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-((S)-2-

оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,5 г, 8,38 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 3% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 598,30 [M+H]<sup>+</sup>

[001122] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**9**)

[001123] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**8**) (1 г, 1,67 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,6 мл, 3,34 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 570,66 [M+H]<sup>+</sup>

[001124] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С109)

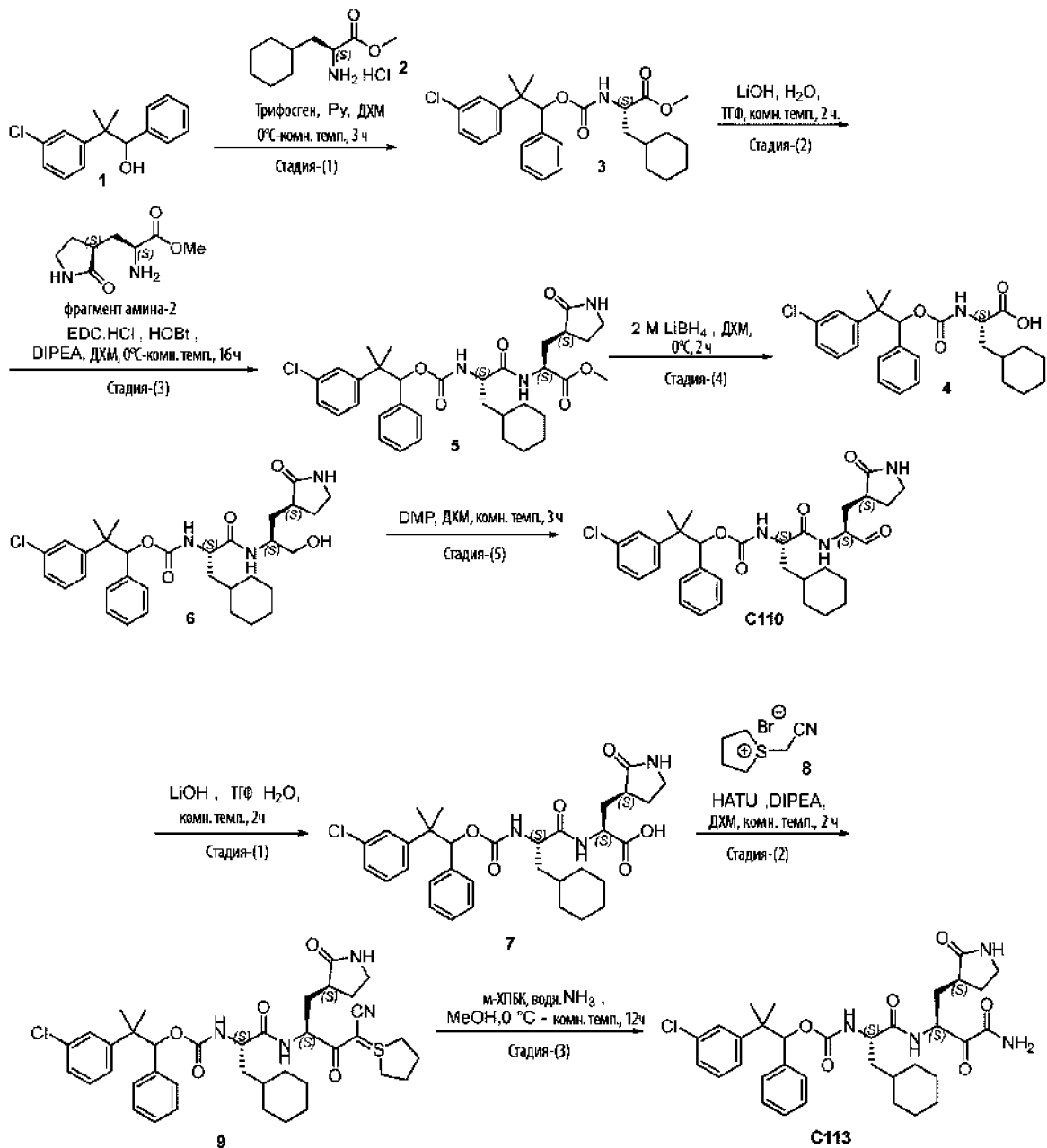
[001125] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**) (700 мг, 1,22 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,5 мг, 3,68 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (600 мл), а затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 30 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С109**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 568,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001126] (2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфонат натрия (соединение С115)

[001127] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С109**) (100 мг, 0,17 ммоль) в этаноле (0,5

мл), EtOAc (1 мл), воде (0,5 мл), добавляли NaHSO<sub>3</sub> (36 мг, 0,35 ммоль) при комн. темп. и нагревали до 50°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через слой целита, затем промывали этанолом (5 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром, EtOAc 3 раза с получением (2S)-2-(((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноидо)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-1-сульфоната натрия (соединение C115). Система ТСХ:15% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 648,2 [M-Na]<sup>+</sup>

[001128] Пример 85: Синтез соединений C110 и C113.



[001129]

Метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (3)

[001130] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропан-1-ола (**1**) (3,0 г, 11,53 ммоль), гидрохлорида метил(*S*)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (2,5 г, 13,84 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (9 мл, 3 об.), а затем трифосген (1,7 г, 5,76 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили 2N HCl (50 мл), экстрагировали ДХМ (2×40 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**3**). Система ТСХ: 1 0% этилацетата в гексане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=494,15 [M+Na]^+$

[001131] (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**4**)

[001132] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**3**) (3,0 г, 6,36 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (0,78 г, 19,10 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**4**). Система ТСХ: 100% EtOAc **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z 456,17 [M+H]^+$

[001133] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**5**)

[001134] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**4**) (2,8 г, 6,12 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,75 г, 9,19 ммоль), HOBT (1,24 г, 9,19 ммоль), DIPEA (3,2 мл, 18,38 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,36 г, 7,35 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением метил(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z 626,64 [M+H]^+$

[001135] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-

гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (6)

[001136] К перемешиваемому раствору метил(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**5**) (2,0 г, 3,20 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (6,4 мл, 6,4 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-3-циклогексил-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 598,67 [M+H]<sup>+</sup>

[001137] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С110)

[001138] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (6) (1 г, 1,67 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,12 г, 5,01 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×30 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С110). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 596,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001139] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (7)

[001140] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (500 мг, 0,80 ммоль) в ТГФ (6 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (100 мг, 2,4 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-

3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (7).

**Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 610,37 [M-H]<sup>+</sup>

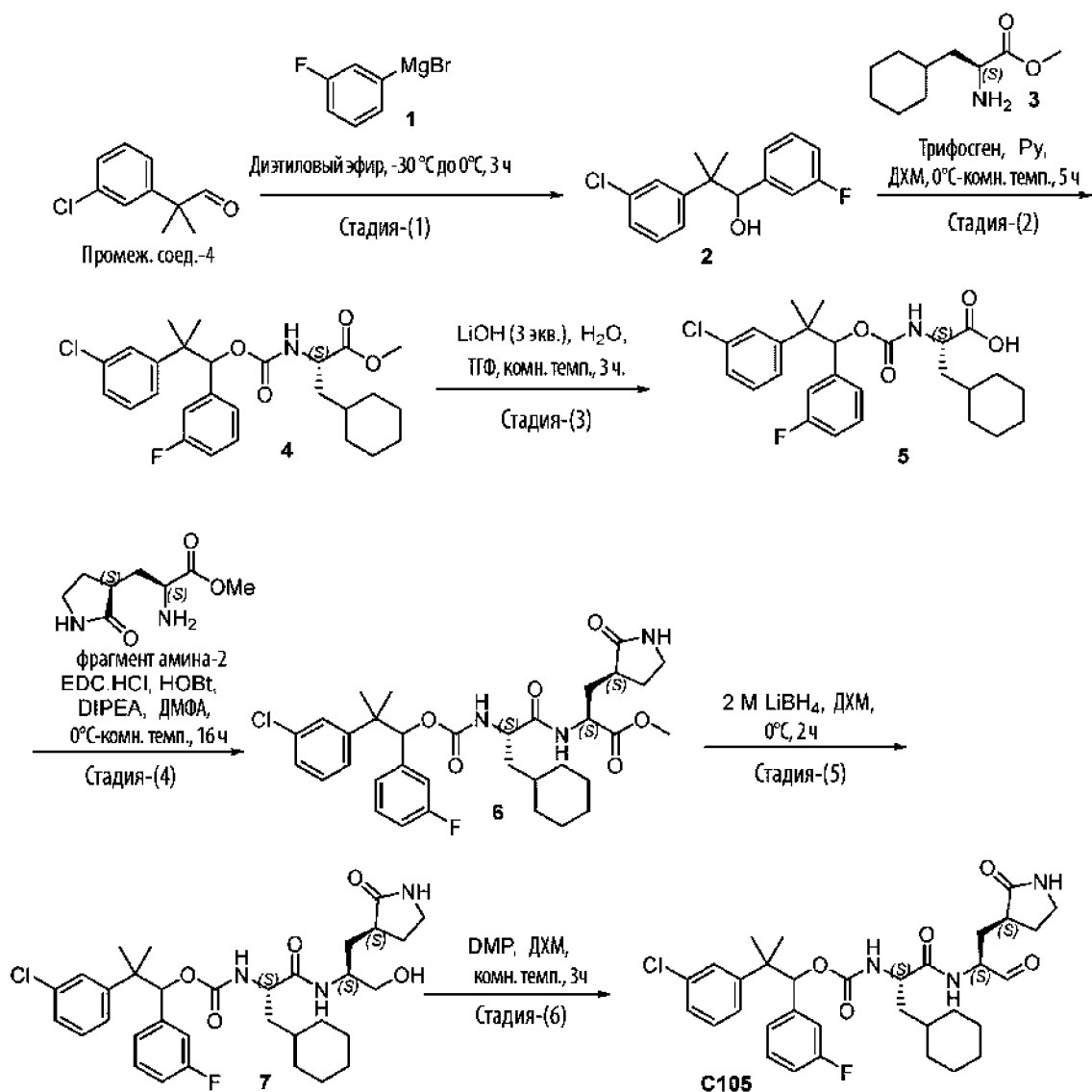
[001141] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (9)

[001142] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (7) (600 мг, 0,98 ммоль) ДХМ (15 мл) одновременно добавляли НАТУ (746 мг, 1,96 ммоль), DIPEA (5,4 мл, 2,94 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (8) (242 мг, 1,17 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (9). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 721,69 [M+H]<sup>+</sup>

[001143] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С113)

[001144] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (9) (350 мг, 0,47 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (162 мг, 0,94 ммоль) при 0 °С, и реакцию перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С113). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 521,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001145] Пример 86: Синтез соединения С105



## 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропан-1-ол (2)

[001146] К перемешиваемому раствору (3-фторфенил)магнийбромида (1) (32 мл, 65,934 ммоль) добавляли 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналь (**промеж. соед.-4**) (4 г, 21,978 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) при  $-30^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комн. тем. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Органический слой объединяли и промывали водой (2 X 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (2). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,7 ЖХМС (ИЭР): m/z 261,27 [M-OH]·

[001147] Метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (4)

[001148] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (2) (4,0 г, 14,388 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (4,0 мл), 1



об.) и метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (**3**) (3,2 г, 17,266), затем порциями добавляли трифосген (2,12 г, 7,194 ммоль) в течение 15 мин при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N HCl (50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=512,19 [M+Na]<sup>+</sup>

[001149] (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**5**)

[001150] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (3,5 г, 7,157 ммоль) в ТГФ (25 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (515 мг, 21,472 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**). Система ТСХ: 30% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=498,3 [M+Na]<sup>+</sup>

[001151] Метил(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[001152] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**) (2 г, 4,2105 ммоль) ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,2 г, 6,315 ммоль), HOBT (852 мг, 6,315 ммоль), DIPEA (2,3 мл, 12,631 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (940 мг, 5,052 ммоль) при 0°C и перемешивании при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 8 0% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=645,11 [M+H]<sup>+</sup>

[001153] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-

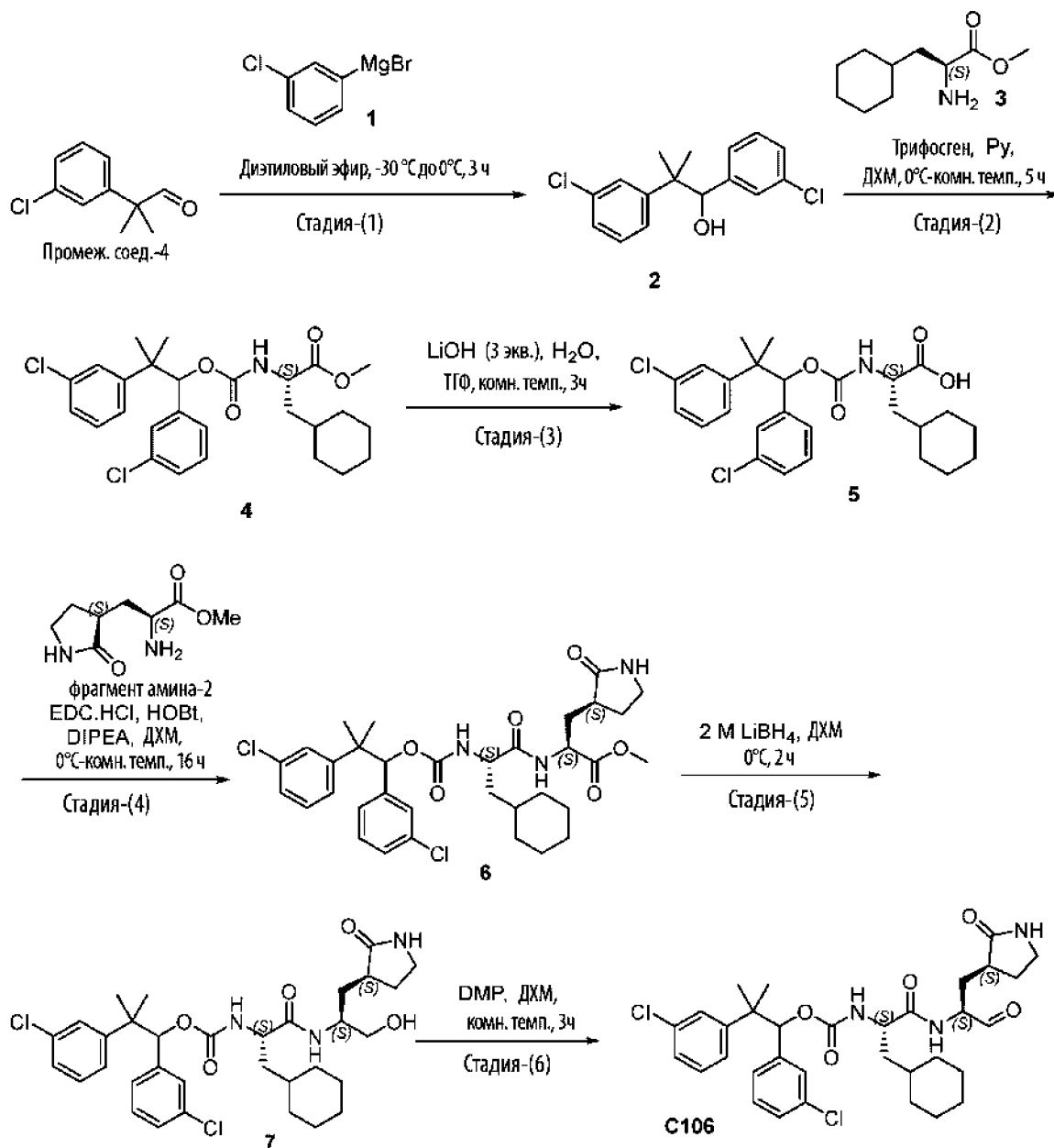
ил)карбамат (7)

[001154] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (1,8 г, 2,7993 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (3,5 мл, 6,998 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**7**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 616,73 [M+H]<sup>+</sup>

[001155] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С105)

[001156] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**7**) (200 мг, 0,324 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (275 мг, 0,649 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С105) Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 614,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001157] Пример 87: Синтез соединения С106



### 1,2-Бис(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (2)

[001158] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)магнийбромида в тетрагидрофуране (1) (41 мл, 27,472 ммоль) добавляли 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналь (5 г, 27,472 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) при -30 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой объединяли и промывали водой (2 X 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (2). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,7 ЖХМС (ИЭР): m/z 277,16 [M-OH]·

[001159] Метил-(2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (4)

[001160] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**2**) (4,2 г, 14,285 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (4,2 мл, 1 объем) и метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (**3**) (3,17 г, 17,1428), затем порциями добавляли трифосген (2,11 г, 7,1428 ммоль) в течение 15 минут при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N HCl (50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=528,24 [M+Na]^+$

[001161] (2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**5**)

[001162] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (3,2 г, 6,336 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (456 мг, 19,009 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**). Система ТСХ: 30% этилацетата в гексане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=514,22 [M+Na]^+$

[001163] Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[001164] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**) (1,5 г, 3,054 ммоль) ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (875 мг, 4,582 ммоль), HOBT (618 мг, 4,582 ммоль), DIPEA (1,7 мл, 9,164 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (681 мг, 3,665 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=683,78 [M+Na]^+$

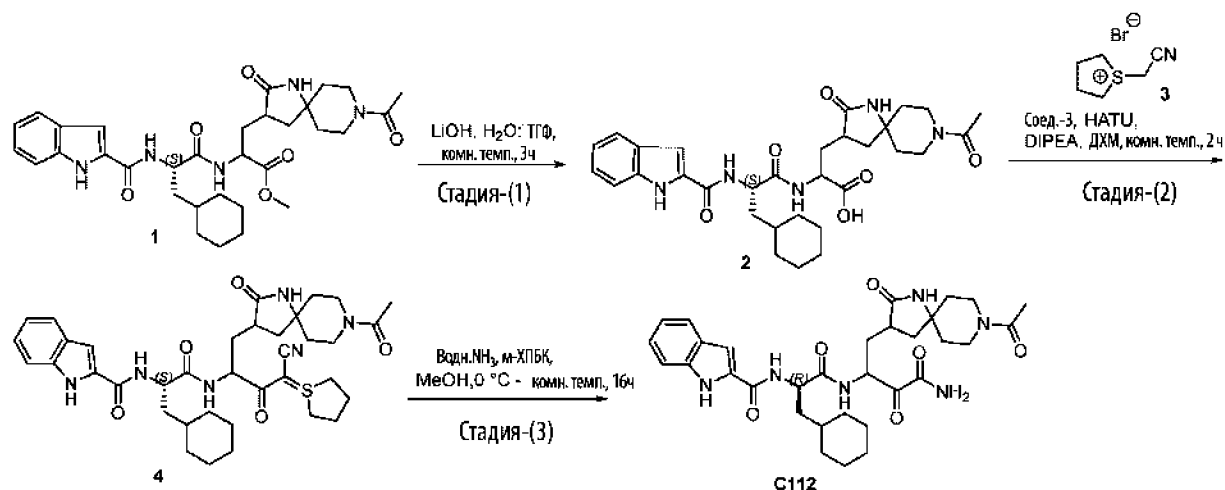
[001165] 1,2-Бис(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (7)

[001166] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (6) (1 г, 1,517 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,5 мл, 3,034 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 632,64 [M+H]<sup>+</sup>

[001167] 1,2-Бис(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С106)

[001168] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин)-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7) (200 мг, 0,316 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (268 мг, 0,633 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С106). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 630,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001169] Пример 88: Синтез соединения С112



[001170] 3-(8-Ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановая кислота (2)

[001171] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (1) (900 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (7 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (109 мг, 4,55 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (2) Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 580,19 [M+H]<sup>+</sup>

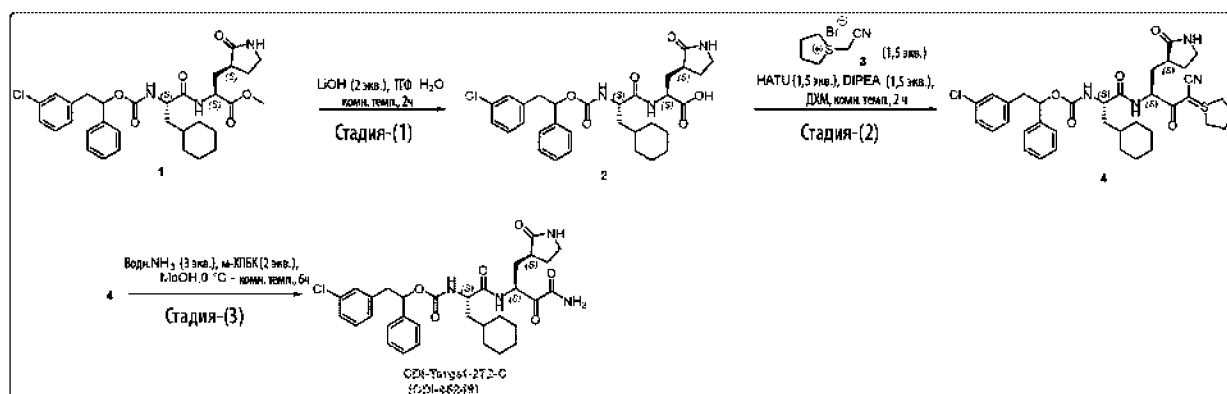
[001172] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (5)

[001173] К перемешиваемому раствору 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (2) (570 мг, 0,984 ммоль) в ТГФ (10 мл) одновременно добавляли NATU (514 мг, 1,476 ммоль), DIPEA (0,51 мл, 2,215 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ий (3) (304 мг, 1,476 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (4). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 689,61 [M+H]<sup>+</sup>

[001174] N-((2R)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (соединение С112)

[001175] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамиды (**4**) (200 мг, 0,290 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (124 мг, 0,726 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2R)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамиды (**соединение С112**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 607,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001176] Пример 89: Синтез соединения С116



[001177] (2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[001178] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (1 г, 1,67 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (206 мг, 5,02 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 584,37 [M+H]<sup>+</sup>

[001179] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-

оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (4)

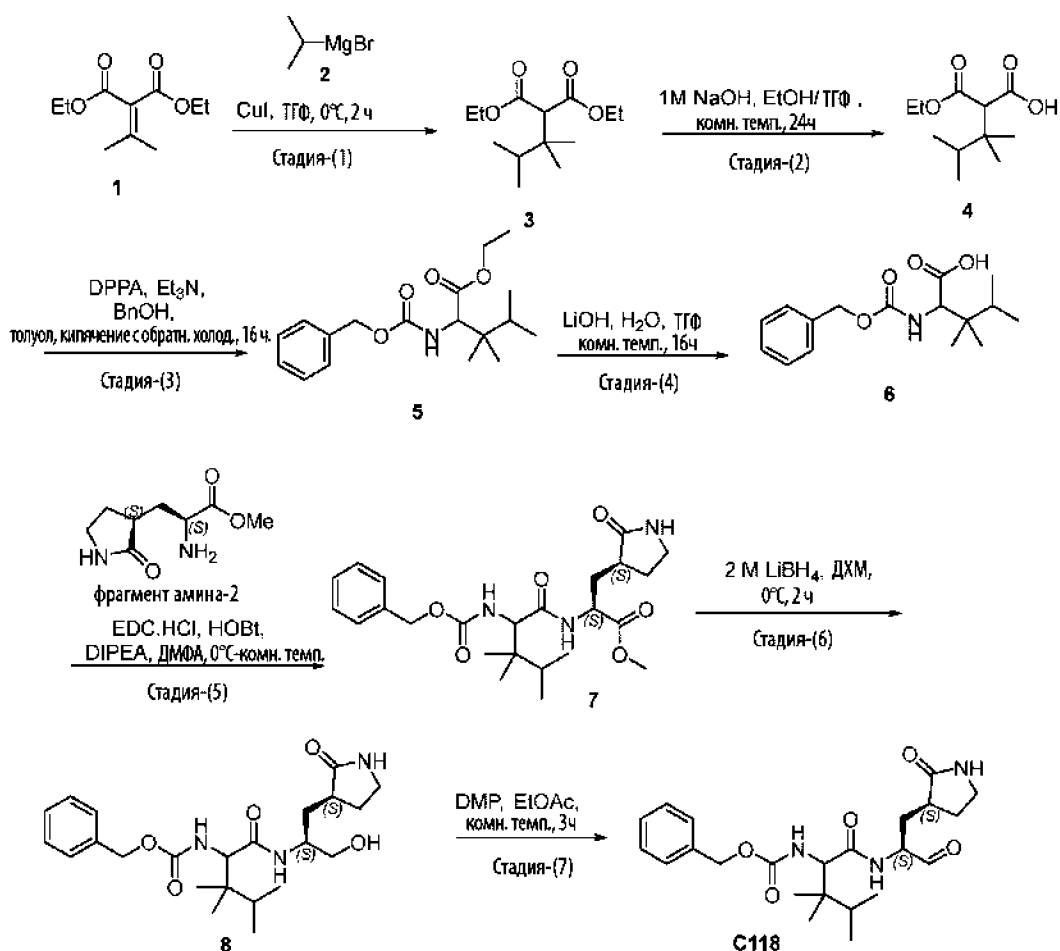
[001180] К перемешиваемому раствору (2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2) (500 мг, 0,85 ммоль) ДХМ (5 мл) одновременно добавляли НАТУ (488 мг, 1,28 ммоль), DIPEA (0,4 мл, 9,12 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1Н-тиофен-1-ия бромида (3) (265 мг, 1,28 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 1-(3-хлорбензил)циклопропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 693,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001181] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С116)

[001182] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (4) (180 мг, 0,26 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли м-ХПБК (89 мг, 0,52 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С116). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=611,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001183] Пример 90: Синтез соединений С118





### Диэтил-2-(2,3-диметилбутан-2-ил)малонат (3)

[001184] Раствор диэтил-2-(пропан-2-илиден)малоната (**1**) (5 г, 25,00 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали до 0 °С, затем добавляли иодид меди (I) (7,1 г, 37,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч. Затем к вышеуказанной смеси по каплям добавляли изопропилмагнийбромид 1,5М в ТГФ (50 мл, 75,00 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Смесь гасили 1N HCl и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и промывали водой (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением диэтил-2-(2,3-диметилбутан-2-ил)малоната (**3**). Система ТСХ: 5% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$ : 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  245,39 [M+H]<sup>+</sup>

### [001185] 2-(Этоксикарбонил)-3,3,4-триметилпентановая кислота (4)

[001186] Перемешиваемый раствор (**3**) (6 г, 24,59 ммоль) в смеси этанола (150 мл) и ТГФ (75 мл) обрабатывали 1N раствором NaOH (25 мл, 24,59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После этого смесь упаривали до сиропа, растворяли в воде (200 мл) и экстрагировали этиловым эфиром (2×100 мл). Водную фазу подкисляли 1N HCl до pH 2,0 и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(этоксикарбонил)-3,3,4-триметилпентановой кислоты (**4**). Система ТСХ: 50% EtOAc в петролейном эфире  $R_f$ : 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  217,08 [M+H]

+

[001187] Этил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентаноат (5)

[001188] К перемешиваемому раствору (4) (2 г, 9,259 ммоль) в сухом бензоле добавляли триэтиламин (2,62 мл, 18,518 ммоль) и дифенилфосфорилазид (2,98 мл, 13,888 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли бензиловый спирт (1,5 мл, 13,88 ммоль), и реакционную смесь снова нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После упаривания растворителя неочищенный материал гасили 5% раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, а неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением этил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентаноата (5). Система ТСХ: 50% EtOAc в петролейном эфире Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 322,44 [M+H]<sup>+</sup>

[001189] 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентановая кислота (6)

[001190] К перемешиваемому раствору метилэтил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентаноата (5) (2 г, 6,230 ммоль) в MeOH/ТГФ (15 мл), вода (5 мл) добавляли гидроксид лития (785 мг, 18,691 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентановой кислоты (6). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 294,37 [M+H]<sup>+</sup>

[001191] Метил(2*S*)-2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (7)

[001192] К перемешиваемому раствору 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентановой кислоты (6) (1,5 г, 5,119 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли EDC·HCl (1,46 г, 7,679 ммоль), HOBT (1,03 г, 7,67 ммоль) и DIPEA (2,67 мл, 15,358 ммоль) при 0 °С, затем гидрохлорид метил-2-амино-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (фрагмент амина-2А) (1,25 г, 5,6313 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением метил-(2*S*)-2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=462,53 [M+H]<sup>+</sup>

[001193] Бензил-(1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3,3,4-триметил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (8)

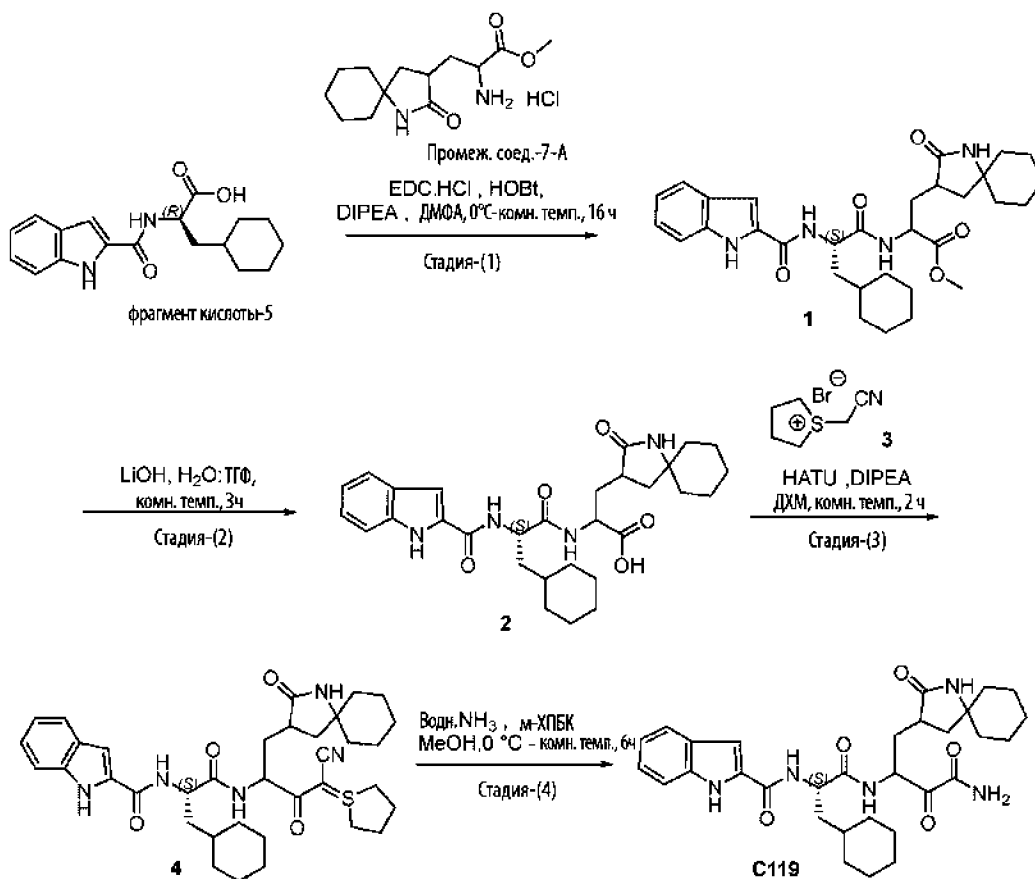
[001194] К перемешиваемому раствору метил-((2*S*)-2-(2-

(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3,4-триметилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**) (500 мг, 1,084 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,08 мл, 2,16 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением бензил-(1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3,3,4-триметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=434,20 [M+H]<sup>+</sup>

[001195] Бензил-(3,3,4-триметил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С118)

[001196] К перемешиваемому раствору (1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3,3,4-триметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**) (200 мг, 0,461 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (293 мг, 0,692 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. . За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После полного израсходования исходного материала по данным ТСХ и ЖХМС реакционную массу фильтровали через слой целита, и слой целита тщательно обрабатывали этилацетатом (30 мл). Затем органический слой промывали 10% раствором тиосульфата натрия (2×50 мл), затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×50 мл), водой (1×50 мл), соевым раствором (1×50 мл). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Затем неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением бензил-(3,3,4-триметил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С118). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,45 ЖХМС (ИЭР): m/z 432,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001197] Пример 91: Синтез соединения С119



[001198] Метил-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001199] К перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (**фрагмент кислоты-5**) (1 г, 2,564 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (842 мг, 4,424 ммоль), HOBT (590 г, 4,424 ммоль), DIPEA (1,9 мл, 10 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (**промеж. соед.-7A**) (940 мг, 3,244 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% MeOH в ДХМ, с получением метил-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (1). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,65 ЖХМС (ИЭР): m/z=551,61 (M+H)<sup>+</sup>

[001200] 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая кислота (2)

[001201] К перемешиваемому раствору метил-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил) пропаноата (1) (1,3 г, 2,36 ммоль) в ТГФ (7 мл), воде (3 мл), добавляли гидроксид лития (170 мг, 7,09 ммоль) при

комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 537,64 [M+H]<sup>+</sup>

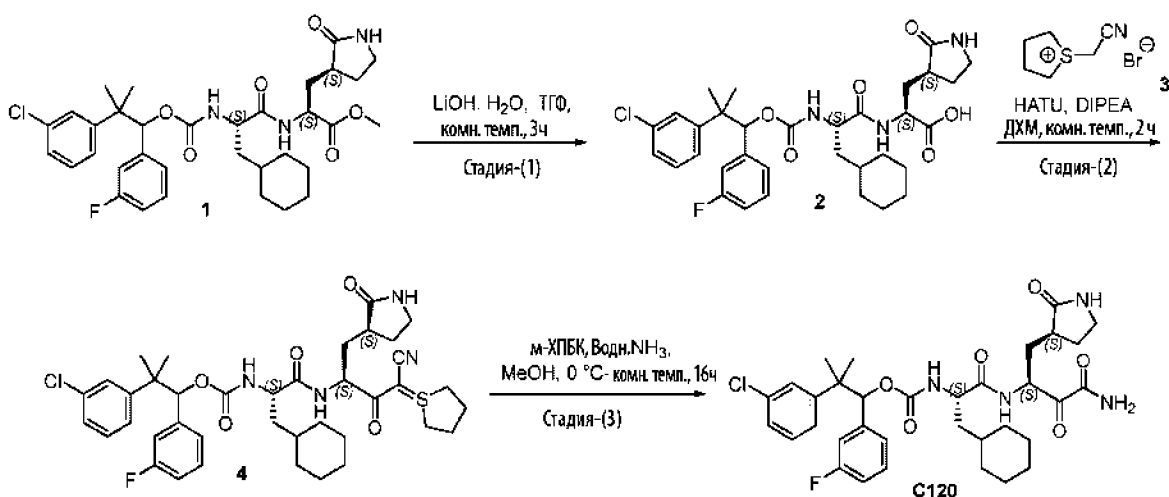
[001202] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

[001203] К перемешиваемому раствору 2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (870 мг, 1,623 ммоль) в ТГФ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (923 мг, 2,434 ммоль), DIPEA (0,84 мл, 4,869 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ий (**3**) (525 мг, 2,434 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 646,35 [M+H]<sup>+</sup>

[001204] N-((2S)-1-((4-амино-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C119)

[001205] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**4**) (150 мг, 0,232 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (100 мг, 0,580 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали MeOH в ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((4-амино-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**соединение C119**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 564,2 [M+H]<sup>+</sup>

## [001206] Пример 92: Синтез соединения С120



[001207]

(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[001208] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (1,1 г, 1,71 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (4 мл) добавляли гидроксид лития (214 мг, 5,13 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением

(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 630,59 [M+H]<sup>+</sup>

[001209] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (4)

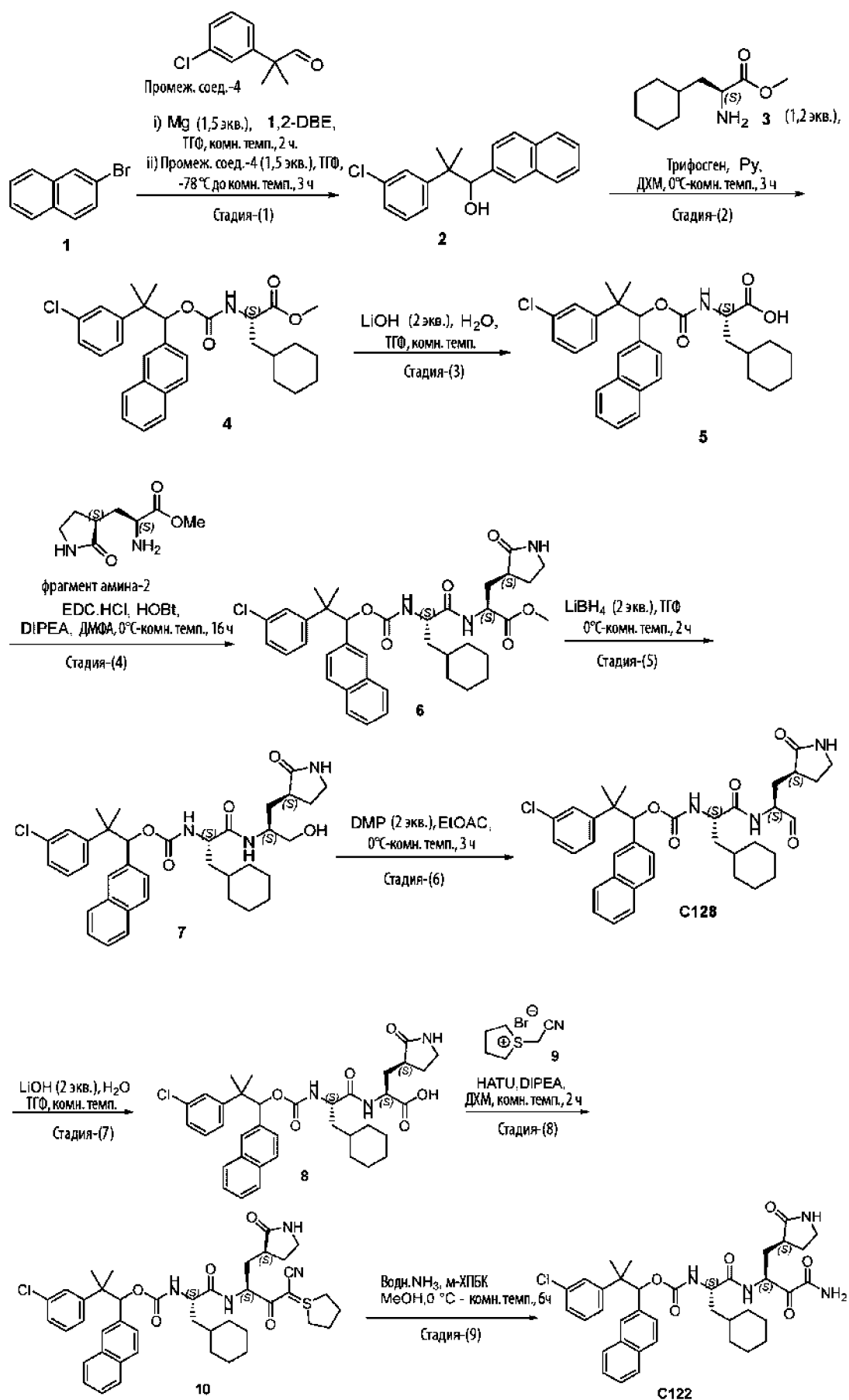
[001210] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (900 мг, 1,43 ммоль) ДХМ (10 мл) одновременно добавляли HATU (1 г, 2,86 ммоль), DIPEA (8 мл, 4,29 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**3**) (219 мг, 1,71 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в

дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=739,67 [M+H]<sup>+</sup>

[001211] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С120)

[001212] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (180 мг, 0,243 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли м-ХПБК (83 мг, 0,487 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С120**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 657,1 [M+H]<sup>+</sup>

[001213] Пример 93: Синтез соединений С128 и С122.



[001214] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-1-ол (2)



[001215] К перемешиваемому раствору магниевой стружки (2,3 г, 96,61 ммоль) и иода (2 шарика) в тетрагидрофуране (40 мл) медленно добавляли 2-бромнафталин (**3**) (8 г, 38,647 ммоль) и 1,2-дибромэтан при комн. темп. и перемешивали при 40 °С в течение 5 мин, окраска реакционной смеси обесцвечивалась, и реакционную массу перемешивали в течение 3 ч. В другой круглодонной колбе (2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналь) (**промеж. соед.-4**) (4 г, 21,97 ммоль) в ТГФ (40 мл) охлаждали до -78°С вышеприготовленного раствора Гриньяра и медленно добавляли при -78 °С, перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой объединяли и промывали водой (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-1-ола (**2**). Система ТСХ: 15% этилацетата в гексане Rf: 0,4

[001216]

Метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (4)

[001217] К перемешиваемому раствору после хроматографии 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-1-ола (**2**) (3,5 г, 11,290 ммоль), гидрохлорида метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (**3**) (2,5 г, 13,548 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (3,5 мл, 1 об.), затем трифосген (1,67 г, 5,64 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N HCl (50 мл) и промывали (2 × 50 мл) насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 15% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 544,52 [M+Na]<sup>+</sup>

[001218]

(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (5)

[001219] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (2,8 г, 5,374 ммоль) в ТГФ (38 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (661 мг, 16,37 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**). Система ТСХ:

50% этилацетата в гексане **Rf**: 0,2 **ЖХМС (ИЭР)**:  $m/z=530,33 [M+Na]^+$

[001220] Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (6)

[001221] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**) (1,9 г, 3,74 ммоль) ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,07 г, 5,621 ммоль), HOBT (758 мг, 5,621 ммоль), DIPEA (2 мл, 11,242 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (0,836 г, 4,497 ммоль) при 0 °С и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). **Система ТСХ**: 80% этилацетата в гексане **Rf**: 0,1 **ЖХМС (ИЭР)**:  $m/z 676,33 [M+H]^+$

[001222] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (7)

[001223] К перемешиваемому раствору метил(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (400 мг, 0,592 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,6 мл, 1,18 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**7**). **Система ТСХ**: 100% этилацетата **Rf**: 0,2 **ЖХМС (ИЭР)**:  $m/z 648,73 [M+H]^+$

[001224] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С128)

[001225] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**7**) (300 мг, 0,46 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (589 мг, 1,39 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали

этилацетатом (20 мл), фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение C128**).

**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 646,2 (M+H)<sup>+</sup>  
[001226] (2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (8)

[001227] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (2 г, 2,962 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (0,364 г, 8,88 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**8**) **Система ТСХ:** 100% этилацетата **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 684,49 [M+Na]<sup>+</sup>

[001228] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (10)

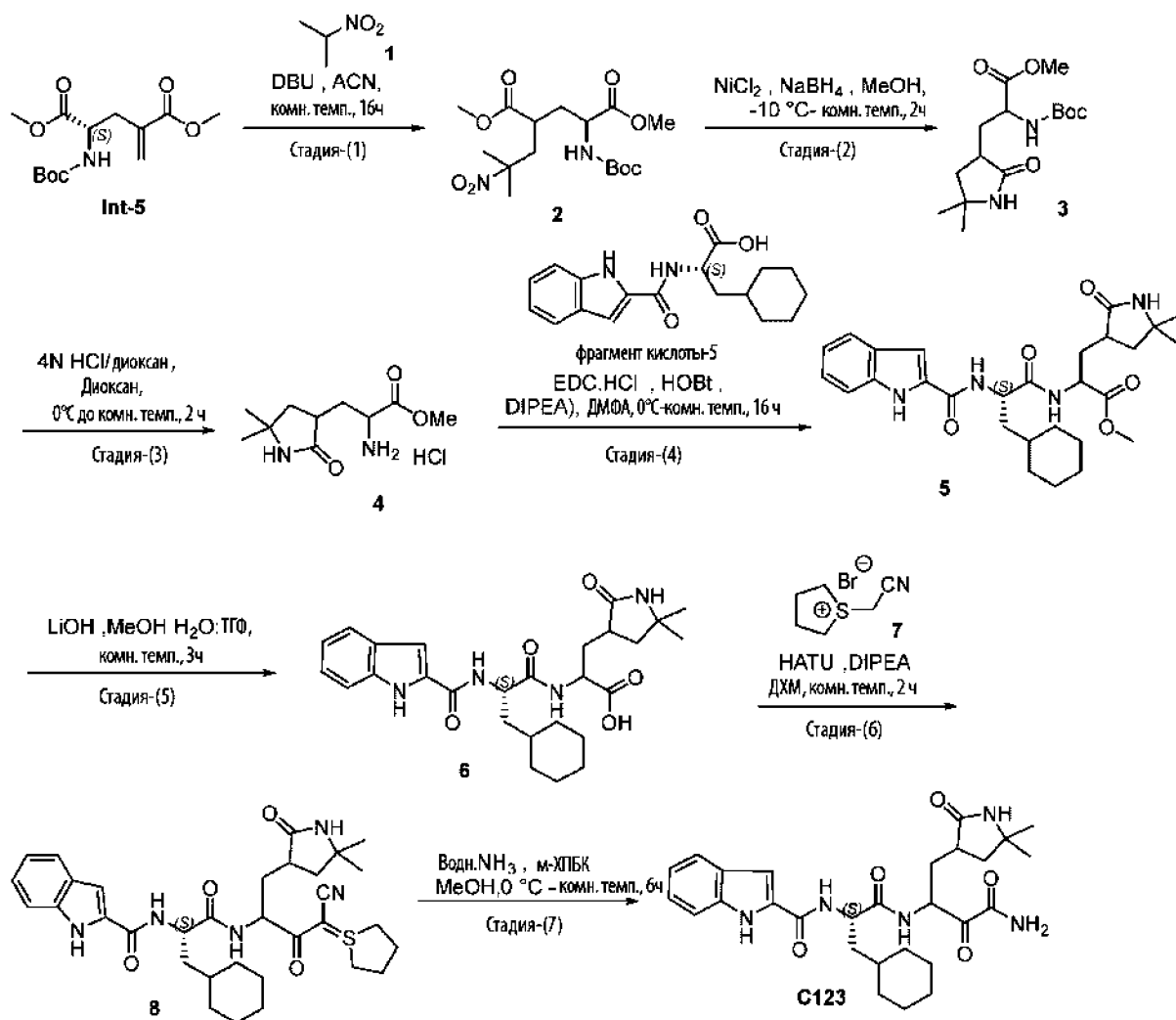
[001229] К перемешиваемому раствору (2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**8**) (2×300 мг, 0,453 ммоль) ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (258 мг, 0,680 ммоль), DIPEA (0,4 мл, 2,178 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**9**) (140 мг, 0,680 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (25 мл), экстрагировали 5% метанолом в дихлорметане (2×15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 771,71 [M+H]<sup>+</sup>

[001230] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-

оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С122)

[001231] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10) (500 мг, 0,649 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (279 мг, 1,623 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°С и добавляли водн. раствор аммиака (2,5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С122). Система ТСХ: 10% метанола в 100% этилацетате Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=689,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001232] Пример 94: Синтез соединения С123



Диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(2-метил-2-

нитропропил)пентандиоат (2)

[001233] К перемешиваемому раствору 2-нитропропана (1) (2 г, 22,47 ммоль) в ACN (60 мл) добавляли диметил(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоат (**промеж. соедин.-5**) (7,4 г, 24,71 ммоль) и DBU (6 мл, 44,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта: данный неочищенный продукт разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой CombiFlash, соединение элюировали 30% этилацетатом в гексане с получением диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(2-метил-2-нитропропил)пентандиоата (2). Система ТСХ: 30% этилацетата в гексане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  377,14 [M+H]<sup>+</sup>

[001234] Метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (3)

[001235] К перемешиваемому раствору диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(2-метил-2-нитропропил)пентандиоата (2) (3 г, 7,97 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NiCl<sub>2</sub> (1 г, 7,97 ммоль) и перемешивали при -10°C в течение 10 минут, затем добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,5 г, 39,89 ммоль) при той же температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), фильтровали через слой целита, и фильтрат экстрагировали ДХМ (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (3). Система ТСХ: 100% этилацетата **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  337,12 [M+Na]<sup>+</sup>

[001236] Гидрохлорид метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (4)

[001237] К перемешиваемому раствору метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (3) (2,3 г, 7,32 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 0°C добавляли по каплям 4N HCl в диоксане (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (4). Система ТСХ: 20% метанола в ДХМ **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =228,18 [M+H]<sup>+</sup>

[001238] Метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (5)

[001239] К перемешиваемому раствору (*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-

карбоксамидо)пропановой кислоты (**фрагмент кислоты-5**) (1,5 г, 4,77 ммоль) ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,3 г, 7,150 ммоль), HOBT (965 мг, 7,150 ммоль), DIPEA (2 мл, 14,31 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**4**) (1,4 г, 5,721 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 3% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 511,64 [M+H]<sup>+</sup>

[001240] 2-((*S*)-3-Циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**6**)

[001241] К перемешиваемому раствору метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (1 г, 1,96 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (241 мг, 5,88 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**6**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 497,75 [M+H]<sup>+</sup>

[001242] *N*-((2*S*)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамид (**8**)

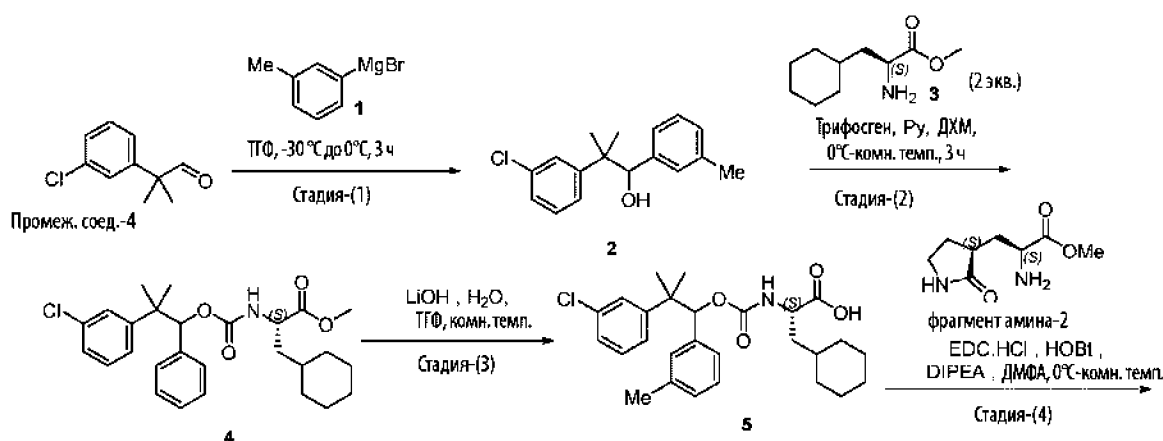
[001243] К перемешиваемому раствору 2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**6**) (500 мг, 1,00 ммоль) ДХМ (5 мл) одновременно добавляли НАТУ (574 мг, 1,511 ммоль), DIPEA (0,6 мл, 4,53 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**7**) (311 мг, 1,511 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением *N*-((2*S*)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамид (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 606,69 [M+H]<sup>+</sup>

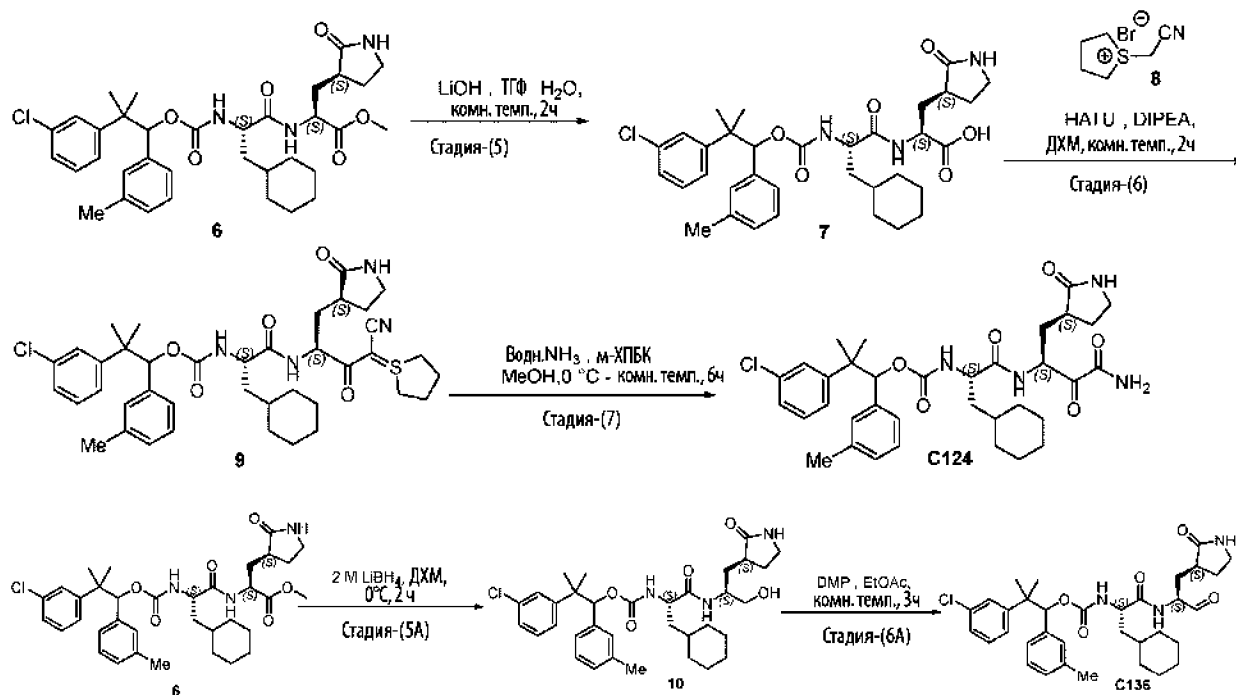
[001244] *N*-((2*S*)-1-((4-амино-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамид

(соединение С123)

[001245] К перемешиваемому раствору *N*-((2*S*)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамида (**8**) (200 мг, 0,33 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (113 мг, 0,66 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением *N*-((2*S*)-1-((4-амино-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамида (**соединение С123**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 524,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001246] Пример 95: Синтез соединений С124 и С136.





[001247] 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропан-1-ол (2)

[001248] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналя (**промеж. соед.-4**) (7 г, 38,461 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли 3-метилмагнийбромид (115 мл, 115,384 ммоль) при - 30 °С, и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропан-1-ола (2). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=258,81 [M-OH]

[001249] Метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (4)

[001250] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропан-1-ола (2) (6 г, ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли пиридин (6 мл) гидрохлорид метил-L-лейцина (3) (3,8 г, 26,277 ммоль), затем медленно добавляли трифосген (3,24 г, 10,948 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водн. HCl (100 мл), затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), промывали (2 × 50 мл) раствором NaHCO<sub>3</sub>, органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 15% этилацетатом в гексане, с получением метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (4). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=508,53 [M+Na] +

[001251] ((1-(3-(Бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцин (5)



[001252] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (4,8 г, 9,896 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (712 мг, 29,690 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1*N* HCl, экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-(3-(бензилокси)бензил))циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=470,18 [M-H]

[001253] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[001254] К перемешиваемому раствору ((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)-L-лейцина (**5**) (2 г, 4,246 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,2 г, 6,309 ммоль), HOBT (0,859 г, 6,369 ммоль), DIPEA (2,3 мл, 12,738 ммоль) и метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (0,947 г, 5,095 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 640,35 [M+H]<sup>+</sup>

[001255] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**7**)

[001256] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (550 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (61 мг, 2,582 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**7**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 626,31 [M+H]<sup>+</sup>

[001257] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**9**)

[001258] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**7**) (300 мг, 0,480 ммоль) ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (273 мг, 0,720 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1,44 ммоль) и 1-(цианметил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**8**) (92 мг, 0,720 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 735,41 [M+H]<sup>+</sup>

[001259] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С124)

[001260] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**) (200 мг, 0,272 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли *m*-ХПБК (93 мг, 0,544 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С124**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 653,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001261] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**10**)

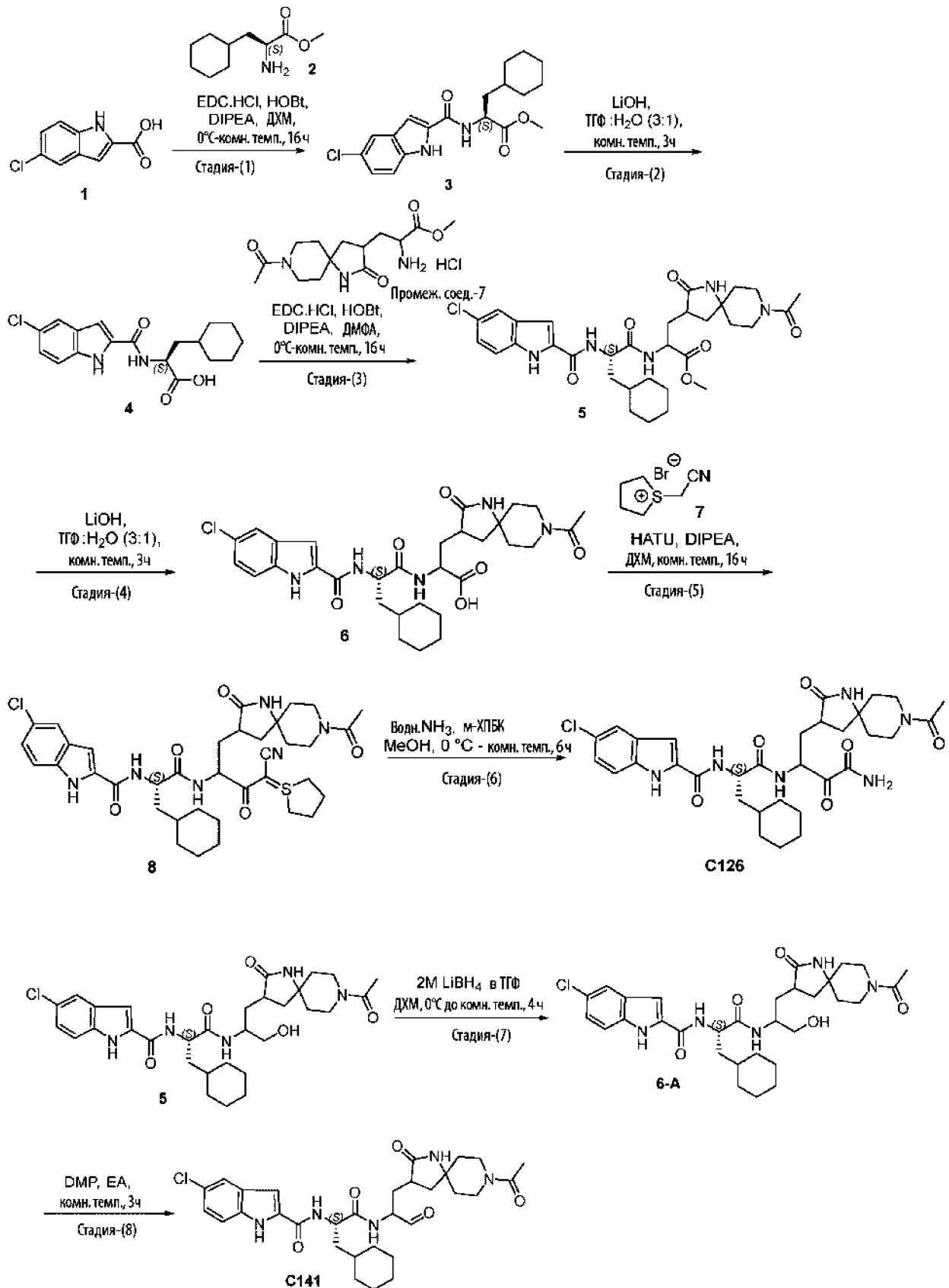
[001262] К перемешиваемому раствору метил- (2*S*)-2-((2*S*))-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (1 г, 1,564 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (1,9 мл, 3,912 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакцию смесь

гасили водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Органический слой промывали солевым раствором ( $2 \times 20$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соединения 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=612,7$  (M+H)<sup>+</sup>

[001263] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение C136)

[001264] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5A**) (300 мг, 0,490 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (416 мг, 0,981 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия ( $3 \times 20$  мл), насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 20$  мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт очищали комбинированной флэш-хроматографией, элюируя 3% метанолом в дихлорметане, с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(*m*-толил)пропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение C136**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  610,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001265] Пример 96: Синтез соединений C141 и C126.



[001266] Метил-(S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропаноат (3)

[001267] К перемешиваемому раствору 5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (1) (3 г, 15,3 ммоль) в ДМФА (30 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (4,3 г, 22,95 ммоль),

HOBT (3,0 г, 22,95 ммоль), DIPEA (8,0 мл, 45,9 ммоль) и метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (**2**) (2,8 г, 15,3 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 20% этилацетатом в гексане с получением метил-(S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропаноата (**3**).

**Система ТСХ:** 20% этилацетата в гексане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 363,08 [M+H]<sup>+</sup>

[001268] (S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропановая кислота (**4**)

[001269] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропаноата (**3**) (3,5 г, 9,6 ммоль) в ТГФ (40 мл), воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (1,2 г, 28,9 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропановой кислоты (**4**). **Система ТСХ:** 50% этилацетата в гексане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 349,22 [M+H]<sup>+</sup>

[001270] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропанамидо)пропаноат (**5**)

[001271] К перемешиваемому раствору (S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропановой кислоты (**4**) (1,2 г, 3,4 ммоль) в ДМФА (120 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (0,98 г, 5,16 ммоль), HOBT (0,69 г, 5,16 ммоль), DIPEA (1,9 мл, 10,32 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7**) (1,02 г, 3,4 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропанамидо)пропаноата (**5**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=628,6 [M+H]<sup>+</sup>

[001272] 3-(8-Ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропанамидо)пропановая кислота (**6**)

[001273] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропанамидо)пропаноата (**5**) (1,2 г, 1,9 ммоль) в ТГФ (40 мл), воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (0,24 г, 5,7 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС.

Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропанамидо)пропановой кислоты (**6**) Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 614,34 [M+H]<sup>+</sup>

[001274] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамид (**8**)

[001275] К перемешиваемому раствору 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропанамидо)пропановой кислоты (**6**) (0,5 г, 0,81 ммоль) в ДХМ (20 мл) одновременно добавляли NATU (0,464 г, 1,22 ммоль), DIPEA (0,45 мл, 2,44 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**7**) (0,26 г, 1,22 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[8.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамид (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 723,5 [M+H]<sup>+</sup>

[001276] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C126)

[001277] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамид (**8**) (200 мг, 0,27 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (71,3 мг, 0,41 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (2,0 мл) и перемешивали. при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамид (**соединение C126**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 641,1 [M+H]<sup>+</sup>

[001278] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-

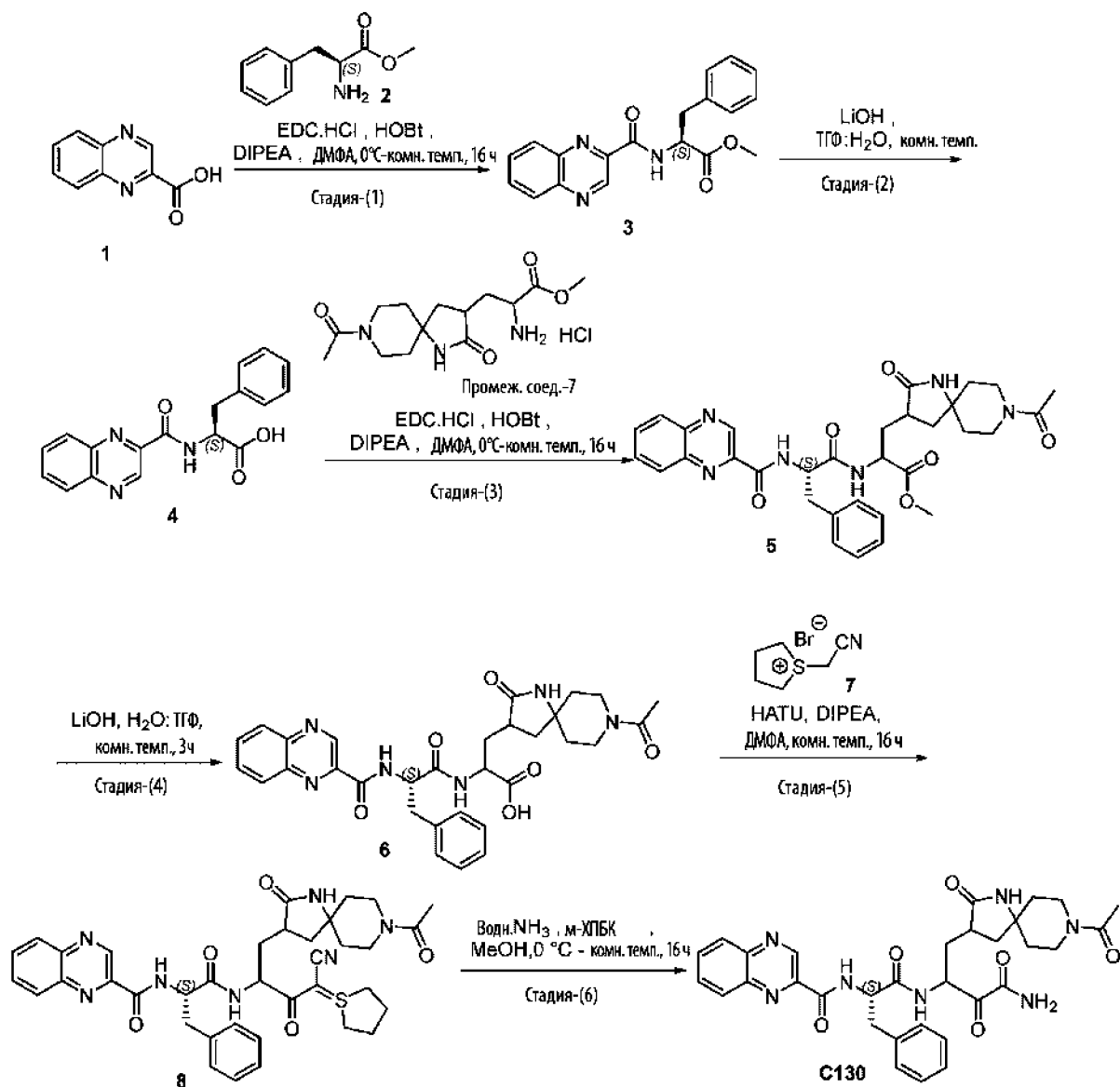
карбоксамида (6-А)

[001279] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-2-(5-хлор-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-циклогексилпропанамидо)пропаноата (**5**) (0,500 г, 0,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,15 мл, 1,59 ммоль) при 0 °С, и реакцию перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамида (**6-А**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 600,51 [M+H]<sup>+</sup>

[001280] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамид (соединение С141)

[001281] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамида (**6-А**) (170 мг, 0,28 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (240 мг, 0,566 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоксамида (соединение С141). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 598,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001282] Пример 97: Синтез соединения С130



[001283] Метил(хиноксалин-2-карбонил)-L-фенилаланин (3)

[001284] К перемешиваемому раствору хиноксалин-2-карбоновой кислоты (1) (5,0 г, 28,72 ммоль) в ДМФА (30 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (8,22 г, 43,0 ммоль), HOBT (5,81 г, 43,00 ммоль), DIPEA (15,8 мл, 86,16 ммоль) и метил-L-фенилаланин (2) (5,1 г, 28,72 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 3% метанолом в дихлорметане с получением метил(хиноксалин-2-карбонил)-L-фенилаланината (3). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=336,58 [M+H]<sup>+</sup>

[001285] (Хиноксалин-2-карбонил)-L-фенилаланин (4)

[001286] К перемешиваемому раствору метил(хиноксалин-2-карбонил)-L-фенилаланината (3) (5,0 г, 14,9 ммоль) в ТГФ (40 мл), воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (1,8 г, 44,7 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в



течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((хиноксалин-2-карбонил)-L-фенилаланина (4). Система ТСХ: 50% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=322,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001287] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-фенил-2-(хиноксалин-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноат (5) К перемешиваемому раствору ((хиноксалин-2-карбонил)-L-фенилаланина (4) (1,0 г, 3,1 ммоль) ДМФА (100 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (0,92 г, 4,66 ммоль), HOBT (0,63 г, 4,66 г). ммоль), DIPEA (1,7 мл, 9,33 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (промеж. соедин.-7) (0,92 г, 3,1 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-фенил-2-(хиноксалин-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (5). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 601,39 [M+H]<sup>+</sup>

[001288] 3-(8-Ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-фенил-2-(хиноксалин-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановая кислота (6)

[001289] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-фенил-2-(хиноксалин-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (5) (0,350 г, 0,58 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (0,073 г, 1,74 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-фенил-2-(хиноксалин-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (6) Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 587,62 [M+H]<sup>+</sup>

[001290] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)хиноксалин-2-карбоксамид (8)

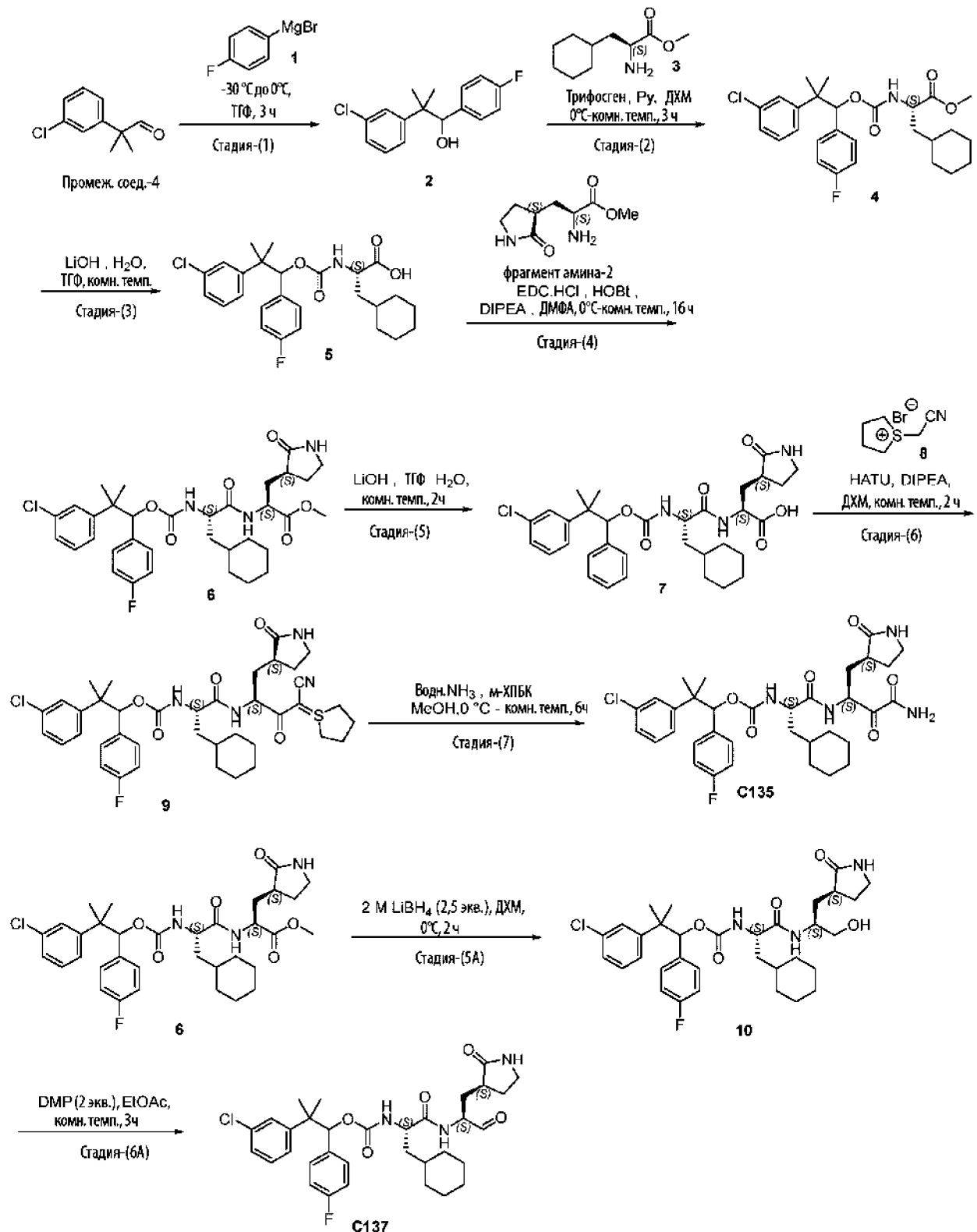
[001291] К перемешиваемому раствору 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-фенил-2-(хиноксалин-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (6) (0,2 г, 0,34 ммоль) в ДХМ (20 мл) одновременно добавляли NATU (0,194 г, 0,51 ммоль), DIPEA (0,2 мл, 1,02 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (7) (0,110 г, 1,22 ммоль) при 0°С и

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)хиноксалин-2-карбоксамид (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 696,6 [M+H]<sup>+</sup>

[001292] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)хиноксалин-2-карбоксамид (соединение C130)

[001293] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)хиноксалин-2-карбоксамид (**8**) (0,170 г, 0,24 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (0,084 мг, 0,48 ммоль) при 0 °С, и реакцию перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водный раствор аммиака (2,0 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)хиноксалин-2-карбоксамид (**соединение C130**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 641,1 [M+H]<sup>+</sup>

[001294] Пример 98: Синтез соединений C135 и C137.



[001295] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ол (2)

[001296] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналя (промеж. соед.-4) (5 г, 27,472 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 3-метилмагнийбромид (82 мл, 82,417 ммоль) при -30 °С, и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100

мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (**2**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=261,21$  [M-OH]

[001297] Метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (**4**)

[001298] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (**2**) (6,5 г, 23,381 ммоль) в ДХМ (65 мл) добавляли пиридин (6,5 мл) гидрохлорид метил-*L*-лейцината (**3**) (5,1 г, 28,057 ммоль), затем медленно добавляли трифосген (3,46 г, 11,690 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1*N* водн. HCl (100 мл), затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), промывали (2 × 50 мл) раствором NaHCO<sub>3</sub>, органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 15% этилацетатом в гексане, с получением метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=512,18$  [M+Na]<sup>+</sup>

[001299] (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**5**)

[001300] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (5,5 г, 11,247 ммоль) в ТГФ (40 мл), к воде (10 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (809 мг, 33,742 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1*N* HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**), которую использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  498,45 [M+Na]<sup>+</sup>

[001301] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[001302] К перемешиваемому раствору ((1-(3-(бензилокси)бензил)циклопропокси)карбонил)-*L*-лейцина (**5**) (1 г, 2,105 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (426 мг, 3,157 ммоль), НОВТ (603 мг, 3,157 ммоль), DIPEA (1,16 мл, 6,315 ммоль) и метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (0,587 г, 3,157 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом

натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 80% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-(2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 644,51 [M+H]<sup>+</sup>

[001303] (2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**7**)

[001304] К перемешиваемому раствору метил(2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (800 мг, 1,244 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (89 мг, 3,732 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**7**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 630,28 [M+H]<sup>+</sup>

[001305] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**9**)

[001306] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**7**) (750 мг, 1,192 ммоль) ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (679 мг, 1,78 ммоль), DIPEA (0,6 мл, 3,577 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**8**) (228 мг, 1,788 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 739,31 [M+Na]<sup>+</sup>

[001307] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С135)

[001308] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**) (200 мг, 0,271 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (93 мг, 0,542 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С135**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 657,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001309] Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**10**)

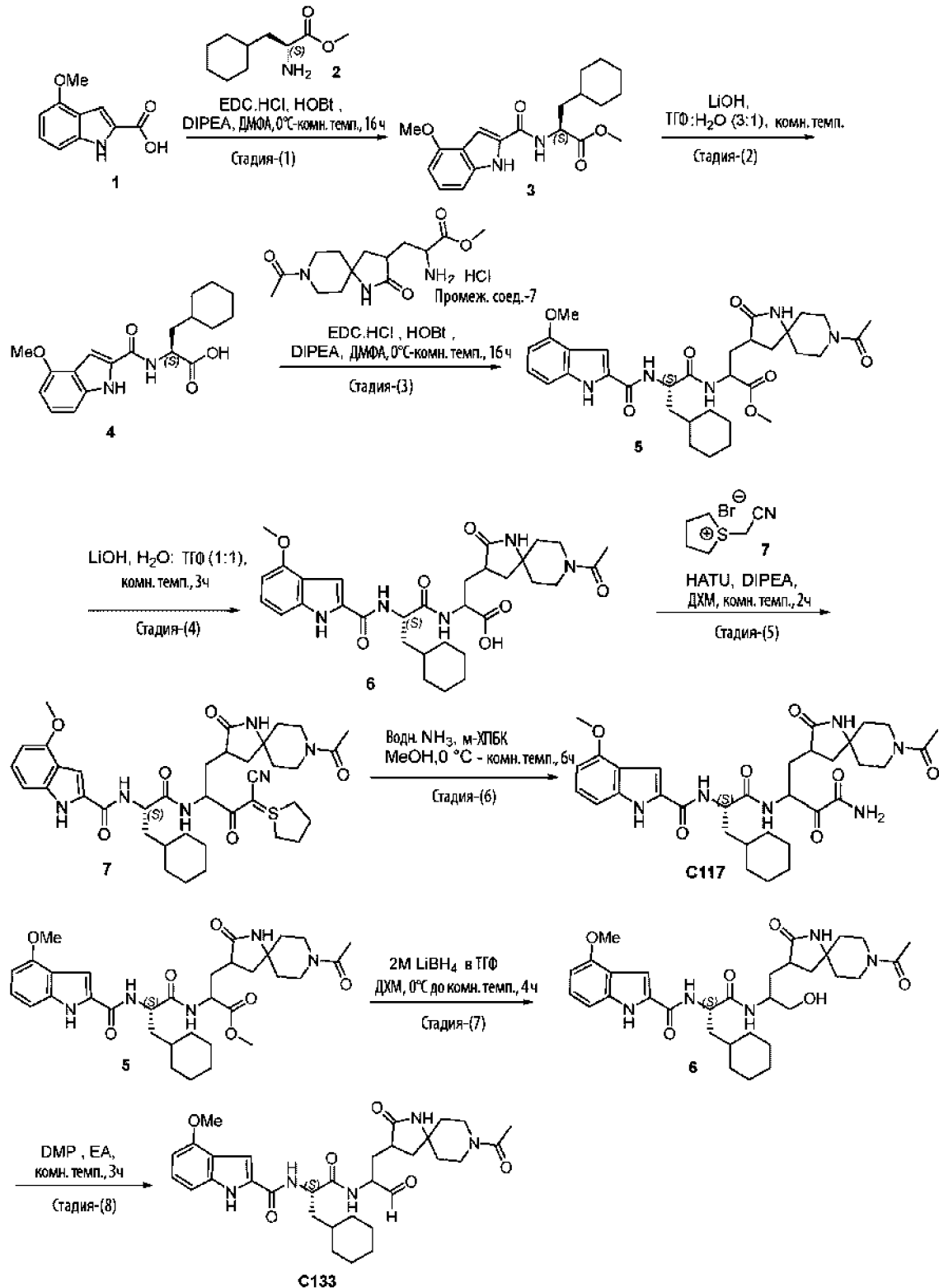
[001310] К перемешиваемому раствору метил(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (1,5 г, 2,439 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,4 мл, 4,878 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакцию смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(м-толил)пропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=616,69 (M+H)<sup>+</sup>

[001311] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (**соединение С137**)

[001312] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(м-толил)пропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**) (300 мг, 0,487 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (620 мг, 1,463 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash, элюируя 3% метанолом в дихлорметане, с

получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил))-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С137). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=614,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001313] Пример 99: Синтез соединений С117 и С133.



[001314]

Метил-(S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-

карбоксамидо)пропаноат (3)

[001315] К перемешиваемому раствору 4-метокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (1) (3 г, 157 ммоль) в ДМФА (30 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (4,4 г, 23 ммоль), НОВТ (3,10 г, 23 ммоль), DIPEA (8,3 г, 47 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (2) (4,16 г, 18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропаноата (3). Система ТСХ: 40% этилацетата в петролейном эфире Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=359,5 [M+H]<sup>+</sup>

[001316] (S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропановая кислота (4)

[001317] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропаноата (3) (5 г, 13,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) в воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (1,75 г, 41,8 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (4). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире; Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=345,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001318] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноат (5)

[001319] К перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (4) (1 г, 2,9 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (832 мг, 4,3 ммоль), НОВТ (588 мг, 4,3 ммоль), DIPEA (1,54 мл, 8,7 ммоль) и гидрохлорид метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (промеж. соед.-7) (1,06 г, 3,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (5). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,65 ЖХМС (ИЭР): m/z 624,71 (M+H)<sup>+</sup>

[001320] 3-(8-Ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-



2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановая кислота (6)

[001321] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**5**) (600 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (4 мл), воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (121 мг, 0,96 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 610,6 [M+H]<sup>+</sup>

[001322] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (**8**)

[001323] К перемешиваемому раствору 3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (**6**) (400 мг, 6,5 ммоль) в ДХМ (4 мл) одновременно добавляли NATU (374 мг, 9,8 ммоль), DIPEA (0,35 мл, 1,97 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**7**) (202 мг, 9,8 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (15 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 719,7 [M+H]<sup>+</sup>

[001324] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C117)

[001325] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (**8**) (190 мг, 0,26 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (113 мг, 0,66 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества.

Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C117).

**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 637,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001326] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (6)

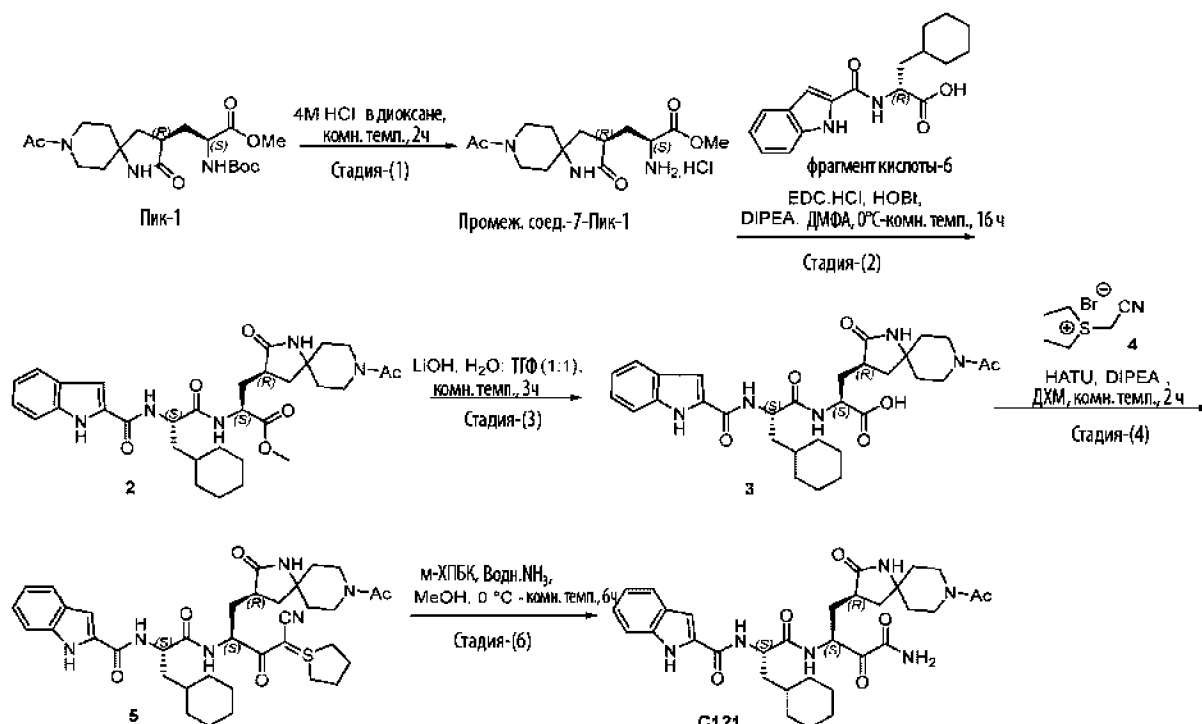
[001327] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (5) (250 мг, 0,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,6 мл, 1,2 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакцию смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (6). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=596,73 (M+H)<sup>+</sup>

[001328] N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C133)

[001329] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (6) (6) (200 мг, 0,35 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (445 мг, 1,05 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((1-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C133).

**Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 594,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001330] Пример 100: Синтез соединения C121



[001331] Гидрохлорид метил-(S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (промеж. соед.-7-пик-1)

[001332] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (**пик-1**) (1,1 г, 2,77 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли диоксан HCl (4 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС через 2 ч, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали растиранием с н-пентаном с получением гидрохлорида метил-(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7 пик-1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 298,08 (M+H)<sup>+</sup>

[001333] Метил-(S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноат (2)

[001334] К перемешиваемому раствору (R)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (**фрагмент амина-6**) (700 мг, 3,92 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (630 мг, 3,3 ммоль), HOBT (440 мг, 3,3 ммоль), DIPEA (1,1 мл, 4,5 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7 пик-1**) (840 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в

дихлорметане **Rf**: 0,5 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  594,6 (M+H)<sup>+</sup>

[001335] (S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановая кислота (**3**)

[001336] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**2**) (550 мг, 0,927 ммоль) в ТГФ (5 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (66 мг, 2,782 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (**2**). Система **ТСХ**: 10% метанола в ДХМ **Rf**: 0,2 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  580,45 [M+H]<sup>+</sup>

[001337] N-((S)-1-(((S)-1-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**5**)

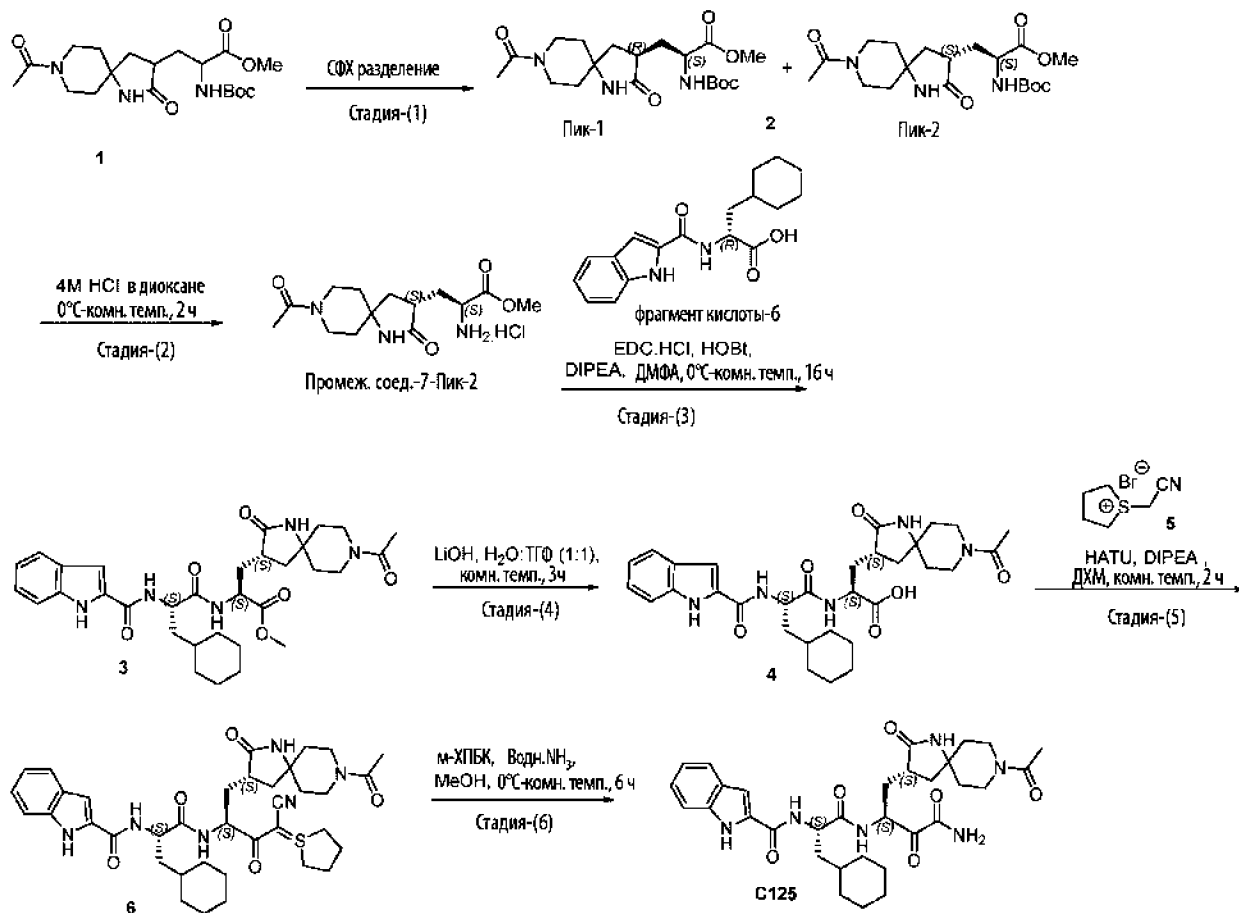
[001338] К перемешиваемому раствору (S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (**3**) (300 мг, 0,518 ммоль) в ТГФ (5 мл) одновременно добавляли HATU (269 мг, 0,777 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1,165 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ий (**4**) (160 мг, 0,777 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (25 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((S)-1-(((S)-1-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**5**). Система **ТСХ**: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  689,61 [M+H]<sup>+</sup>

[001339] N-((S)-1-(((S)-1-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C121)

[001340] К перемешиваемому раствору N-((S)-1-(((S)-1-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**5**) (200 мг, 0,290 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (124 мг, 0,726 ммоль) при 0 °С, реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали

ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((S)-1-(((S)-1-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамида (**соединение С121**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 607,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001341] Пример 101: Синтез соединения С125



[001342] Метил-(R)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (2) (пик-1) и метил(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (2) (пик-2)

[001343] Метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (1) (4 г, 10,55 ммоль) разделяли с помощью разделения СФХ с получением метил-(R)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (2) (пик-1) и метил(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (2) (пик-2)

[001344] Гидрохлорид метил-(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (промеж. соед.-7 пик-2)

[001345] К перемешиваемому раствору метил-3-(8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (2 пик-2) (2 г, 5,037 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли диоксан HCl (5 мл) при 0 °C и перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакцию смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали растиранием с н-пентаном с получением гидрохлорида метил-(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7 пик-2**).

**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 298,4 (M+H)<sup>+</sup>

[001346] Метил-(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноат (3)

[001347] К перемешиваемому раствору (R)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (**фрагмент амина-6**) (480 мг, 1,52 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (430 мг, 2,2 ммоль), НОВТ (309 мг, 2,2 ммоль), DIPEA (0,814 мл, 4,5 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7 пик-2**) (509 мг, 1,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**3**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 594,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001348] (S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановая кислота (4)

[001349] К перемешиваемому раствору метил-(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**3**) (700 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (4,5 мл), воде (2,5 мл) добавляли гидроксид лития (148 мг, 3,5 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (**4**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 580,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001350] N-((S)-1-(((S)-1-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.6]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (5)

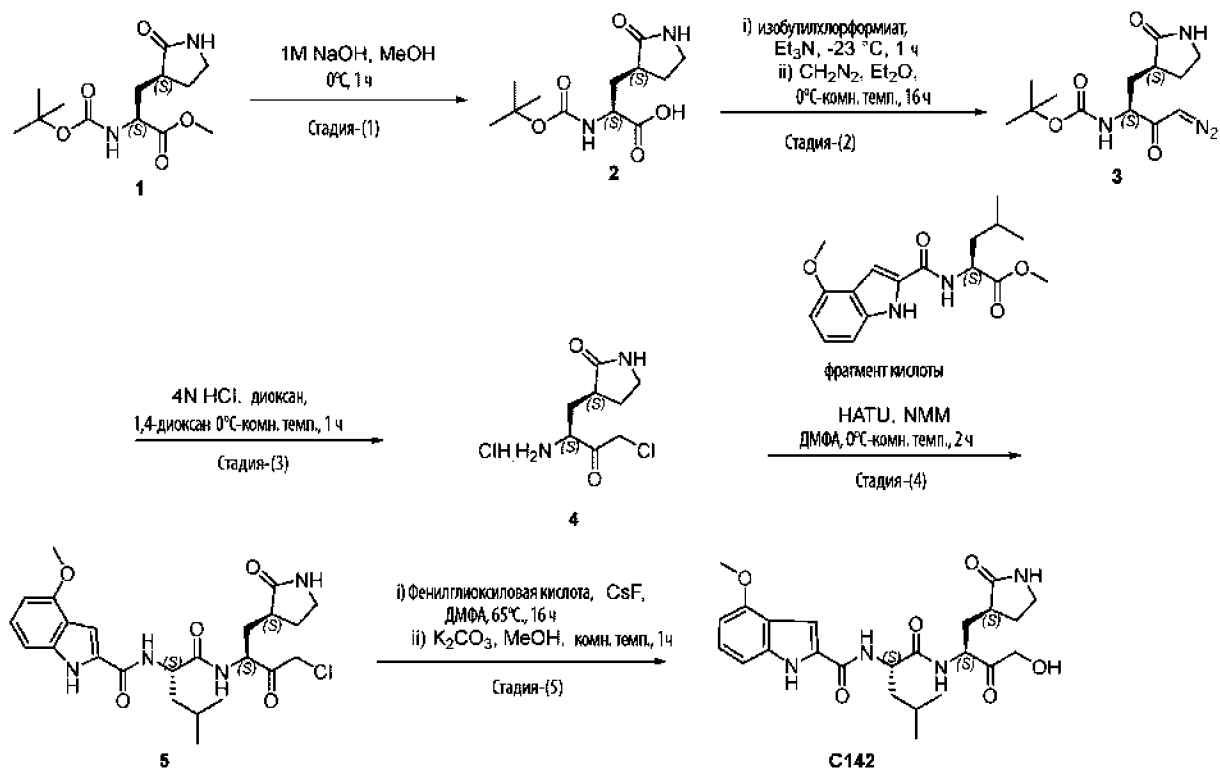
[001351] К перемешиваемому раствору (S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (**4**) (560 мг, 0,96 ммоль), ТГФ (5 мл) одновременно добавляли NATU (550 мг, 1,44 ммоль), DIPEA (0,54 мл, 2,8 ммоль) и 1-

(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**5**) (298 мг, 1,44 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (15 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((S)-1-(((S)-1-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.6]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 689,6 [M+H]<sup>+</sup>

[001352] N-((S)-1-(((S)-1-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C125)

[001353] К перемешиваемому раствору N-((S)-1-(((S)-1-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-циано-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**6**) (200 мг, 0,29 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли м-ХПБК (124 мг, 0,72 ммоль) при 0 °С, реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C и добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((S)-1-(((S)-1-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-амино-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**9**) (соединение C125). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 607,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001354] Пример 102: Синтез соединения C142



(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[001355] Раствор метил(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (1 г, 3,496 ммоль) в метаноле (10 мл) охлаждали до 0 ° C, затем добавляли раствор NaOH (500 мг в 5 мл воды). Полученный раствор перемешивали при 0 ° C в течение 1 часа, затем удаляли избыток метанола *in vacuo*. Остаток подкисляли до pH 3 и экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире **R<sub>f</sub>**: 0,2

[001356] *трет*-Бутил-((*S*)-4-диазо-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамат (3)

[001357] Раствор (*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (3 г, 11,029 ммоль) в ТГФ (30 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и охлаждали до -23 °C. Полученный прозрачный бесцветный раствор последовательно обрабатывали триэтиламином (3 мл, 22,059 ммоль), а затем изобутилхлорформиаом (1,8 мл, 13,235 ммоль). Реакционную смесь медленно обрабатывали раствором диазометана (~50 мл, ~25 ммоль) в диэтиловом эфире. Полученный желтый прозрачный раствор постепенно нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После этого реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали один раз



водой (50 мл), один раз соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением. Данный материал очищали колоночной хроматографией с нормальной фазой с получением *трет*-бутил((*S*)-4-диазо-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=319,19 [M+Na]<sup>+</sup>

[001358] Гидрохлорид (*S*)-3-((*S*)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**4**)

[001359] Раствор трет-бутил-((1*S*)-3-диазо-2-оксо-1-((3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)пропил)карбамата (**3**) (1,5 г, 5,06 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и охлаждали до 0 °С. Данный прозрачный бледно-желтый раствор по каплям обрабатывали раствором 4М соляной кислоты в 1,4-диоксане (15 мл). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комн. темп. в течение 1 ч с образованием белого осадка. Избыток 1,4-диоксана упаривали в вакууме, и твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида (*S*)-3-((*S*)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 205,13 [M+H]<sup>+</sup>

[001360] *N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (**5**)

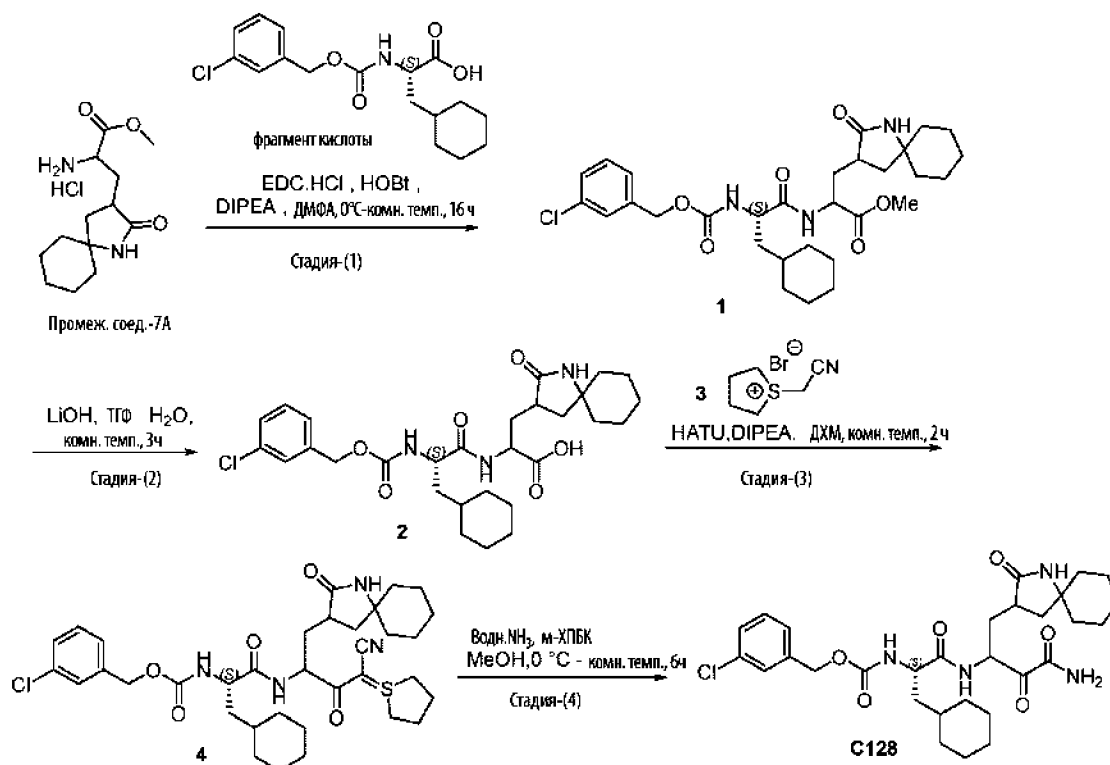
[001361] Раствор гидрохлорида (*S*)-3-((*S*)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**4**) (500 мг, 2,083 ммоль) и 4-метокси-1*H* индол-2-карбоновой кислоты (660 мг, 2,083 ммоль) и в ДМФА (10 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и охлаждали до 0 °С. Данный бледно-желтый раствор последовательно обрабатывали НАТУ (1,18 г, 3,124 ммоль) и *N*-метилморфолином (0,45 мл, 4,166 ммоль). Через 1 час реакцию гасили смесью 1:1 лед/нас. NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали один раз соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением желтого сиропа. Данное вещество очищали нормально-фазовой хроматографией с получением *N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (**5**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 491,52 [M+H]<sup>+</sup>

[001362] *N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (соединение C142)

[001363] Раствор *N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (**5**) (200 мг, 0,428 ммоль) и бензоилмуравьиную кислоту (80 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (4 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub>. Данный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали фторидом цезия (155 мг, 1,02 ммоль) с последующим нагреванием до 65 °С. Через 4 ч желтую суспензию охлаждали до комн. темп., разбавляли этилацетатом (60 мл), трижды промывали водой (30 мл), один раз соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (3*S*)-3-({ *N*-[(4-метокси-1*H*-индол-2-

ил)карбонил]-L-лейцил}амино)-2-оксо-4-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]бутилокси(фенил)ацетата в виде неочищенной желтой пены. МС (ИЭР+) для C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> *m/z* 605,2 (M+H)<sup>+</sup>. Данный неочищенный продукт переносили в метанол (20 мл), помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и обрабатывали карбонатом калия (7 мг, 0,04 ммоль) при интенсивном перемешивании. Через 1 ч летучие вещества удаляли в вакууме (баня <30 °С) с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали нормально-фазовой хроматографией с получением *N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (**соединение С142**) Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 473,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001364] Пример 103: Синтез соединения С128



[001365] Метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001366] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (1 г, 2,949 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC.HCl (842 мг, 4,41 ммоль), HOBT (595 мг, 4,41 ммоль), DIPEA (1,52 мл, 8,823 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**промеж. соед.-7А**) (890 мг, 3,529 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% этилметанолом в

ДХМ, с получением метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (1). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,65 ЖХМС (ИЭР): m/z=577,63 (M+H)<sup>+</sup>

[001367] 2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая кислота (2)

[001368] К перемешиваемому раствору метилметил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (1) (600 мг, 1,043 ммоль) в ТГФ (7 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (100 мг, 4,173 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (2). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=562,63 (M+H)<sup>+</sup>

[001369] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (4)

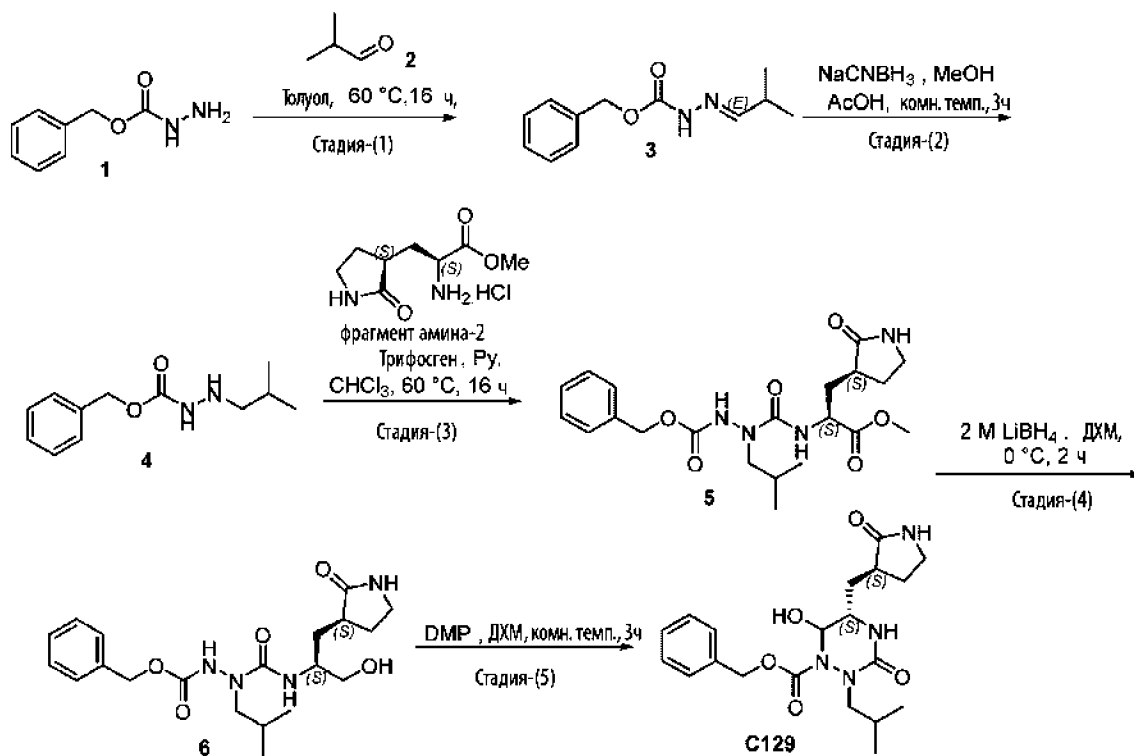
[001370] К перемешиваемому раствору 2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (2) (450 мг, 0,802 ммоль) в ДХМ (8 мл) одновременно добавляли NHTU (259 мг, 1,203 ммоль), DIPEA (0,41 мл, 2,406 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ий (3) (259 мг, 1,203 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (4). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 671,32 (M+H)<sup>+</sup>

[001371] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((4-амино-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C128)

[001372] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (4) (200 мг, 0,298 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (128 мг, 0,745 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при

комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали ДХМ ( $2 \times 15$  мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((4-амино-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C128**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  589,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001373] Пример 104: Синтез соединения C129



### Бензил(*E*)-2-(2-метилпропилиден)гидразин-1-карбоксилат (3)

[001374] К перемешиваемому раствору бензилгидразинкарбоксилата (1) (5 г, 30,12 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли изобутиральдегид (2,7 мл, 30,12 ммоль) и перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением бензил(*E*)-2-(2-метилпропилиден)гидразин-1-карбоксилата (3). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане; Rf: 0,7 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  221,29 (M+H)<sup>+</sup>

[001375] Бензил-2-изобутилгидразин-1-карбоксилат (4)

[001376] К перемешиваемому раствору бензил(*E*)-2-(2-метилпропилиден)гидразин-1-карбоксилата (3) (3 г, 13,574 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,5 мл), а затем цианоборогидрид натрия (1,7 г, 27,149 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и

ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, и соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением бензил-2-изобутилгидразин-1-карбоксилата (**4**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 223,26 [M+H]<sup>+</sup>

[001377] Бензил-2-изобутил-2-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)гидразин-1-карбоксилат (**5**)

[001378] К перемешиваемому раствору бензил-2-изобутилгидразин-1-карбоксилата (**4**) (1 г, 4,504 ммоль) в хлороформе (15 мл) одновременно добавляли пиридин (1 мл, 1 об.) и метил-(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1 г, 5,405 ммоль), трифосген (666 мг, 2,252 ммоль) при 0°C и перемешивали при 60°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, и соединение элюировали 8% метанолом в дихлорметане с получением бензил-2-изобутил-2-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)гидразин-1-карбоксилата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=435,39 [M+H]<sup>+</sup>

[001379] Бензил-2-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-2-изобутилгидразин-1-карбоксилат (**6**)

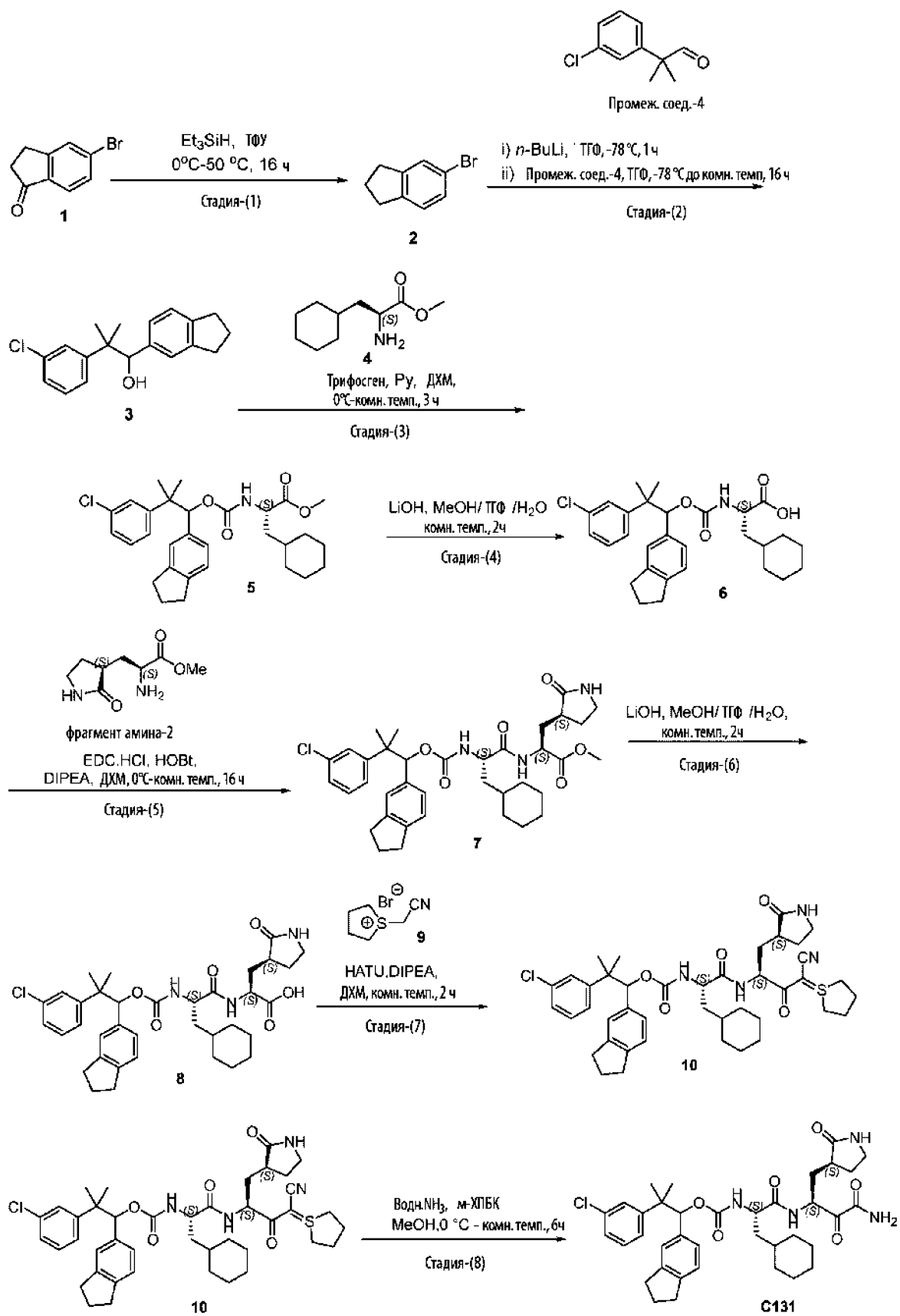
[001380] К перемешиваемому раствору бензил-2-изобутил-2-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил) гидразин-1-карбоксилата (**5**) (1 г, 2,304 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,3 мл, 4,608 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением бензил-2-((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-2-изобутилгидразин-1-карбоксилата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 407,69 [M+H]<sup>+</sup>

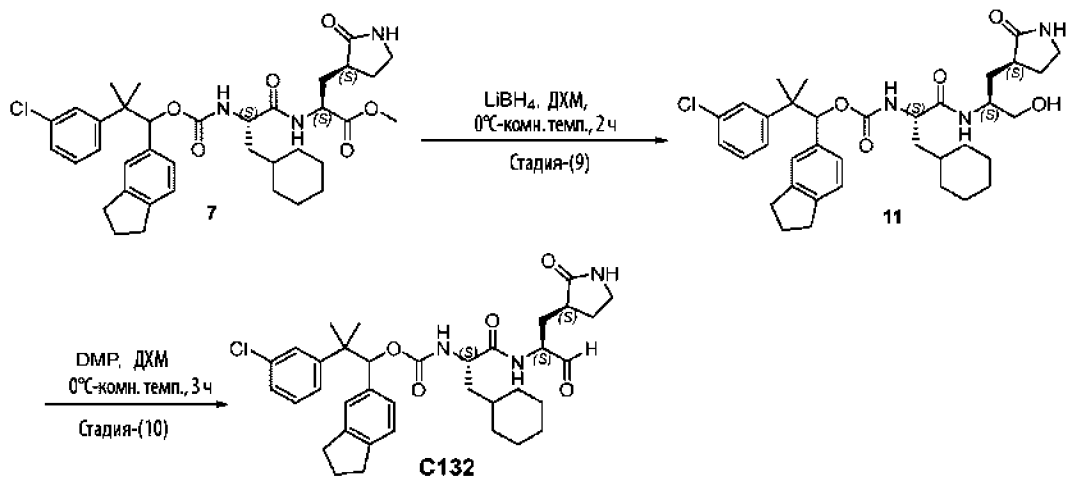
[001381] Бензил-(5S)-6-гидрокси-2-изобутил-3-оксо-5-(((S)- -2-оксопирролидин-3-ил)метил)-1,2,4-триазинан-1-карбоксилат (соединение C129)

[001382] К перемешиваемому раствору бензил-2-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-2-изобутилгидразин-1-карбоксилата (**6**) (150 мг, 0,369 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (469 мг, 1,107 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением бензил-(5*S*)-6-гидрокси-2-изобутил-3-оксо-5-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-1,2,4-триазинан-1-карбоксилата (соединение C129) **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 405,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001383] Пример 105: Синтез соединений C132 и C131.





[001384] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-1-ол (2)

[001385] К перемешиваемому раствору 5-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (10 г, 47,846 ммоль) в трифторуксусной кислоте (50 мл) медленно добавляли триэтилсилан (76 мл, 478,6 ммоль) при 0 °С, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои нейтрализовали водн. раствором гидрокарбоната натрия (2 x 200 мл) и промывали водой (200 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 5-бром-2,3-дигидро-1*H*-индена (2). Система ТСХ: петролейный эфир  $R_f$ : 0,8 ГХМС (ESI):  $m/z$  196,7 [M+H]<sup>+</sup>

[001386] 2-(3-Хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропан-1-ол (3)

[001387] Раствор 5-бром-2,3-дигидро-1*H*-индена (2) (2,5 г, 12,820 ммоль) в ТГФ (25 мл) охлаждали до -78 °С, затем к вышеуказанной смеси *n*-бутиллитий 2,0 М в ТГФ (7,69 мл, 15,384 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -78°С в течение 1 ч. После этого добавляли раствор 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропанола (промеж. соед.-4) (3,5 г, 19,23 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропан-1-ола (3). Система ТСХ: 5% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  284,76 [M-OH]<sup>+</sup>

[001388] Метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (5)

[001389] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропан-1-ола (3) (4 г, 13,33 ммоль), гидрохлорида метил(*S*)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (4) (3,53 г, 15,99 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (4 мл, 1 об.), а затем трифосген (1,97 г, 6,66 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной



температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**5**). Система ТСХ: 10% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  534,37  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[001390] (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**6**)

[001391] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (3,5 г, 6,849 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{TGF}$  (20 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (0,86 г, 20,549 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} \sim 3$  и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=520,29 [\text{M}+\text{Na}]^+$

[001392] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[001393] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**6**) (2,5 г, 5,03 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли EDC.HCl (1,44 г, 7,545 ммоль),  $\text{HOBT}$  (1,01 г, 7,545 ммоль) и DIPEA (2,72 мл, 15,09 г. ммоль) при 0 °C, затем гидрохлорид метил-2-амино-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,34 г, 6,036 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением метил(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=666,47 [\text{M}+\text{H}]^+$

[001394] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**8**)

[001395] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-

3-(*S*-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**) (850 мг, 1,278 ммоль) в ТГФ (4 мл), воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (165 мг, 3,83 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропоксикарбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**8**). 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=652,53 (M+H)<sup>+</sup>

[001396] 2-(3-Хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*-1-((*S*-4-циано-3-оксо-1-((*S*-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**10**)

[001397] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропоксикарбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**8**) (350 мг, 0,453 ммоль) ДМФА (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (306 мг, 0,806 ммоль), DIPEA (0,29 мл, 1,6128 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**9**) (167 мг, 0,806 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (25 мл), экстрагировали 5% метанолом в дихлорметане (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*-1-((*S*-4-циано-3-оксо-1-((*S*-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=761,63 (M+H)<sup>+</sup>

[001398] 2-(3-Хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*-1-((*S*-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С131)

[001399] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*-1-((*S*-4-циано-3-оксо-1-((*S*-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**) (150 мг, 0,197 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли *m*-ХПБК (65%) (105 мг, 0,3947 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C, а затем добавляли водн. раствор аммиака (1,5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*-

1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С131**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  679,1 [M+H]<sup>+</sup>

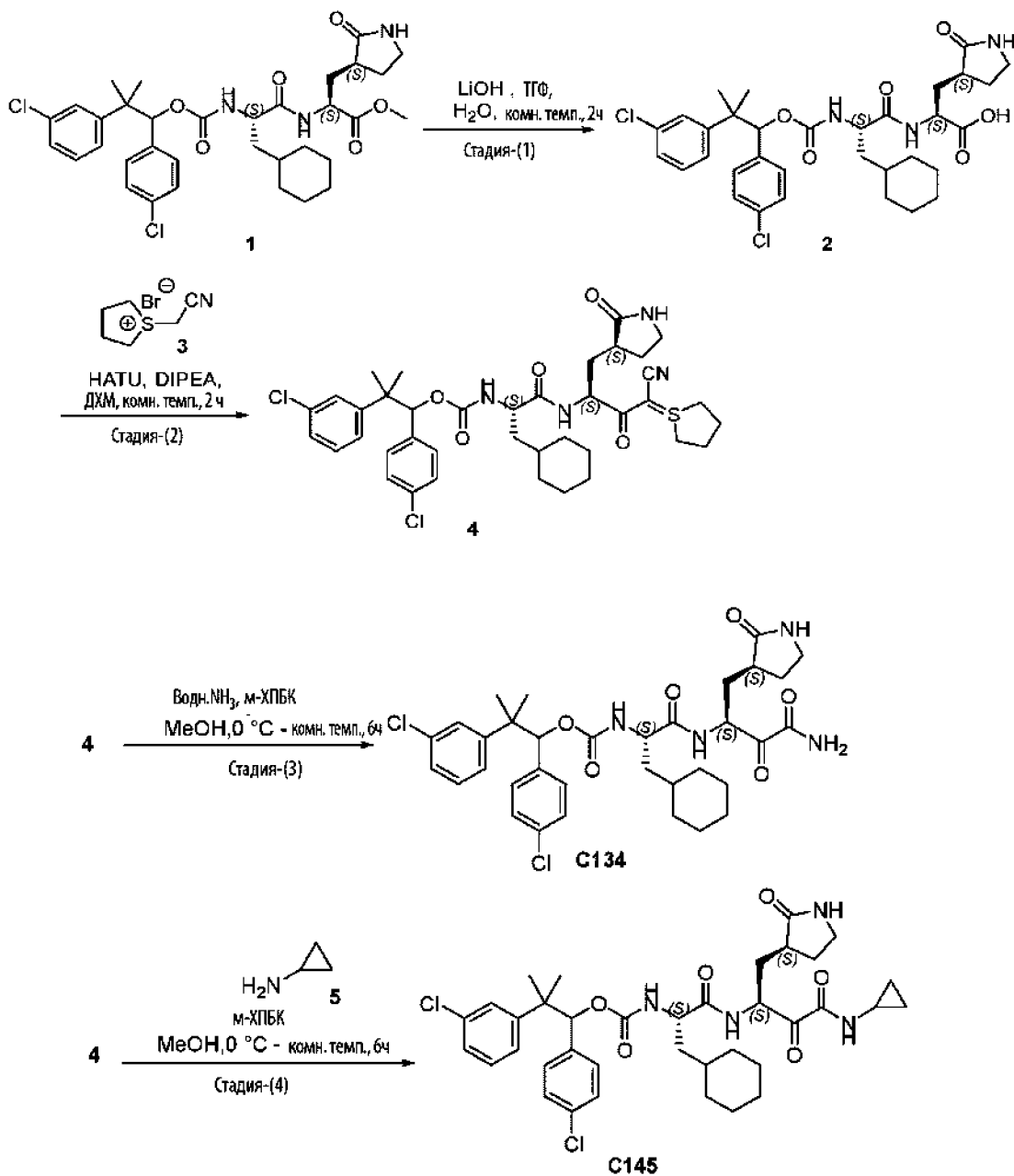
[001400] 2-(3-Хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (11)

[001401] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**) (500 мг, 0,7518 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,75 мл, 1,503 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**11**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =638,74 [M+H]<sup>+</sup>

[001402] 2-(3-Хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (**соединение С132**)

[001403] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**11**) (200 мг, 0,3139 ммоль) в этилацетата (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (399 мг, 0,9419 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. . За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После полного израсходования исходного материала по данным ТСХ и ЖХМС реакцию массу фильтровали через слой целита, и слой целита тщательно обрабатывали этилацетатом (30 мл). Затем органический слой промывали 10% раствором тиосульфата натрия (2×50 мл), затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×50 мл), водой (1×50 мл), соевым раствором (1×50 мл). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Затем неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С132**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ  $R_f$ : 0,45 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =636,00 (M+H)<sup>+</sup>

[001404] Пример 106: Синтез соединений С145 и С134.



[001405] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[001406] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (2,5 г, 3,793 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (466 мг, 11,380 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-

метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 646,49 [M+H]<sup>+</sup>

[001407] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

[001408] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (500 мг, 0,775 ммоль) ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (441 мг, 1,16 ммоль), DIPEA (0,4 мл, 2,32 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**3**) (239 мг, 1,162 ммоль) при 0°C при 0°C и перемешивании при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 755,47 [M+H]<sup>+</sup>

[001409] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С134)

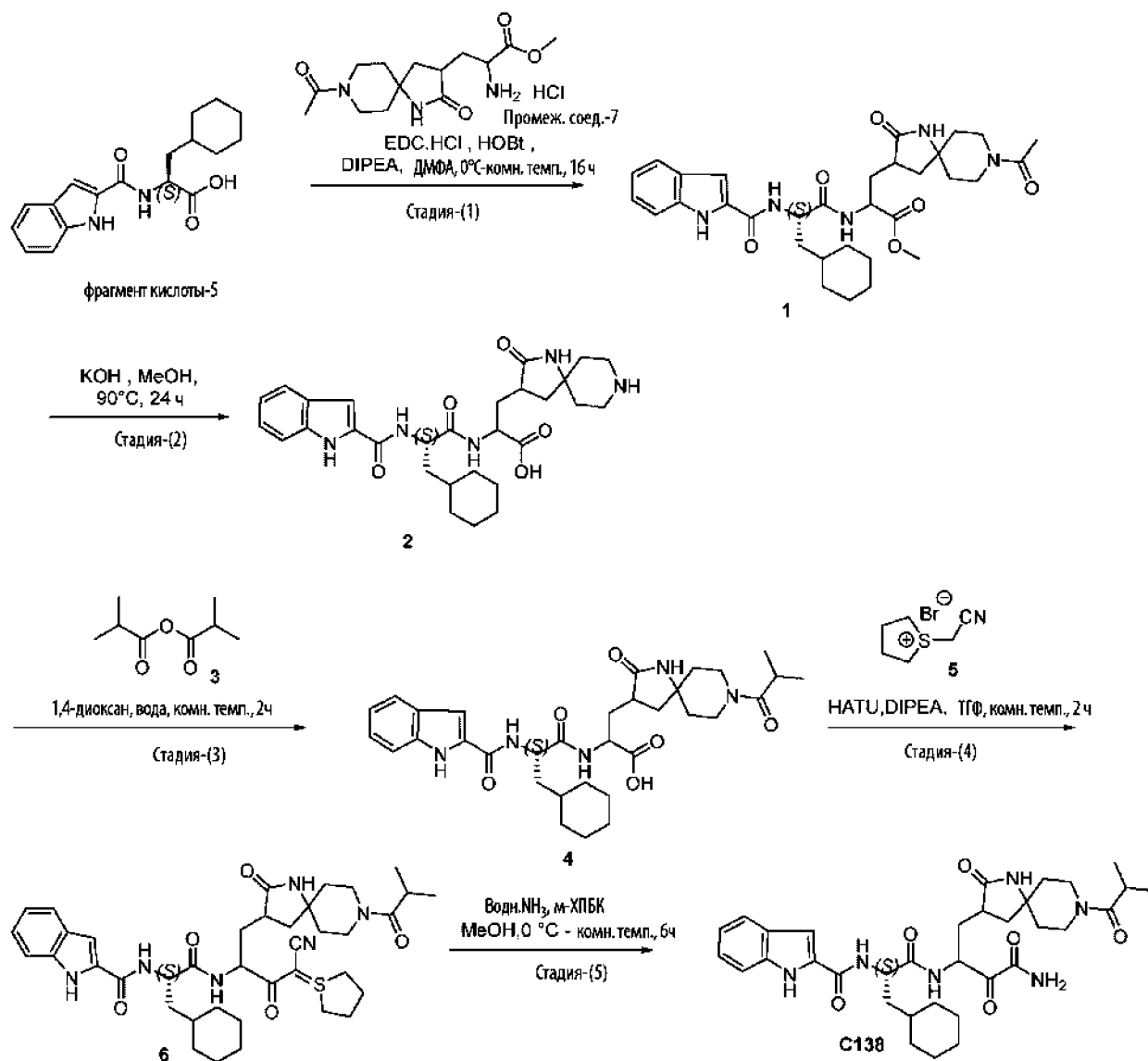
[001410] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (200 мг, 0,265 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (91 мг, 0,530 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С134**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 673,1 [M+H]<sup>+</sup>

[001411] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С145)

[001412] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-

метилпропил 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (0,2 г, 0,265 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли м-ХПБК (91 мг, 0,530 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли циклопропиламин (2,0 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С145**). Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  713,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001413] Пример 107: Синтез соединения С138



[001414] Метил-(*S*)-3-(((*S*)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-(((*S*)-3-

циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноат (1)

[001415] К перемешиваемому раствору (R)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (фрагмент кислоты-5) (1 г, 3,1 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC·HCl (912 мг, 4,7 ммоль), НОВТ (644 мг, 4,7 ммоль), DIPEA (1,69 мл, 9,5 ммоль) и гидрохлорид метил(S)-3-((R)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-аминопропаноата (**промеж. соед.-7**) (1,16 г, 3,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**1**) (1,6 г, 2,6 ммоль, выход 89%) в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета. **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 594,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001416] 2-((S)-3-Циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая кислота (2)

[001417] К перемешиваемому раствору метил(S)-3-((S)-8-ацетил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропаноата (**1**) (500 мг, 0,84 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид калия (280 мг, 5,05 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении с получением 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декана.-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (450 мг, 0,83 ммоль, выход 99,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. **Система ТСХ:** 15% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 538,6 [M+H]<sup>+</sup>

[001418] 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(8-изобутирил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая кислота (4)

[001419] К перемешиваемому раствору 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (450 мг, 0,83 ммоль) в диоксане (4,5 мл) и воде (2,2 мл) при 0°C добавляли изомасляный ангидрид (**3**) (0,65 мл, 4,18 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре. В течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении и подкисляли 1N HCl, экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 20% ацетонитрилом в воде с получением 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(8-изобутирил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-

ил)пропановой кислоты (**4**) (150 мг, 0,24 ммоль, выход 29,4%) в виде белого твердого вещества. Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 608,7 [M+H]<sup>+</sup>

[001420] N-((2S)-1-((4-циано-1-(8-изобутирил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**6**)

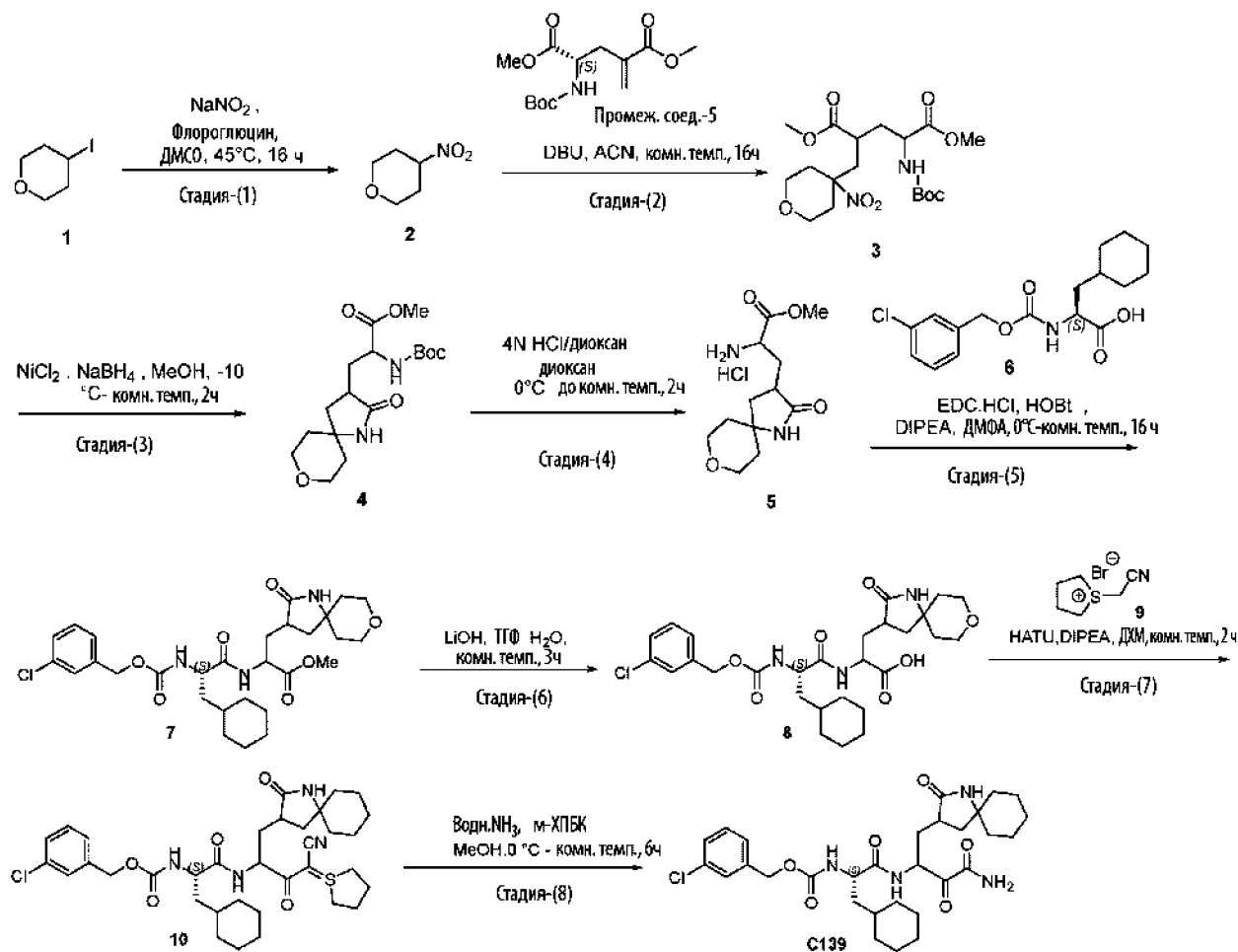
[001421] К перемешиваемому раствору 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(8-изобутирил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**4**) (150 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (3 мл) одновременно добавляли НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,74 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**5**) (101 мг, 0,49 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (15 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((2S)-1-((4-амино-1-(8-изобутирил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**6**) (150 мг, 0,21 ммоль, выход 88%) в виде твердого вещества желтого цвета. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 717,8 [M+H]<sup>+</sup>

[001422] N-((2S)-1-((4-амино-1-(8-изобутирил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (соединение С138)

[001423] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((4-циано-1-(8-изобутирил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**6**) (150 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли м-ХПБК (90 мг, 0,52 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1,1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((4-амино-1-(8-изобутирил-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**соединение С138**) (7 мг, 0,019 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества с мталлическим оттенком. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 635,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001424] Пример 108: Синтез соединения С139





#### [001425] 4-Нитротетрагидро-2H-пиран(2)

[001426] К перемешиваемому раствору 4-йодтетрагидро-2H-пирана (**1**) (10,0 г, 47,1 ммоль) ДМФА (250 мл) добавляли  $\text{NaNO}_2$  (6,4 г, 94,3 ммоль), флороглюцин (9,5 г, 75,4 ммоль), ДМСО (100 мл) добавляли и нагревали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром ( $2 \times 60$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, элюируя 20% раствором этилацетата и гексана, с получением 4-нитротетрагидро-2H-пирана (**2**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=131,92$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001427] Диметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((4-нитротетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пентандиоат(**3**) К перемешиваемому раствору 4-нитротетрагидро-2H-пирана (**2**) (2,1 г, 16,0 ммоль) в ACN (20 мл), воде (20 мл) добавляли диметил(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоат (5,06 г, 17,6 ммоль) и DBU (7,3 мл, 48,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, элюируя

30% этилацетатом и гексаном, с получением диметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((4-нитротетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пентандиоата (3). Система ТСХ: 30% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 441,25 [M+Na]<sup>+</sup>

[001428] Метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат(4) К перемешиваемому раствору 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((4-нитротетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пентандиоата (3) (5,5 г, 13,15 ммоль) в MeOH (250 мл), добавляли NiCl<sub>2</sub> (1,69 г, 13,15 ммоль) и перемешивали при -10 °С в течение 10 мин. К нему добавляли NaBH<sub>4</sub> (2,5 г, 65,7 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. После того как ТСХ указала на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали, гасили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl, фильтровали через кальцитовый слой, и фильтрат экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (2×60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (4). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 379,1 [M+Na]<sup>+</sup>

[001429] Гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (5)

[001430] К перемешиваемому раствору метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (4) (3,8 г, 10,67 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 4N HCl/диоксан (30 мл) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида метил-2-амино-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (5). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 257,24 [M+H]<sup>+</sup>

[001431] Метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат(7) К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (6) (1,5 г, 4,7 ммоль) в ДМФА (15 мл) последовательно добавляли EDC.HCl (1,35 г, 7,1 ммоль), HOBT (0,95 г, 7,1 ммоль), DIPEA (2,6 мл, 14,1 ммоль) и гидрохлорида метил-2-амино-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (5) (1,44 г, 4,7 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, элюируя 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (7). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=578,59 [M+H]<sup>+</sup>

[001432] 2-((S)-2-(((3-Хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая

кислота (8)

[001433] К перемешиваемому раствору метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (7) (0,700 г, 1,2 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (0,152 г, 3,6 ммоль) при комн. темп. и продолжали перемешивание в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (8). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 564,6 [M+H]<sup>+</sup>

[001434] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат(10)

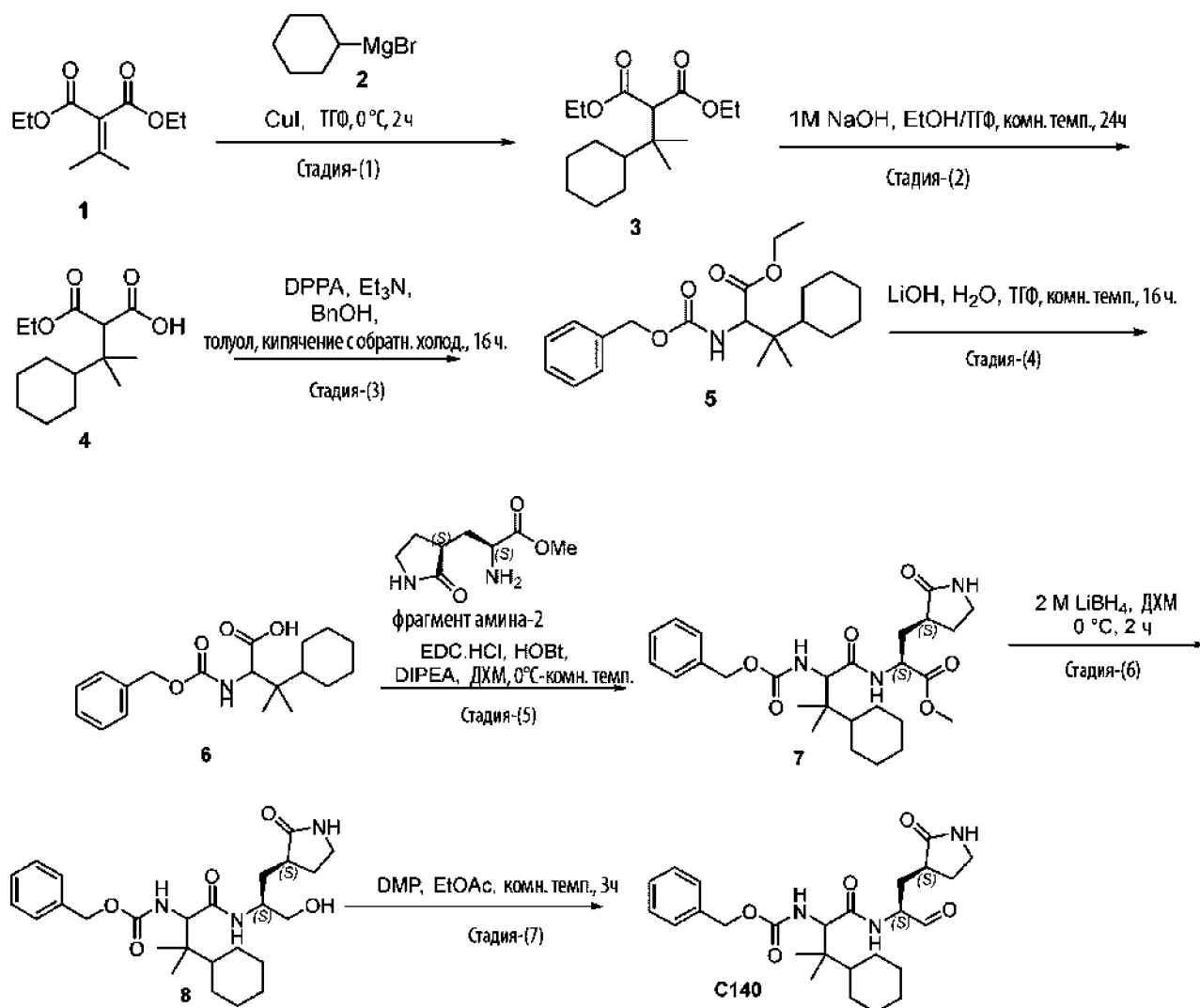
[001435] К перемешиваемому раствору 2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (8) (0,550 г, 0,97 ммоль) в ДХМ (20 мл), добавляли NATU (0,555 г, 1,4 ммоль), DIPEA (0,5 мл, 2,92 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (9) (0,315 г, 1,46 ммоль) при 0 °С, затем продолжали перемешивание при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[10.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 673,4 [M+H]<sup>+</sup>

[001436] 3-Хлорбензил-((2S)-1-((4-амино-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С139)

[001437] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10) (0,270 г, 0,40 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли м-ХПБК (206,93 мг, 1,2 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (2,0 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-((4-амино-3,4-диоксо-

1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С139**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  591,1  $[M+H]^+$

[001438] Пример 109: Синтез соединения С140



### Диэтил-2-(2-циклогексилпропан-2-ил)малонат (3)

[001439] Раствор диэтил-2-(пропан-2-илиден)малоната (**1**) (5 г, 25,00 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали до 0 °С, затем добавляли иодид меди (I) (7,1 г, 37,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч. Затем к вышеуказанной смеси по каплям добавляли 1,0 М циклогексилмагнийбромид в ТГФ (75 мл, 75,00 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Смесь гасили 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и промывали водой (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением диэтил-2-(2-циклогексилпропан-2-ил)малоната (**3**). Система ТСХ: 5% этилацетата в петролейном эфире **Rf**: 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  471,27  $[M+Na]^+$

[001440] 3-Циклогексил-2-(этоксикарбонил)-3-метилбутановая кислота (4)

[001441] Перемешиваемый раствор диэтил-2-(2-циклогексилпропан-2-ил)малоната

(3) (4,5 г, 15,84 ммоль) в смеси этанола (100 мл) и ТГФ (50 мл) обрабатывали 1N раствором NaOH (25 мл, 15,84 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 24 ч смесь упаривали до сиропа, растворяли в воде (200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Водную фазу подкисляли 1N HCl до pH 2,0 и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-циклогексил-2-(этоксикарбонил)-3-метилбутановой кислоты (4). Система ТСХ: 50% EtOAc в петролейном эфире Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 279,29 [M+Na]<sup>+</sup>

[001442] Этил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутаноат (5)

[001443] К перемешиваемому раствору 3-циклогексил-2-(этоксикарбонил)-3-метилбутановой кислоты (4) (3 г, 11,718 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляли триэтиламин (3,31 мл, 23,436 ммоль) и дифенилфосфорилазид (3,77 мл, 17,578 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли бензиловый спирт (1,8 мл, 17,57 ммоль), и реакционную смесь снова кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После упаривания растворителя неочищенный материал гасили 5% раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, а неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением этил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутаноата (5). Система ТСХ: 5% EtOAc в петролейном эфире Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 362,36 [M+H]<sup>+</sup>

[001444] 2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутановая кислота (6)

[001445] К перемешиваемому раствору этил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутаноата (5) (3,2 г, 8,31 ммоль) в MeOH/ТГФ (15 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (1,1 г, 26,59 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутановой кислоты (6). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 334,37 [M+H]<sup>+</sup>

[001446] Метил-(2S)-2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (7)

[001447] К перемешиваемому раствору 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутановой кислоты (6) (2,4 г, 7,207 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли

EDC·HCl (2,06 г, 10,81 ммоль), HOBT (1,46 г, 10,81 ммоль) и DIPEA (3,87 мл, 21,6216 ммоль) при 0 °С, затем гидрохлорид метил-2-амино-2-метил-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2А**) (1,9 г, 8,64 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением метил-(2*S*)-2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=502,60 [M+H]<sup>+</sup>

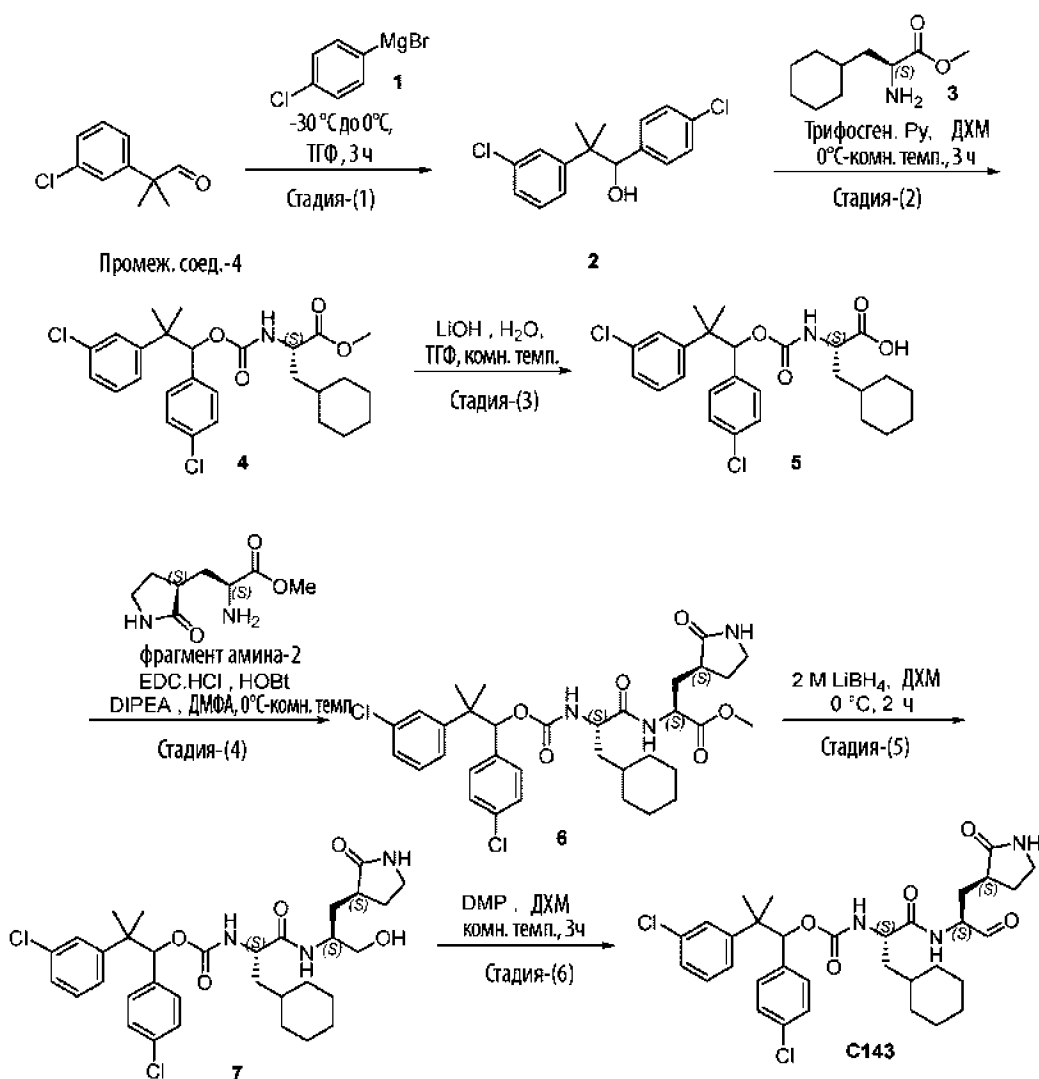
[001448] Бензил-(3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**8**)

[001449] К перемешиваемому раствору метил(2*S*)-2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклогексил-3-метилбутанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**) (500 мг, 0,998 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,99 мл, 1,996 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением бензил-(3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 474,46 [M+H]<sup>+</sup>

[001450] Бензил(3-циклогексил-3-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутан -2-ил)карбамат (соединение С140)

[001451] К перемешиваемому раствору бензил-(3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (**8**) (200 мг, 0,422 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (268 мг, 0,634 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. . За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После полного израсходования исходного материала по данным ТСХ и ЖХМС реакционную массу фильтровали через слой целита, и слой целита тщательно обрабатывали этилацетатом (30 мл). Затем органический слой промывали 10% раствором тиосульфата натрия (2×50 мл), затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×50 мл), водой (1×50 мл), соевым раствором (1×50 мл). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Затем неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением бензил(3-циклогексил-3-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутан -2-ил)карбамата (**соединение С140**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,45 ЖХМС (ИЭР): m/z 472,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001452] Пример 110: Синтез соединения С143



[001453] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (2)

[001454] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналя (**промеж. соед.-4**) (5 г, 27,472 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли (4-хлорфенил)магнийбромид (54 мл, 54,945 ммоль) при  $-30^{\circ}\text{C}$ , и реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (2). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане **Rf**: 0,3 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z=277,19$  [M-OH]

[001455] Метил-(2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (4)

[001456] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (2) (3 г, 10,20 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли пиридин (3 мл), гидрохлорид метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (3) (2,4 г, 13,265 ммоль), затем порциями добавляли трифосген (1,5 г, 5,102 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комн.

темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водн. HCl (50 мл), затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 15% этилацетатом в гексане, с получением метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане **R<sub>f</sub>**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=528,52 [M+Na]<sup>+</sup>

[001457] (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**5**)

[001458] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (4,2 г, 8,313 ммоль) в ТГФ (15 мл), к воде (10 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1 г, 24,940 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**), которую использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 514,45 [M+Na]<sup>+</sup>

[001459] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[001460] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**) (4 г, 8,143 ммоль) в ДМФА (35 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (2,3 г, 12,219 ммоль), HOBT (1,6 г, 12,219 ммоль), DIPEA (3,5 мл, 24,429 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,8 г, 9,775 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 80% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 660,47 [M+H]<sup>+</sup>

[001461] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-



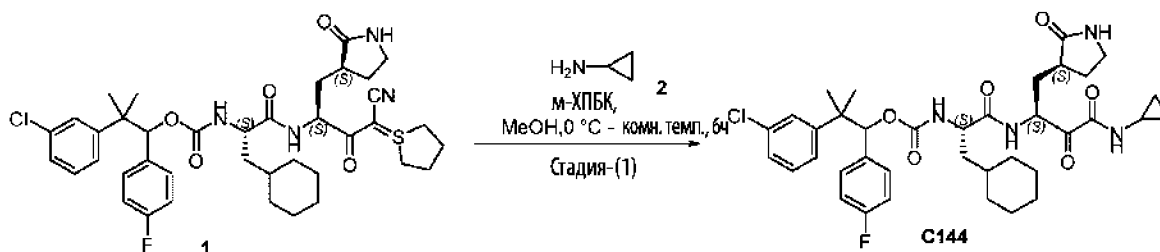
ил)пропаноат (7)

[001462] К перемешиваемому раствору метил(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (700 мг, 1,062 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1 мл, 4,878 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**7**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=632,65 (M+H)<sup>+</sup>

[001463] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С143)

[001464] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**7**) (200 мг, 0,316 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (403 мг, 0,95 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С143). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=630,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001465] Пример 111: Синтез соединения С144

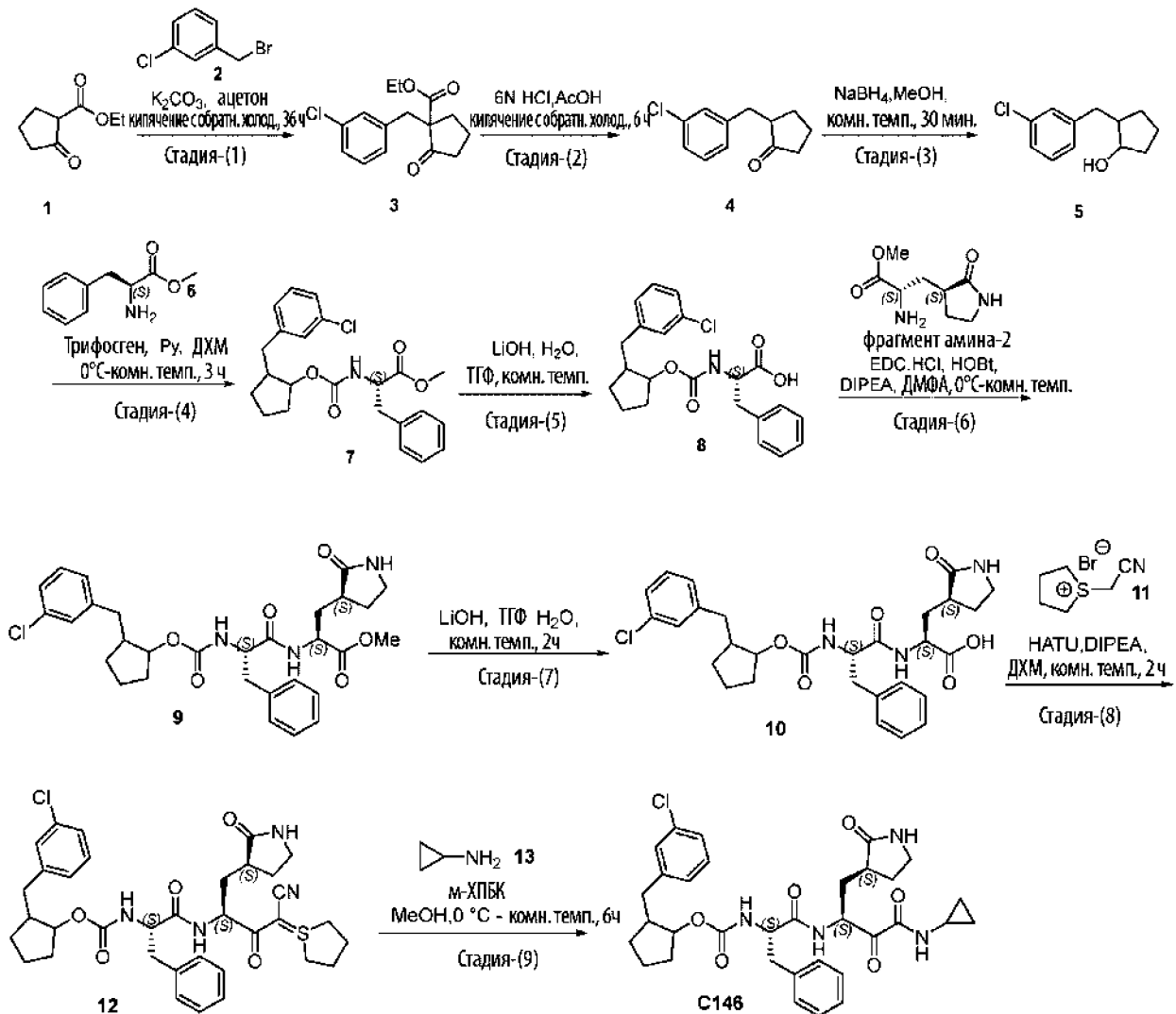


[001466] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С144)

[001467] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**1**) (150

мг, 0,203 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли м-ХПБК (69 мг, 0,406 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли циклопропанамин (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С144**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 697,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001468] Пример 112: Синтез соединения С146



[001469] Этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (3)

[001470] К перемешиваемому раствору K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,6 г, 128,205 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (**1**) (10 г, 64,102 ммоль), а затем 1-(бромметил)-3-хлорбензол (9,6 мл, 76,923 ммоль) при комн. темп., и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 70°С в течение 36 ч. За ходом реакции следили с

помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл), затем экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 100$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 3% этилацетатом в гексане, с получением этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (**3**). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=281,23$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001471] 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-он (4)

[001472] К перемешиваемому раствору этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (**3**) (15 г, 35,714 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (150 мл) добавляли 6N водную  $\text{HCl}$  (75 мл) при комн. темп., и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при  $120^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и выливали в ледяную воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% этилацетатом в гексане, с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-она (**4**). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=209,09$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001473] 2-(3-Хлорбензил)циклопентан-1-ол (5)

[001474] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-она (**4**) (5 г, 24,038 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (1,82 г, 48,076 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N  $\text{HCl}$  и упаривали для удаления растворителя, затем экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-ола (**5**). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  193,14  $[\text{M}-\text{OH}]$

[001475] Метил-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-*L*-фенилаланинат (7)

[001476] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-ола (**5**) (3 г, 14,28 ммоль), метил-*L*-фенилаланината  $\text{HCl}$  (**6**) (3 г, 16,75 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (9 мл, 3 об.), затем трифосген (2,1 г, 7,09 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили 2N  $\text{HCl}$  (30 мл), экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 50$  мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-*L*-фенилаланината (**7**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане; Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=416,4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001477] (((2-(3-Хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-*L*-фенилаланин (3)

[001478] К перемешиваемому раствору метил-(((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-*L*-фенилаланината (**7**) (2,1 г, 5,06 ммоль) в ТГФ (20 мл), деминерализованной воде (10 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (622 мг, 15,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N водн. HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-*L*-фенилаланина (**8**), который использовали непосредственно на следующей стадии. **Система ТСХ:** 5% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 424,3 [M+Na]<sup>+</sup>

[001479]

Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**9**)

[001480]

К

перемешиваемому

раствору

(((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-*L*-фенилаланина (**8**) (1,8 г, 4,48 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,2 г, 6,73 ммоль), НОВТ (0,9 г, 6,73 ммоль), DIPEA (2,4 мл, 13,46 ммоль) и метил-(2*S*)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,34 г, 5,422 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 570,4 [M+H]<sup>+</sup>

[001481]

(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-фенилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**10**)

[001482]

К перемешиваемому раствору метилметил(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-фенилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**) (1,1 г, 1,495 ммоль) в ТГФ (20 мл), деминерализованной воде (10 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (622 мг, 15,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N водн. HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-фенилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**5**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 556,4 [M+H]<sup>+</sup>

[001483]

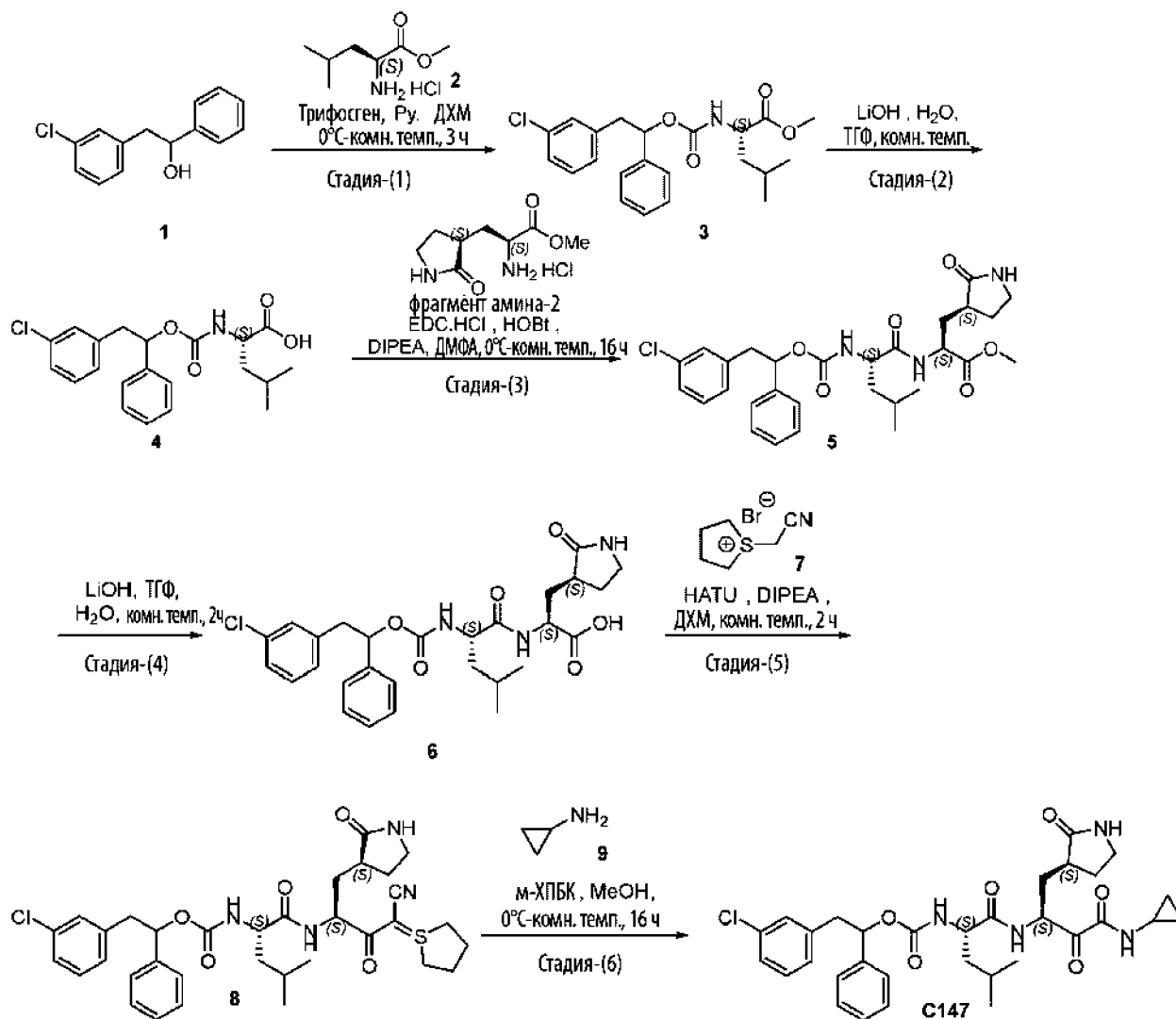
2-(3-Хлорбензил)циклопентил-((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (**12**)

[001484] К перемешиваемому раствору 2*S*-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-фенилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**10**) (500 мг, 8,99 ммоль) ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (680 мг, 1,33 ммоль), DIPEA (0,4 мл, 4,41 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**11**) (455 мг, 2,20 ммоль) при 0 °С и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением ((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (**12**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 665,4 [M+H]<sup>+</sup>

[001485] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (соединение С146)

[001486] К перемешиваемому раствору ((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (**12**) (120 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (62 мг, 0,36 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли циклопропиламин (0,01 мл, 0,21 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (соединение С146). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 623,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001487] Пример 113: Синтез соединения С147



### Метил-((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцинат (3)

[001488] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтан-1-ола (1) (4 г, 17,23 ммоль) и гидрохлорид метил-L-лейцината (2) (3,7 г, 25,85 ммоль) в ДХМ (40 мл), добавляли пиридин (12 мл, 3 об.), затем трифосген (2,5 г, 8,61 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N HCl (50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцината (3). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=426,43 [M+Na]<sup>+</sup>

### [001489] ((2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцин (4)

[001490] К перемешиваемому раствору метил-((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцината (4) (2,2 г, 5,45 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (671 мг, 16,37 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС.

Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцина (**4**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 412,41 [M+Na]<sup>+</sup>

[001491] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**5**)

[001492] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцина (**4**) (1,7 г, 4,36 ммоль) ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,2 г, 6,55 ммоль), HOBT (0,88 г, 6,55 ммоль), DIPEA (1,8 мл, 13,10 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (0,97 г, 5,24 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 558,57 [M+H]<sup>+</sup>

[001493] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**6**)

[001494] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (1 г, 1,79 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (220 мг, 5,37 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**9**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 544,52 [M+H]<sup>+</sup>

[001495] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**8**)

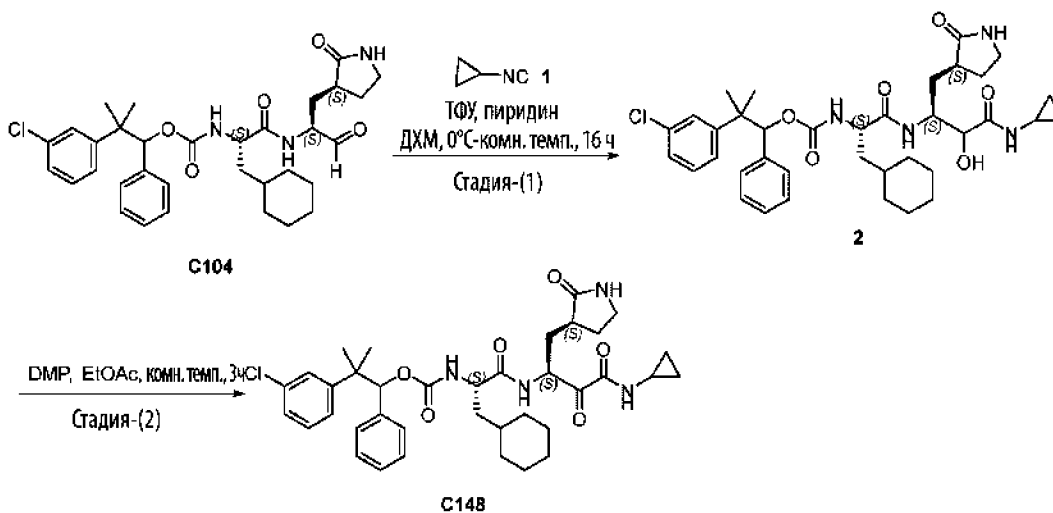
[001496] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**6**) (800 мг, 1,473 ммоль) ДХМ (10 мл) одновременно добавляли NATU (839 мг, 2,209 ммоль), DIPEA (0,6 мл, 4,41 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-

тиофен-1-ия бромид (**7**) (455 мг, 2,209 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 653,52 [M+H]<sup>+</sup>

[001497] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С147)

[001498] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-114-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**) (200 мг, 0,30 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (105 мг, 0,61 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли циклопропиламин (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С147). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 611,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001499] Пример 114: Синтез соединения С148



[001500] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-



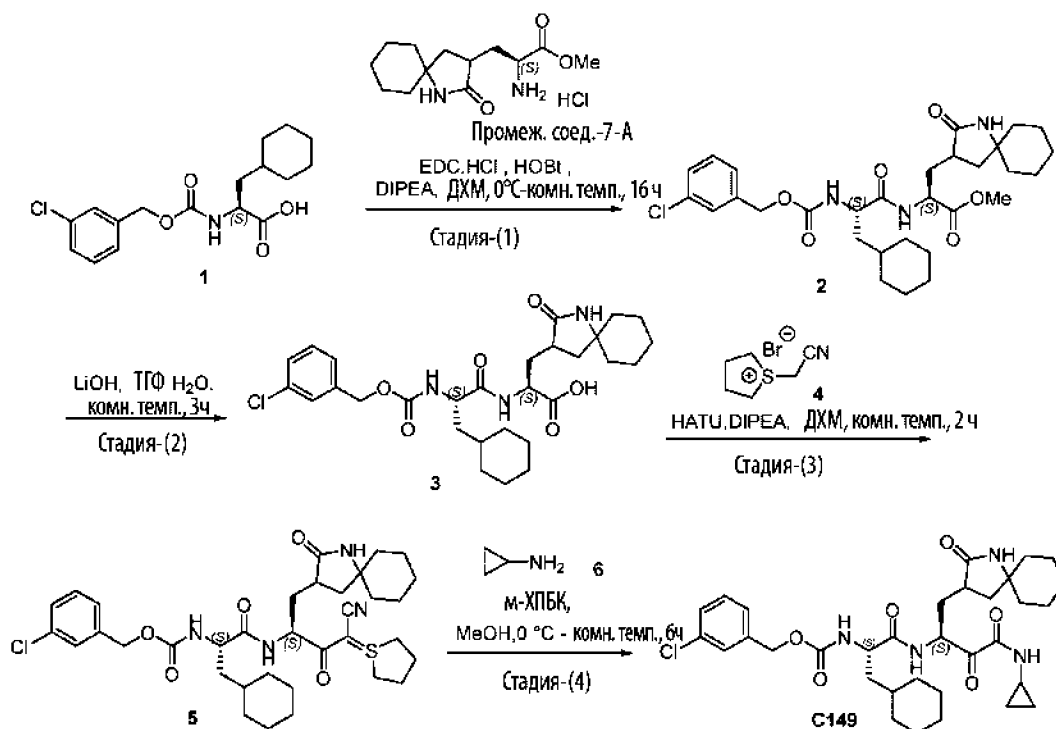
1-оксопропан-2-ил)карбамат(2)

[001501] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С104**) (250 мг, 0,409 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли пиридин (0,75 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (**1**) (41 мг, 0,614 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 10 мин. К этому добавляли ТФУ (0,06 мл, 819 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 15 мл), солевым раствором (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 5% метанол/ дихлорметан; R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=681,6 (M+H)<sup>+</sup>

[001502] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С148)

[001503] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (200 мг, 0,293 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (373 мг, 0,881 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3, 4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С148**). Система ТСХ: 10% метанол/ дихлорметан R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 679,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001504] Пример 115: Синтез соединения С149



[001505] Метил-(S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (2)

[001506] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты**) (1 г, 2,57 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC.HCl (736 мг, 3,85 ммоль), HOBT (519 мг, 3,85 ммоль), DIPEA (1,34 мл, 7,71 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (**промеж. соед.-7А**) (820 мг, 2,82 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в ДХМ, с получением метил-(S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (2). Система ТСХ: 5% метанол/ДХМ R<sub>f</sub>: 0,65 ЖХМС (ИЭР): m/z=576,66 (M+H)<sup>+</sup>

[001507] (S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая кислота (3)

[001508] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (2) (1 г, 1,73 ммоль) в ТГФ (7 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (249 мг, 5,20 ммоль) при комн. темп. и перемешивали. при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом

(2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением

(S)-2-(((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты **(3)**. Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 562,47 [M+H]<sup>+</sup>

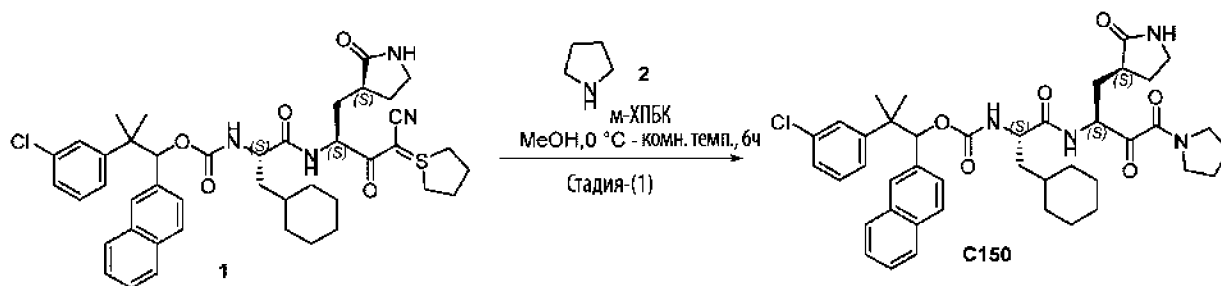
[001509] 3-Хлорбензил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат **(5)**

[001510] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты **(3)** (800 мг, 1,42 ммоль) в ТГФ (8 мл) одновременно добавляли НАТУ (798 мг, 2,135 ммоль), DIPEA (0,74 мл, 4,270 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ий **(4)** (461 мг, 2,135 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали EtoAc (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата **(5)**. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 671,53 [M+H]<sup>+</sup>

[001511] 3-Хлорбензил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С149)

[001512] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата **(5)** (300 мг, 0,447 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (192 мг, 1,117 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли циклопропанамин **(6)** (1,5 мл, 5 об.) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С149). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 629,2 [M+H]<sup>+</sup>

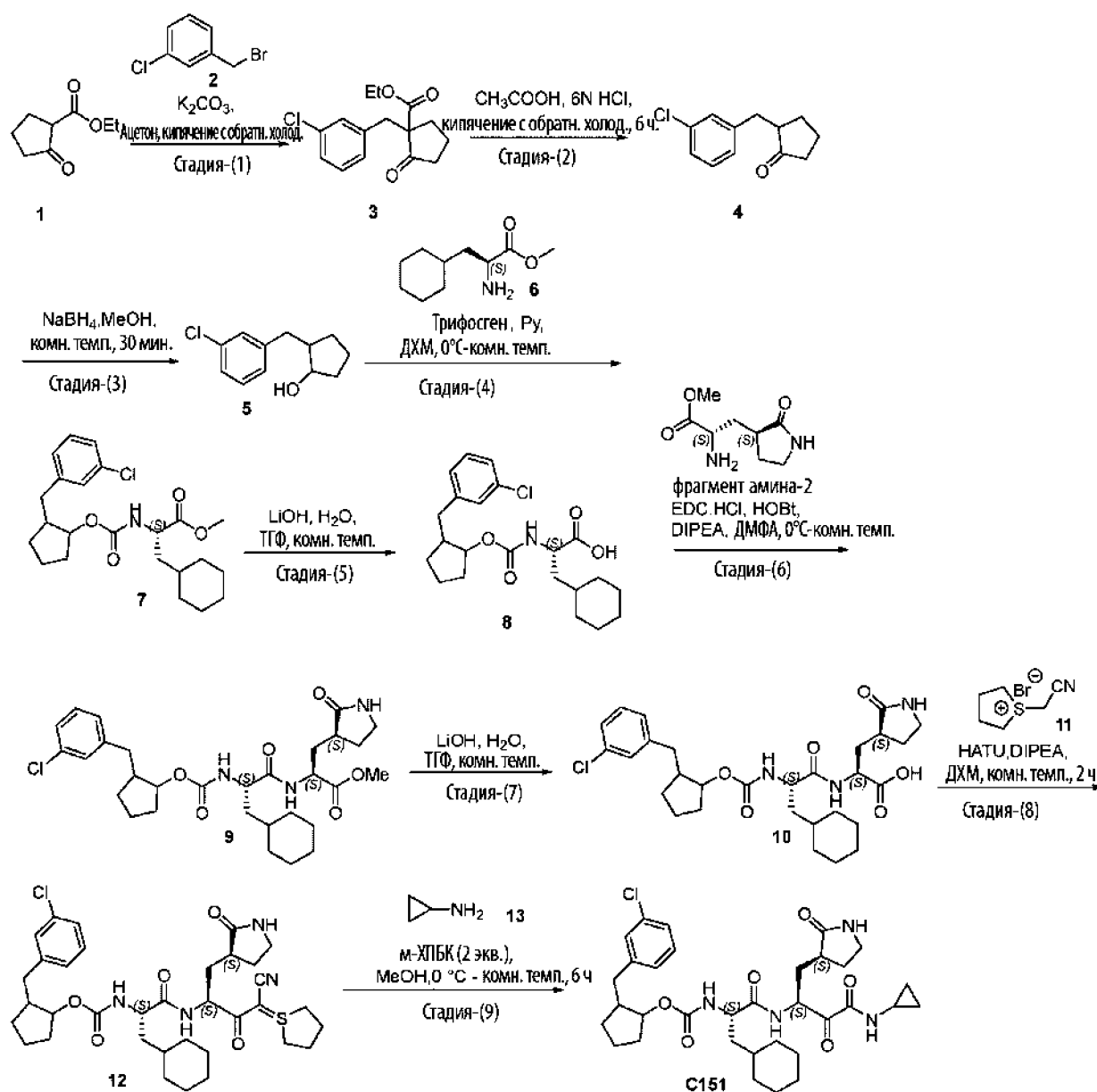
[001513] Пример 116: Синтез соединения С150



[001514] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C150)

[001515] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**1**) (400 мг, 0,519 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли м-ХПБК (223 мг, 1,29 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и добавляли пирролидин (0,738 мл, 5,1 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C150**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 743,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001516] Пример 117: Синтез соединения C151



[001517] Этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (3)

[001518] К перемешиваемому раствору  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17,6 г, 128,205 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (1) (10 г, 64,102 ммоль) при комн. темп., а затем 1-(бромметил)-3-хлорбензол (9,6 мл, 76,923 ммоль) при комн. темп., и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 70°С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), затем этилацетатный слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 3% этилацетатом в гексане, с получением этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (3). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=281,23 (M+H)<sup>+</sup>

[001519] 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-он (4)

[001520] К перемешиваемому раствору этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (3) (15 г, 35,714 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (150 мл) добавляли 6N водную HCl (75 мл) при комн. темп., и реакцию смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °С в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% этилацетатом в гексане, с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-она (4). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=209,09 [M+H]<sup>+</sup>

[001521] 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-ол (5)

[001522] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-она (4) (5 г, 24,038 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,82 г, 48,076 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комн. темп. в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь перегоняли и гасили 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-ола (5). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=193,14 [M-OH]

[001523] Метил-(2S)-2-((((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (7)

[001524] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-ола (5) (5 г, 23,809 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли пиридин (15 мл), трифосген (3,5 г, 11,904 ммоль) при 0 °С, затем добавляли метил-(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (6) (5,3 г, 28,571 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), концентрировали органический слой, снова промывали 1N водн. раствором HCl, затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 4% этилацетатом в гексане, с получением метил-(2S)-2-((((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (7). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=422,26 [M+H]<sup>+</sup>

[001525] (2S)-2-((((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (8)

[001526] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (7) (3 г, 7,125 ммоль) в ТГФ (30 мл), деминерализованной воде (10 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (513 мг, 21,377 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакцию смесь концентрировали и подкисляли 1N водн. HCl, экстрагировали

этилацетатом (2 x 25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**8**), которую использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 430,38 [M+Na]<sup>+</sup>

[001527]

Метил-(2S)-2-((2S)-2-((((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**9**)

[001528]

К перемешиваемому

раствору

(2S)-2-((((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**8**) (2,2 г, 5,405 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (1,5 г, 8,108 ммоль), НОВТ (1,09 г, 8,108 ммоль), DIPEA (2,9 мл, 16,216 ммоль) и метил(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,2 г, 6,486 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-((((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 576,61 [M+H]<sup>+</sup>

[001529]

(2S)-2-((2S)-2-((((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**10**)

[001530]

К перемешиваемому

раствору

метил-(2S)-2-((2S)-2-((((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**) (1 г, 1,739 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (125 мг, 5,217 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((2S)-2-((((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**10**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 562,47 [M+H]<sup>+</sup>

[001531]

2-(3-Хлорбензил)циклопентил-((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**12**)

[001532]

К перемешиваемому

раствору

(2S)-2-((2S)-2-((((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**10**) (0,7 г, 1,247 ммоль), ДХМ (10 мл) одновременно добавляли HATU (0,71 г, 1,871 ммоль), DIPEA (0,66 мл, 3,743 ммоль) и 1-

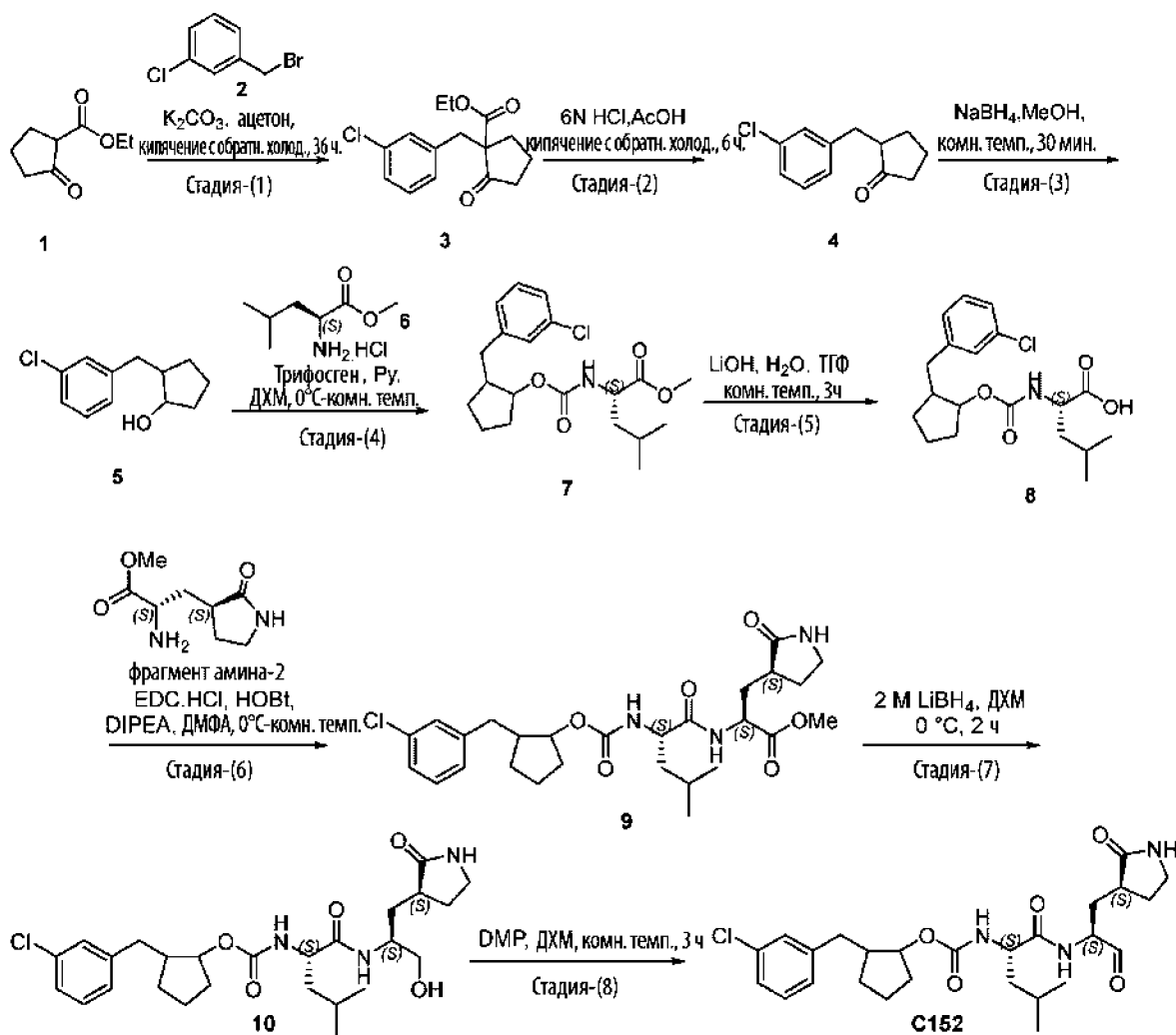
(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**11**) (239 мг, 1,871 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил-((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**12**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 671,31 [M+H]<sup>+</sup>

[001533] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С151)

[001534] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил-((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**12**) (250 мг, 0,373 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (160 мг, 0,932 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, добавляли циклопропанамин (**13**) (25 мг, 0,447 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение С151). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 629,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001535] Пример 118: Синтез соединения С152





[001536] Этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (3)

[001537] К перемешиваемому раствору  $K_2CO_3$  (17,6 г, 128,205 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (**1**) (10 г, 64,102 ммоль), а затем 1-(бромметил)-3-хлорбензол (9,6 мл, 76,923 ммоль) при комн. темп., и реакцию кипятили с обратным холодильником при  $70^\circ C$  в течение 36 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (150 мл), затем экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Органический слой промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  ( $3 \times 100$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 3% этилацетатом в гексане, с получением этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (**3**). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=281,23$  (M+H)<sup>+</sup>

[001538] 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-он (4)

[001539] К перемешиваемому раствору этил-1-(3-хлорбензил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (**3**) (15 г, 35,714 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (150 мл) добавляли 6N водную HCl (75 мл) при комн. темп., и реакцию кипятили с обратным холодильником при  $120^\circ C$  в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ.

Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и выливали в ледяную воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% этилацетатом в гексане, с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-она (4). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=209,09 (M+H)<sup>+</sup>

[001540] 2-(3-Хлорбензил)циклопентан-1-ол (5)

[001541] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-она (4) (5 г, 24,038 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,82 г, 48,076 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N HCl и упаривали для удаления растворителя, затем экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-ола (5). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 193,14 [M-OH]

[001542] Метил-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцинат (6)

[001543] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентан-1-ола (5) (1,7 г, 8,095 ммоль) добавляли гидрохлорид метил-L-лейцината (5) (1,4 г, 9,714 ммоль) в ДХМ (15 мл) порциями добавляли пиридин (5,1 мл, 24,285 ммоль), затем трифосген (1,19 г, 4,047 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водным раствором HCl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 4% этилацетатом в гексане, с получением метил-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-L-лейцината (7). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=382,38 (M+H)<sup>+</sup>

[001544] (((2-(3-Хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-L-лейцин (8)

[001545] К перемешиваемому раствору метил-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-L-лейцината (7) (1,6 г, 4,199 ммоль) в ТГФ (20 мл), деминерализованной воде (10 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (302 мг, 12,598 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N водн. раствором HCl, экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением (((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-L-лейцина (8), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=368,22 (M+H)<sup>+</sup>

[001546]

Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (9)

[001547] К перемешиваемому раствору (((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-L-лейцина (**8**) (1,4 г, 3,814 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,09 г, 5,722 ммоль), НОВТ (0,772 г, 5,722 ммоль), DIPEA (2,1 мл, 18,018 ммоль) и метил(2S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (1,34 г, 15,422 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-(2S)-2-(((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 536,59 (M+H)<sup>+</sup>

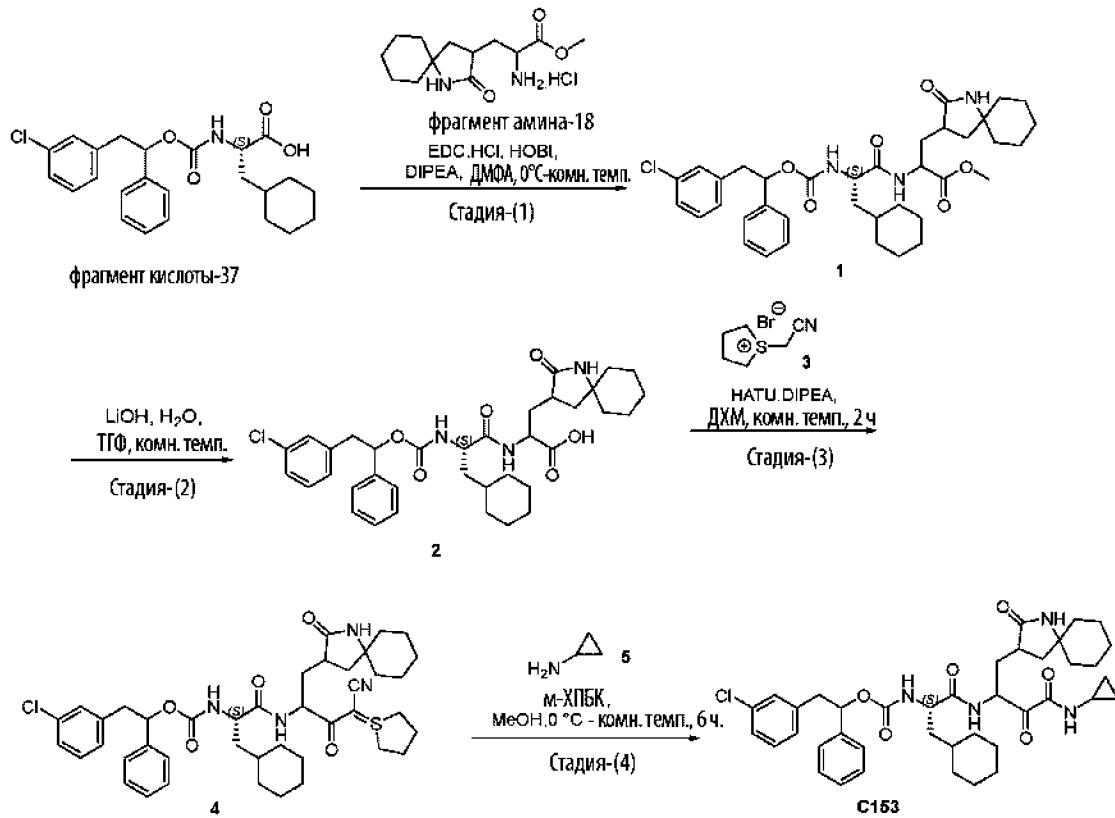
[001548] 2-(3-хлорбензил)циклопентил ((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**10**)

[001549] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-(((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**) (0,8 г, 1,495 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,4 мл, 2,990 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=508,38 (M+H)<sup>+</sup>

[001550] 2-(3-хлорбензил)циклопентил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C152)

[001551] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**10**) (0,1 г, 0,197 ммоль в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,167 г, 0,394 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C152**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 506,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001552] Пример 119: Синтез соединения C153



[001553] Метил-2-((*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат(1)

[001554] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**1**) (**фрагмент кислоты-37**) (1,0 г, 2,33 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли EDC.HCl (0,667 г, 3,49 ммоль), HOBT (0,47 г, 3,49 ммоль), DIPEA (1,3 мл, 6,99 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-18**) (0,68 г, 2,33 ммоль) при 0°С и перемешивали. при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (250 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2 × 200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан -3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=666,50 (M+H)<sup>+</sup>

[001555] 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая кислота (2)

[001556] К перемешиваемому раствору метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан -3-ил)пропаноата (**1**) (0,9 г, 1,35 ммоль) в ТГФ (6 мл), воде (6 мл) добавляли гидроксид лития (170 мг, 4,06 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Избыток ТГФ перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали ДХМ (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=652,49 (M+H)<sup>+</sup>

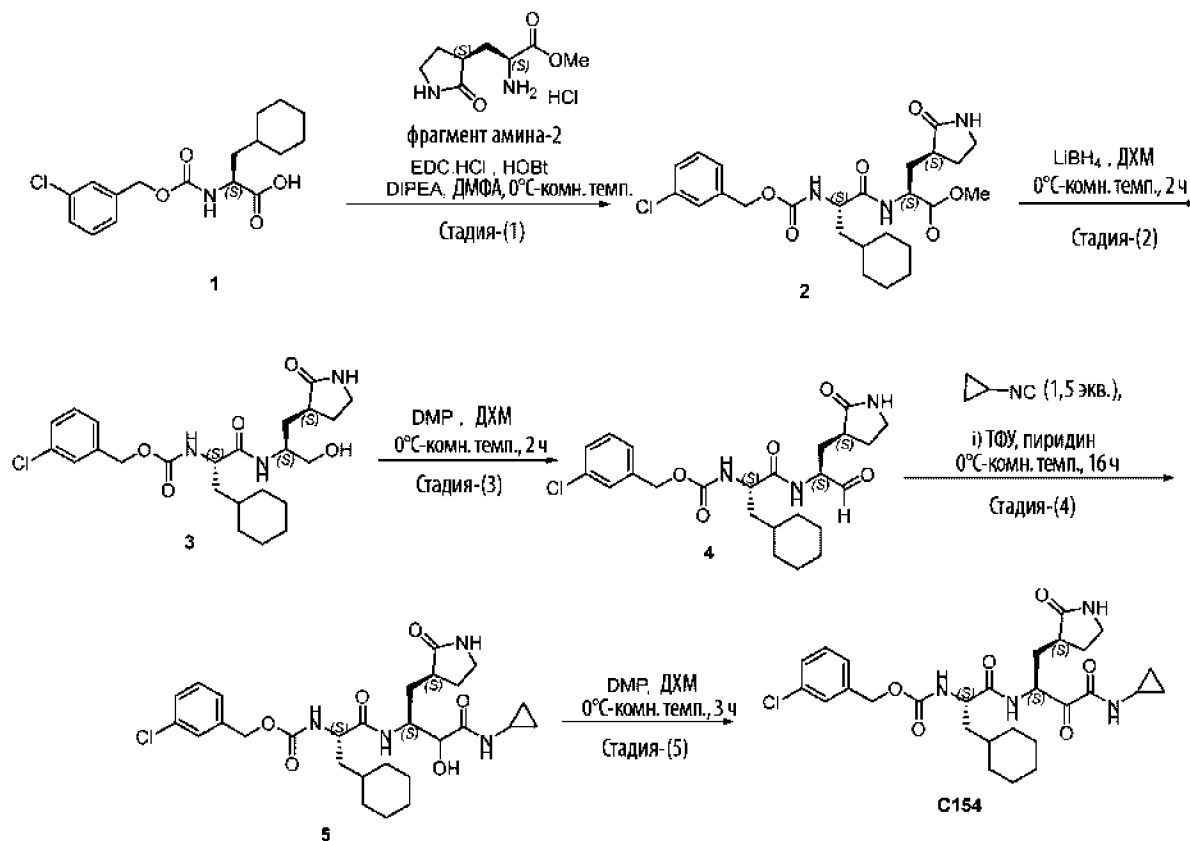
[001557] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

[001558] К перемешиваемому раствору 2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (800 мг, 1,27 ммоль, в ДХМ (12 мл) добавляли NATU (700 мг, 1,83 ммоль), DIPEA (0,7 мл, 3,66 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ий (**3**) (305 мг, 2147 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×50 мл), соляным раствором (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=761,43 (M+H)<sup>+</sup>

[001559] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C153)

[001560] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (200 мг, 0,263 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли м-ХПБК (68 мг, 0,394 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, а затем добавляли циклопропиламин (0,03 мл, 0,526 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали водой (1×20 мл) и соляным раствором (1×30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C153**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=719,2 (M+H)<sup>+</sup>

## [001561] Пример 120: Синтез соединения С154



[001562] Метил(*S*)-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (2)

[001563] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (1) (5,0 г, 14,7 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли EDC·HCl (4,2 г, 22,11 ммоль), HOBT (2,98 г, 22,11 ммоль), DIPEA (8,15 мл, 44,22 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (фрагментамина-2) (3,92 г, 17,69 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (250 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2 × 200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением метил(*S*)-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (2). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z=508,47 (M+H)<sup>+</sup>

[001564] 3-Хлорбензил-((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1- оксопропан-2-ил)карбамат (3)

[001565] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (2) (4,0 г, 7,88 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0°C добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (7,8 мл, 1,57 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной

температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, чтобы получить чистый 3-хлорбензил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (3). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=480,37 [M+H]<sup>+</sup>

[001566] 3-Хлорбензил-((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (4)

[001567] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (3) (2,0 г, 4,16 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (5,29 г, 12,49 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (50 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (4). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=478,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001568] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (5)

[001569] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (4) (600 мг, 1,25 ммоль) и изоцианоциклопропана (126,41 мг, 1,88 ммоль) в ДХМ (60 мл), затем добавляли пиридин (3 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 10 мин. К данному раствору добавляли ТФУ (0,3 мл, 2,51 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 15 мл), солевым раствором (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (5). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=563,2 (M+H)<sup>+</sup>

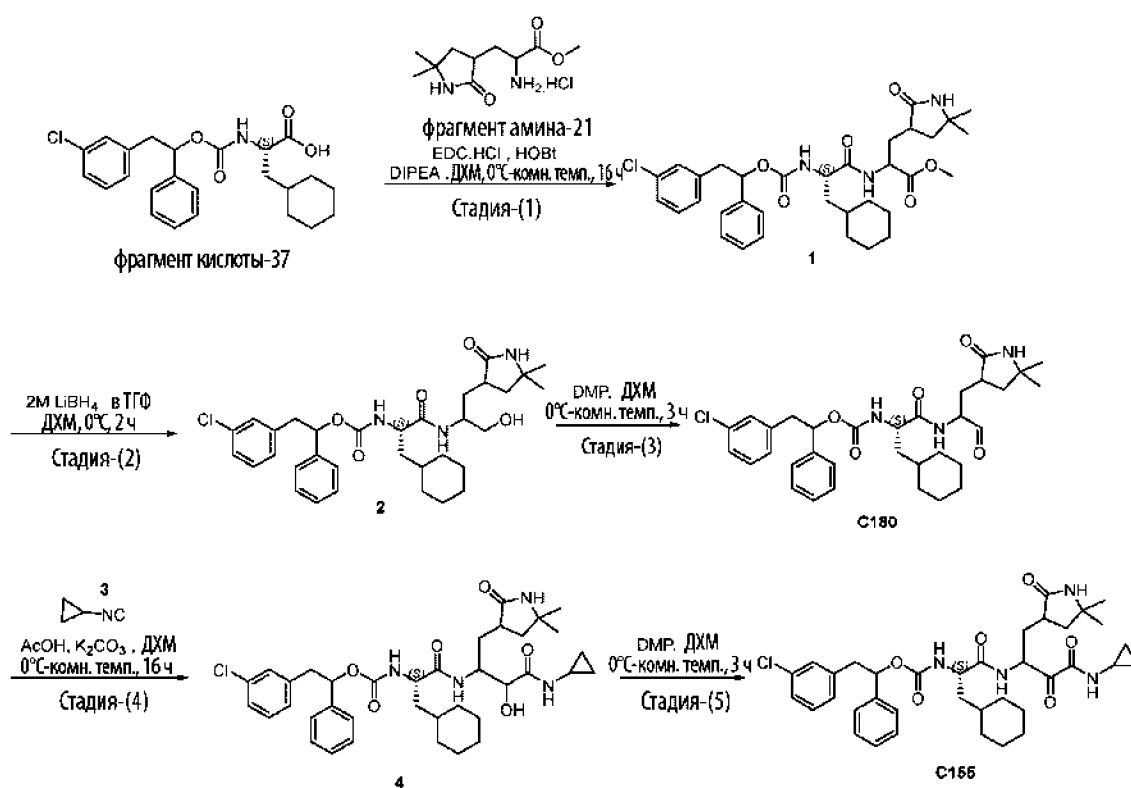
[001570] 3-Хлорбензил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C154)

[001571] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-

ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5**) (450 мг, 0,799 ммоль) добавляли периодинан Десса-Мартина (677,79 мг, 1,59 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (50 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил((*S*)-3-циклогексил-1)-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C154**).

**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=561,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001572] Пример 121: Синтез соединения C155 и соединения C180



[001573] Метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтоксикарбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (1)

[001574] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтоксикарбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-37**) (1 г, 2,33 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (667 мг, 3,49 ммоль), HOBT (471 мг, 3,49 ммоль), DIPEA (1 мл, 6,99 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-21**) (699 мг, 2,79 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток



очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 626,48 [M+H]<sup>+</sup>

[001575] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**2**)

[001576] К перемешиваемому раствору метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (920 мг, 1,47 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,4 мл, 2,94 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 598,40 [M+H]<sup>+</sup>

[001577] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C180)

[001578] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (150 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (213 мг, 0,50 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C180**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 596,52 (M+H)<sup>+</sup>

[001579] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

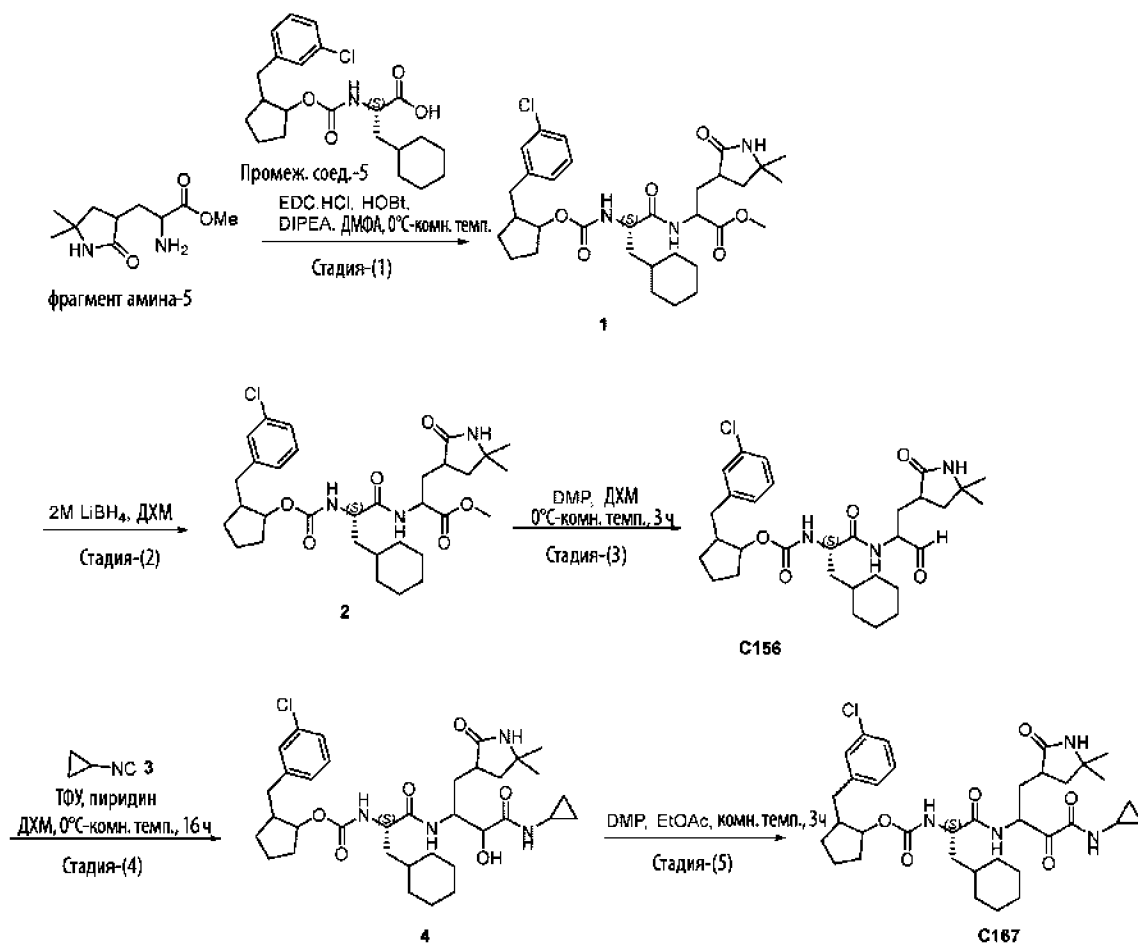
[001580] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C180**) (300 мг, 0,50 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл), добавляли изоцианоциклопропан (**3**) (50 мг, 0,75 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ

и ЖХМС. Через 16 часов реакцию смесь непосредственно концентрировали с получением неочищенного продукта: данный остаток растворяли в метаноле (5 мл), воде (2 мл) и добавляли карбонат калия (104 мг, 0,75 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=681,56 [M+H]<sup>+</sup>

[001581] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C155)

[001582] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (280 мг, 0,41 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (349 мг, 0,82 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 6% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C155**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 679,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001583] Пример 122: Синтез соединения C156 и соединения C167



[001584] Метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (1)

[001585] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**промеж. соед.-5**) (1,5 г, 3,68 ммоль) в ДМФА при 0°С одновременно добавляли EDC·HCl (718 мг, 3,68 ммоль), HOBT (490 мг, 3,62 ммоль), DIPEA (4,5 мл, 3 об.) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина 5**) (737 мг, 11,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата. Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 604,5 (M+H)<sup>+</sup>

[001586] 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[001587] К перемешиваемому раствору метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (1 г, 1,65 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,48 мл, 4,96 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 5%MeOH в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 576,5 (M+H)<sup>+</sup>

[001588] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C156)

[001589] К перемешиваемому раствору 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (200 мг, 0,33 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (422 мг, 0,99 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C156**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 574,2 (M+H)<sup>+</sup>

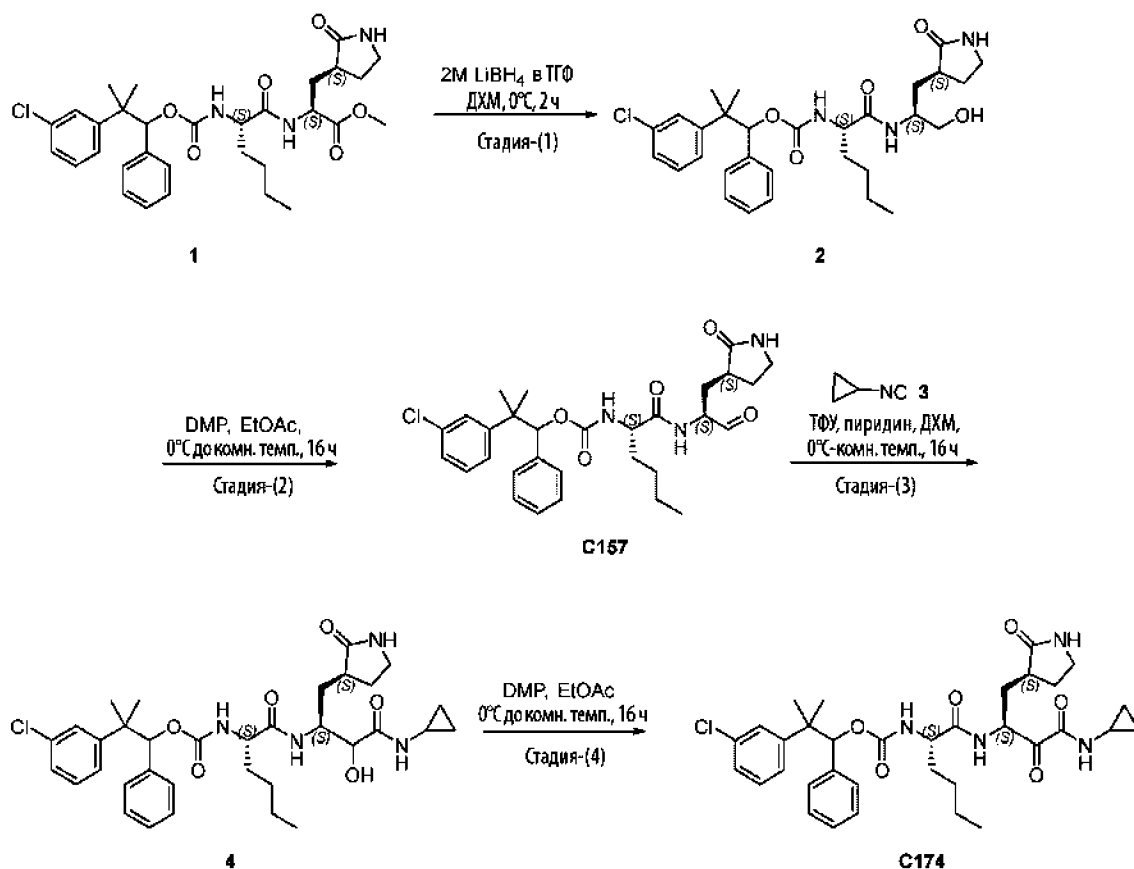
[001590] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

[001591] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C156**) (350 мг, 0,60 ммоль) в ДХМ (20 мл) последовательно добавляли пиридин (1 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (**3**) (61 мг, 0,91 ммоль) при 0 °С и перемешивании в течение 10 мин. К этому добавляли ТФУ (0,13 мл, 1,21 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 15 мл), солевым раствором (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 5% метанол/ дихлорметан R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 659,5 [M+H]<sup>+</sup>

[001592] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (С167)

[001593] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (200 мг, 0,30 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (386 мг, 0,91 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×10 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**С167**). Система ТСХ: 10% метанол/ дихлорметан Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 657,2 (M+H)  
+

[001594] Пример 123: Синтез соединений С174 и С157.



[001595] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамат (2)

[001596] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-

метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (600 мг, 1,02 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1 мл, 1,53 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (**2**). **Система ТСХ:** 10% этилацетата в гексане **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=558,52 [M+H]<sup>+</sup>

[001597] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((S)-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)гексан-2-ил)карбамат (C157)

[001598] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (**2**) (100 мг, 0,15 ммоль в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (519 мг, 1,02 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((S)-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)гексан-2-ил)карбамата (**C157**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 558,52 [M+H]<sup>+</sup>

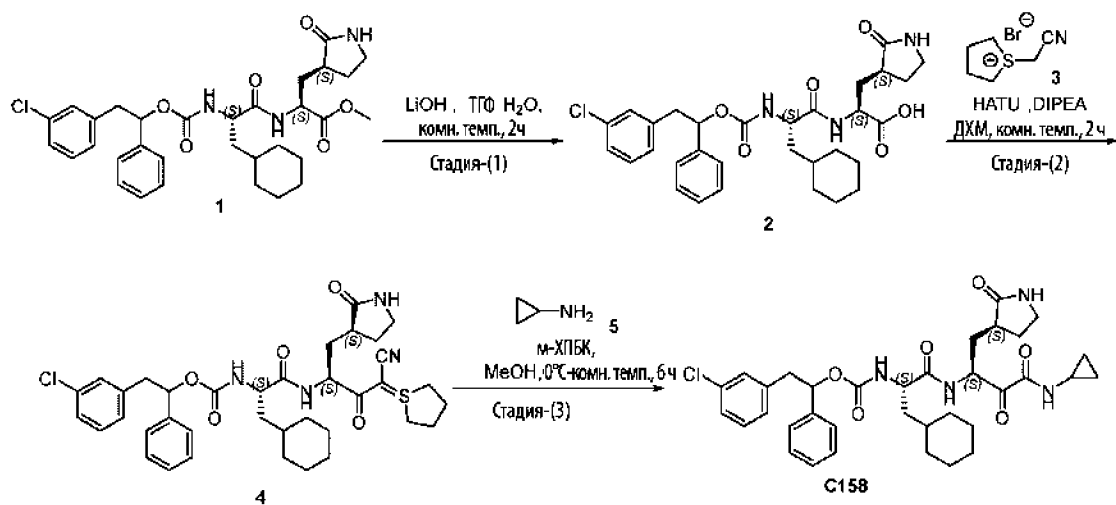
[001599] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамат (**4**)

[001600] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((S)-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)гексан-2-ил)карбамата (**C157**) (250 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**3**) (45 мг, 0,67 ммоль), пиридин (71 мг, 0,90 ммоль), а затем ТФУ (102 мг, 0,90 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1N раствором HCl (15 мл), затем соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамат (**4**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 641,55 [M+H]<sup>+</sup>

[001601] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамат (C174)

[001602] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (4) (210 мг, 0,32 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (417 мг, 0,98 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (C174). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 639,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001603] Пример 124: Синтез соединения C158



[001604] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[001605] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (1) (0,7 г, 1,17 ммоль) в ТГФ (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (144 мг, 3,51 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с

получением (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 584,60 [M+H]<sup>+</sup>

[001606] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

[001607] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (420 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (410 мг, 1,08 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 2,16 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**3**) (222 мг, 1,08 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением

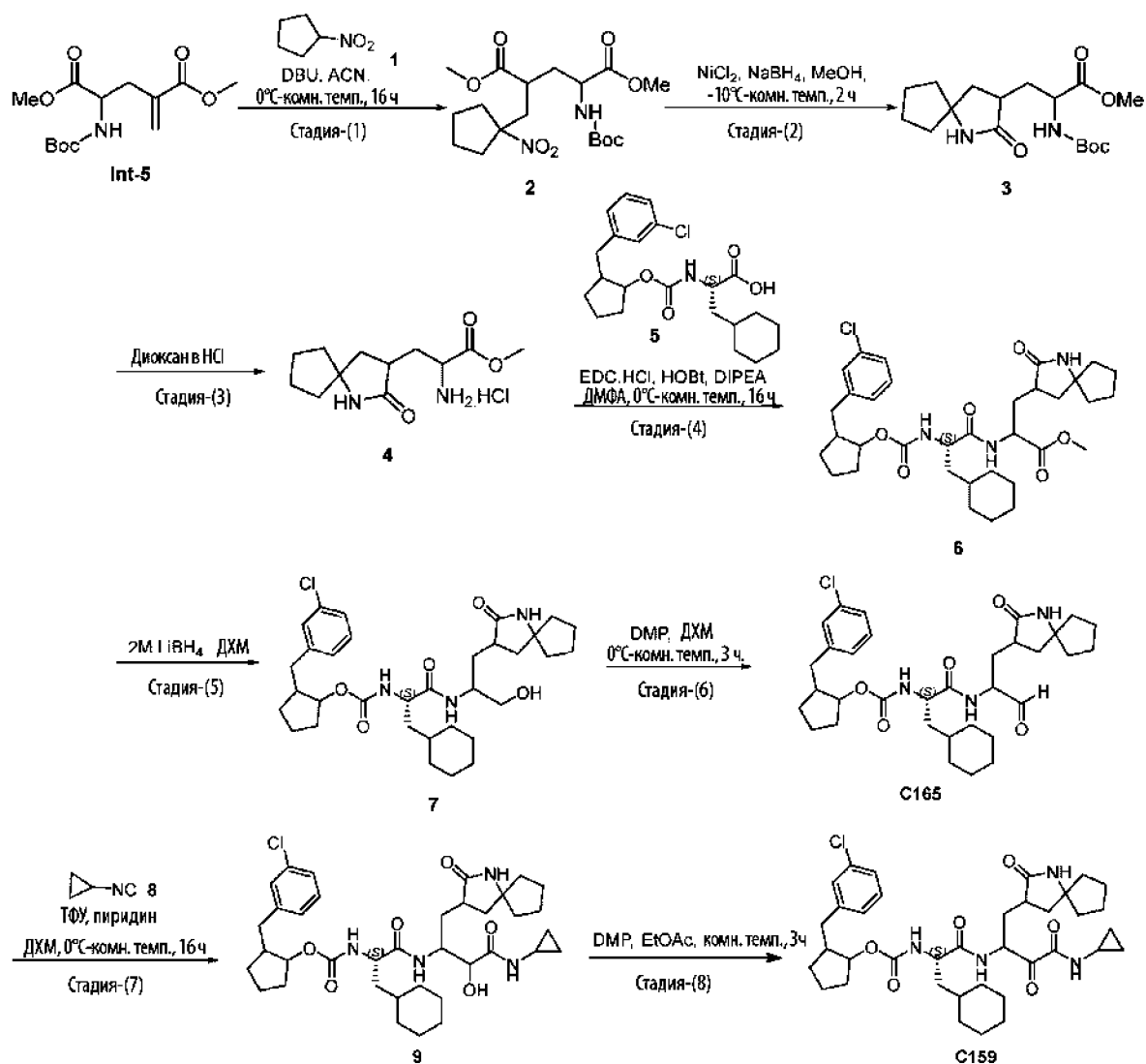
1-(3-хлорбензил)циклопропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 693,53 (M+H)<sup>+</sup>

[001608] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбонат (C158)

[001609] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (200 мг, 0,28 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли м-ХПБК (99 мг, 0,57 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли циклопропанамин (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (C158). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 651,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001610] Пример 125: Синтез соединений C165 и C159.





[001611] Диметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклопентил)метил)пентандиоат (2)

[001612] К перемешиваемому раствору диметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоата (6,8 г, 14,34 ммоль) в ACN добавляли нитроциклопентан (1) (1,5 г, 13,04 ммоль) и DBU (3,6 мл, 13,44 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением диметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклопентил)метил)пентандиоата (2). Система ТСХ: 10% петролейный эфир/EtOAc R<sub>f</sub>: 0,25 ЖХМС (ИЭР): m/z 403,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001613] Метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноат (3)

[001614] К перемешиваемому раствору диметилдиметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклопентил)метил)пентандиоата (2) (4,3 г, 10,64 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли хлорид никеля (1,3 г, 10,64 ммоль), затем борогидрид натрия (2 г, 53,21 ммоль) при -10°C и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом

реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноата (**3**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  341,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001615] Гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноата (**4**)

[001616] К перемешиваемому раствору метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноата (**3**) (2,5 г, 3,75 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (25 мл) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с н-пентаном с получением гидрохлорида метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноата (**4**).

**Система ТСХ:** 10% MeOH/ДХМ  $R_f$ : 0,2

[001617] Метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноат (**6**)

[001618] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**) (2 г, 4,91 ммоль в ДМФА) при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (1,4 г, 7,17 ммоль), НОВТ (900 мг, 6,66 ммоль), DIPEA (2,7 мл, 3 об.) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноата (**4**) (1,6 г, 5,89 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноата (**6**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  630,8 (M+H)<sup>+</sup>

[001619] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**7**)

[001620] К перемешиваемому раствору метил 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропаноата (**6**) (700 мг, 1,11 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,2 мл, 0,24 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2x30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), объединенные органические

слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7). Система ТСХ: 5%  $\text{MeOH}$  в ДХМ  $R_f$  0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=602,4$  (M+H)<sup>+</sup>

[001621] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (C165)

[001622] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7) (200 мг, 0,33 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (422 мг, 0,99 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (C165). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  600,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001623] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (9)

[001624] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (C165) (400 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (20 мл) последовательно добавляли пиридин (1,2 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (8) (66 мг, 1,29 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 10 мин. К этому добавляли ТФУ (0,05 мл, 0,66 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 15 мл), солевым раствором (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (9).. Система ТСХ: 5% метанол/ дихлорметан  $R_f$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  685,2 [M+H]<sup>+</sup>

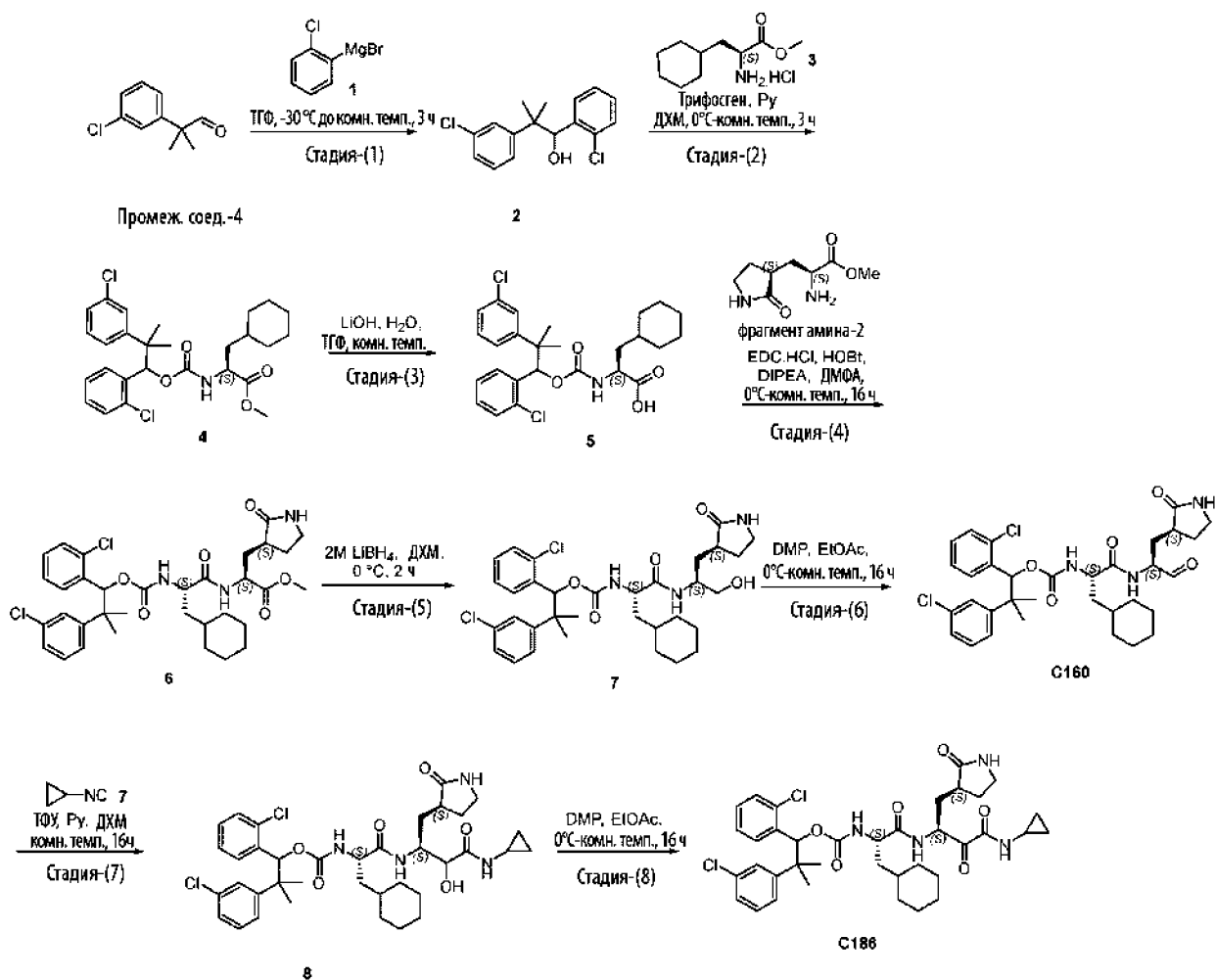
[001625] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C159)

[001626] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-

азаспиро[4.4]нонан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**) (200 мг, 0,29 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (371 мг, 0,87 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×10 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.4]нонан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C159**).

**Система ТСХ:** 10% метанол/ дихлорметан **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 683,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001627] Пример 126: Синтез соединений C186 и C160



[001628] 1-(2-Хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ол (2)

[001629] К перемешиваемому раствору (2-хлорфенил)магнийбромида в ТГФ (**1**) (65 мл, 65,934 ммоль) добавляли 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналь (4 г, 21,978 ммоль) в ТГФ (50 мл). при -30 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали

водой (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**2**). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,7

[001630]

**Метил-(2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (**4**)** К перемешиваемому раствору 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**2**) (3,5 г, 11,904 ммоль) и метил(*S*)-2-амино-3- циклогексилпропаноата (**3**) (2,64 г, 14,285 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (3,8 мл, 1 объем), а затем порциями добавляли трифосген (1,76 г, 5,9523 ммоль) в течение 15 мин при 0°C и перемешивали при комнатной температуре. температура в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N HCl (50 мл), соевым раствором (50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта; неочищенный остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**). Система ТСХ: 5% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=528,36 [M+Na]<sup>+</sup>

[001631]

**(2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (**5**)**

[001632] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**4**) (3,8 г, 7,524 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (541 мг, 22,57 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**). Система ТСХ: 80% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 514,36 [M+Na]<sup>+</sup>

[001633]

**Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)**

[001634] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**5**) (2 г, 4,073 ммоль) в ДМФА (15 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (1,16 г, 6,10 ммоль), НОВt (824 мг, 6,10 ммоль), DIPEA (2,2 мл, 12,21 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (910 мг, 4,88 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл),

экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-

циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 80% этилацетата в петролейном эфире; **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  660,43 [M+H]<sup>+</sup>

[001635] 1-(2-Хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (7)

[001636] К перемешиваемому раствору метил(2*S*)-2-(((1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**) (1,5 г, 2,276 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,2 мл, 4,552 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  632,38 [M+H]<sup>+</sup>

[001637] 11-(2-Хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (C160)

[001638] К перемешиваемому раствору 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7) (100 мг, 0,15 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (201 мг, 0,47 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×30 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash; соединение элюировали 5% метанола в дихлорметане, с получением 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**C160**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  630,2 (M+H)<sup>+</sup>

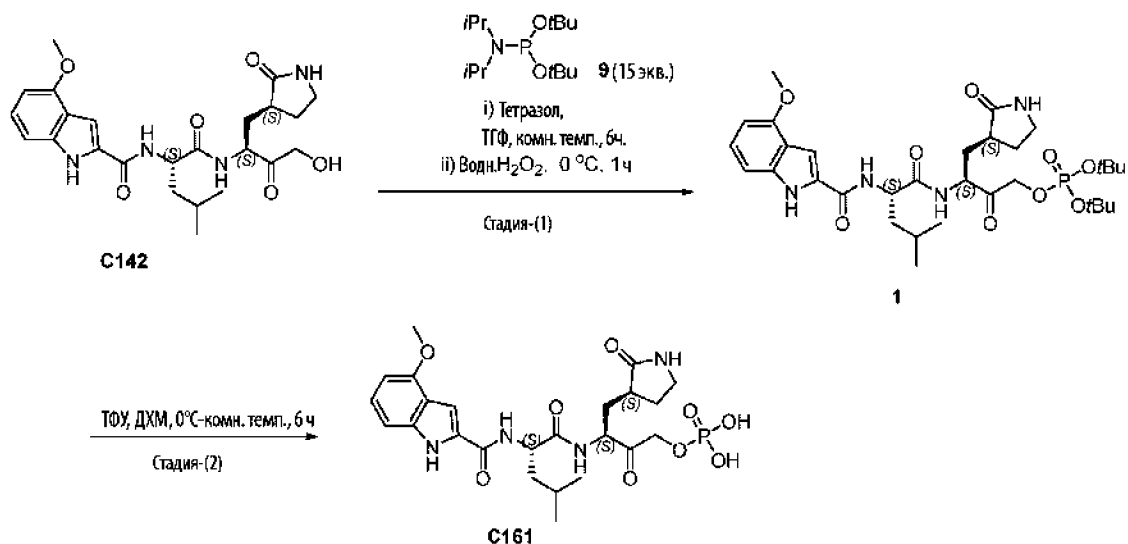
[001639] 1-(2-Хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (9)

[001640] К перемешиваемому раствору 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**C160**) (250 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**8**) (39 мг, 0,59 ммоль), пиридин (0,5 мл, 2 об.), затем ТФУ (0,1 мл, 0,79 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1N раствором HCl (30 мл), затем соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) с получением 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил ((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  715,57 [M+H]<sup>+</sup>

[001641] 1-(2-Хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C186)

[001642] К перемешиваемому раствору 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**9**) (170 мг, 0,23 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (201 мг, 0,47 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 6% метанолом в дихлорметане с получением 1-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C186**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  713,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001643] Пример 127: Синтез соединения C161



[001644] Ди-*трет*-бутил-((*S*)-3-((*S*)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутил)фосфат (**1**)

[001645] К раствору *N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамиды (**C142**) (200 мг, 0,423 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли 1Н-тетразол (300 мг, 4,23 ммоль) и ди-*трет*-бутилдиэтилфосфорамидит (2 мл, 6,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 часов, затем добавляли 30% водн. раствор пероксида водорода (0,5 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25°С в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После этого реакционную смесь гасили 10% раствором метабисульфита натрия ( $Na_2S_2O_5$ ) (10 мл). Затем слои разделяли и промывали насыщ. раствором  $NaHCO_3$  (2 x 20 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали под вакуумом. Данный неочищенный материал очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией с получением ди-*трет*-бутил-((*S*)-3-((*S*)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутил)фосфата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,55 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  665,87  $[M+H]^+$

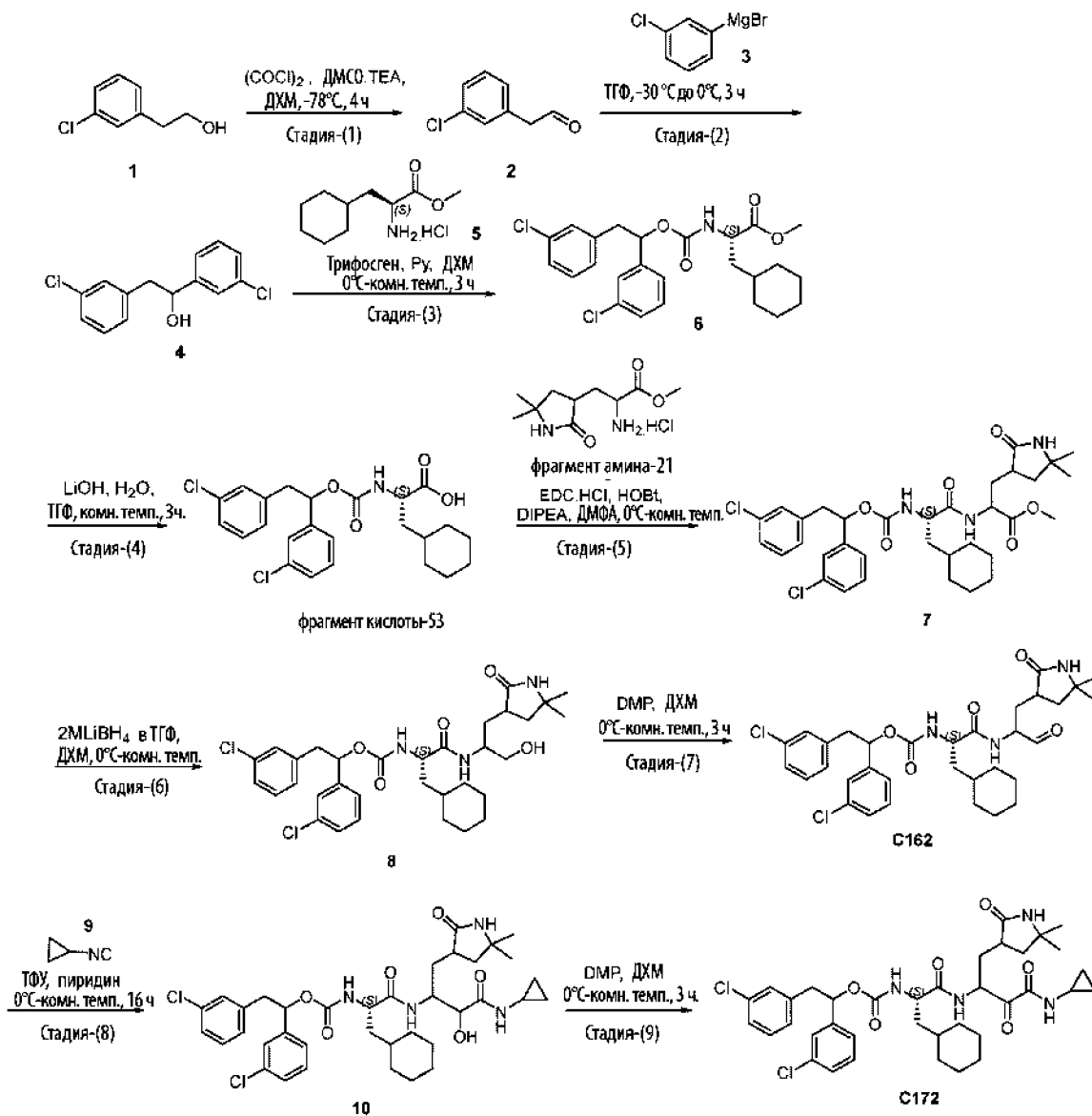
[001646] (*S*)-3-((*S*)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутилдигидрофосфат (C161)

[001647] Раствор ди-*трет*-бутил-((*S*)-3-((*S*)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутил)фосфата (**1**) (100 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) помещали в атмосферу  $N_2$  и охлаждали до 0 °С. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 6 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Смесь концентрировали в *вакууме*, а затем концентрировали из дихлорметана (2x5 мл) и диэтилового эфира (2x5 мл) для удаления остаточной кислоты. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 0,1% ТФУ в воде и ацетонитрила в качестве градиентов с получением (*S*)-3-((*S*)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-



оксопирролидин-3-ил)бутилдигидрогенфосфата (**C161**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  553,1  $[M+H]^+$

[001648] Пример 128: Синтез соединений **C162** и **C172**.



[001649] 2-(3-хлорфенил)ацетальдегид (2)

[001650] К перемешиваемому раствору ДМСО (2,7 мл, 38,46 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли оксалилхлорид (2,5 мл, 28,84 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли 2-(3-хлорфенил)этан-1-ол (1) (3 г, 19,23 ммоль) в ДХМ при  $-78^\circ\text{C}$  и продолжали перемешивание в течение 2 ч, после чего добавляли ТЕА (8,3 мл, 57,69 ммоль) при той же температуре и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали ледяной водой (3 x 60 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорфенил)ацетальдегида (2). Данное неочищенное вещество использовали для следующей стадии. Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане **R<sub>f</sub>**: 0,4

[001651] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этан-1-ол

[001652] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)магнийбромида (**3**) (58 мл, 58,44 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 2-(3-хлорфенил)ацетальдегид (**2**) (3 г, 19,48 ммоль) при -30 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали соевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% этилацетатом в гексане с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этан-1-ола (**4**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 249,11 [M-OH]<sup>+</sup>

[001653] Метил-(2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (**6**)

[001654] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этан-1-ола (**4**) (2,3 г, 8,64 ммоль) и гидрохлорида метил(*S*)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (**5**) (1,9 г, 10,37 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (2,3 мл, 1 об.), а затем трифосген (1,27 г, 4,32 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N HCl (50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 7% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**6**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 500,28 [M+Na]<sup>+</sup>

[001655] (2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (фрагмент кислоты-53)

[001656] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**6**) (2,1 г, 4,40 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл), добавляли гидроксид лития (316 мг, 13,20 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-53**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 486,25 [M+Na]<sup>+</sup>

[001657] Метил-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**7**)

[001658] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-53**) (1 г, 2,07 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (595 мг,

3,11 ммоль), *NOBT* (420 мг, 3,11 ммоль), *DIPEA* (0,8 мл, 6,23 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-21**) (623 мг, 2,49 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией *CombiFlash*, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**). Система *ТСХ*: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 **ЖХМС** (ИЭР): *m/z* 660,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001659] 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**8**)

[001660] К перемешиваемому раствору метил-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**) (950 мг, 1,44 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2М *LiBH<sub>4</sub>* в ТГФ (1,4 мл, 2,88 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью *ТСХ* и **ЖХМС**. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над *Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>* и концентрировали с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**8**). Система *ТСХ*: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 **ЖХМС** (ИЭР): *m/z* 632,50 [M+H]<sup>+</sup>

[001661] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**C162**)

[001662] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**8**) (400 мг, 0,63 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (537 мг, 1,26 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×30 мл), затем насыщ. раствором *NaHCO<sub>3</sub>* (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным *Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>*, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали нормально-фазовой хроматографией *CombiFlash*, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C162**). Система *ТСХ*: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 **ЖХМС** (ИЭР): *m/z* 630,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001663] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-

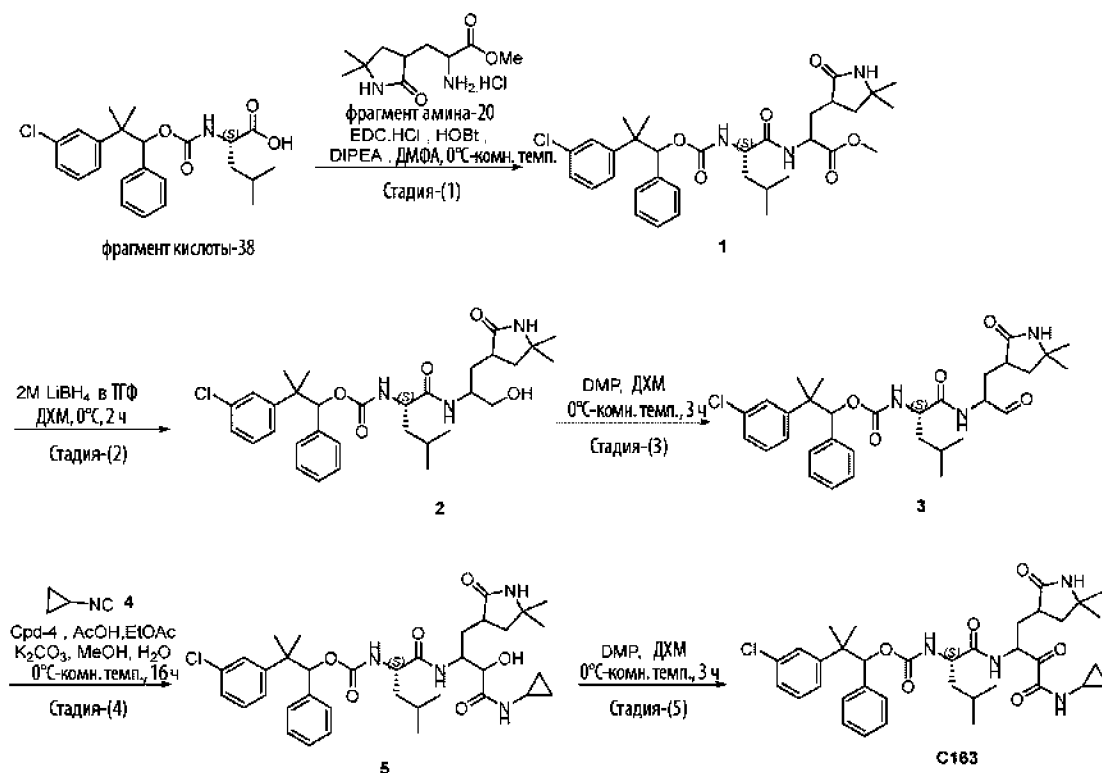
1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (10)

[001664] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C162**) (350 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли пиридин (1 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**9**) (55 мг, 0,83 ммоль) добавляли ТФУ (0,3 мл) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) 3 раза с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксобутан-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=669,59 [M+H]<sup>+</sup>

[001665] 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C172)

[001666] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**10**) (280 мг, 0,39 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (332 мг, 0,78 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×30 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C172**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 713,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001667] Пример 129: Синтез соединения C163



[001668] Метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (1)

[001669] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-*L*-лейцина (**фрагмент кислоты-38**) (1,6 г, 3,83 ммоль) в ДМФА (16 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (1 г, 5,75 ммоль), HOBT (0,77 г, 5,75 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 11,50 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-20**) (1,15 г, 4,60 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  614,48 [M+H]<sup>+</sup>

[001670] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

[001671] К перемешиваемому раствору метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (350 мг, 0,57 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2М

LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (0,6 мл, 1,14 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 586,56 [M+H]<sup>+</sup>

[001672] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-иламино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**3**)

[001673] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**) (300 мг, 0,51 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (519 мг, 1,02 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 584,55 (M+H)<sup>+</sup>

[001674] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**5**)

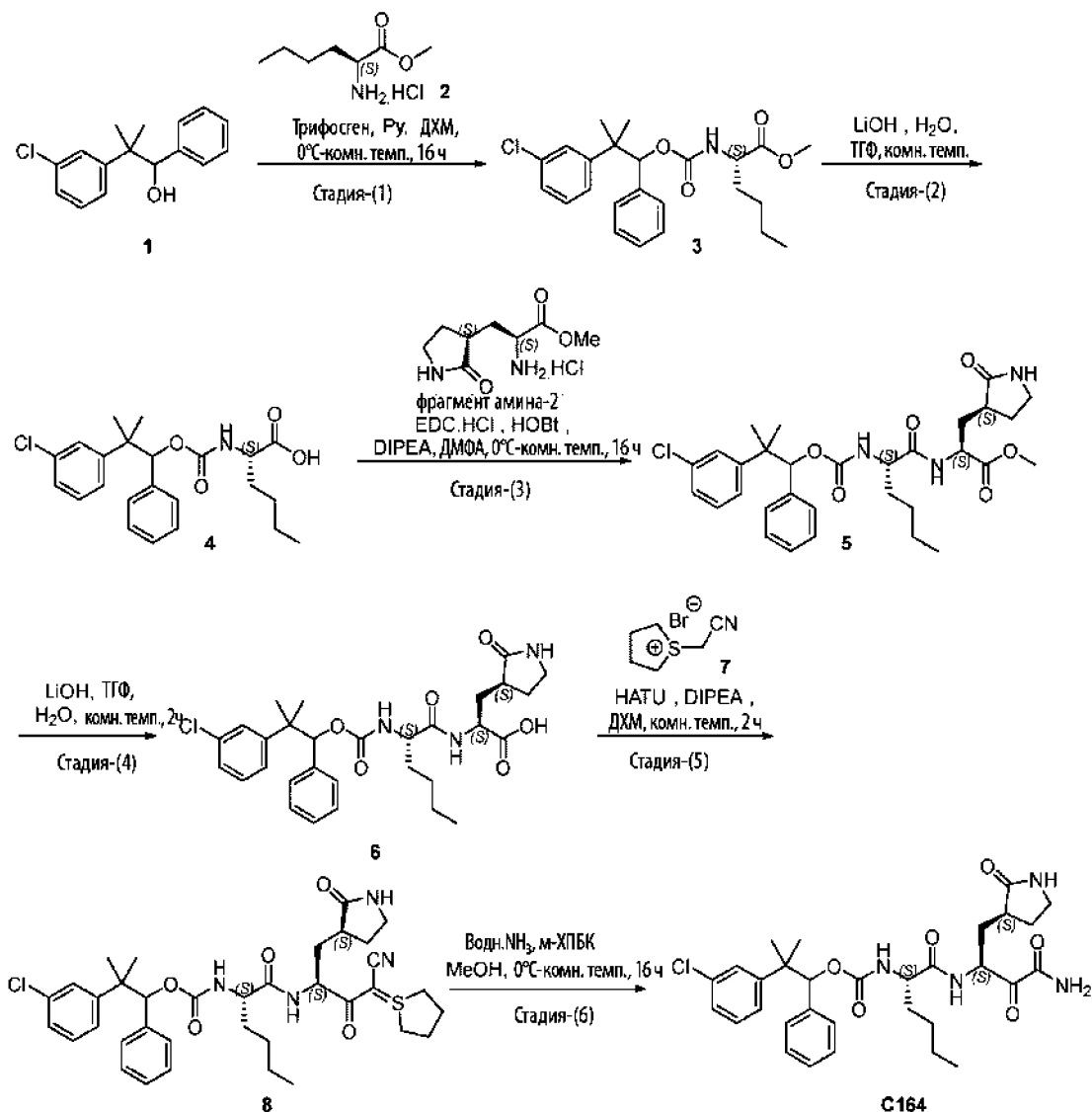
[001675] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**3**) (250 мг, 0,42 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,5 мл), добавляли изоцианоциклопропан (**4**) (56 мг, 0,83 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный остаток растворяли в метаноле (10 мл), воде (5 мл), добавляли карбонат калия (80 мг, 0,58 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение промывали водн. 1N раствором HCl и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) 3 раза с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-

ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=669,59$   $[M+H]^+$

[001676] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (C163)

[001677] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**5**) (200 мг, 0,29 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (310 мг, 0,59 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×30 мл), затем насыщ. раствором  $NaHCO_3$  (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**C163**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  667,2  $(M+H)^+$

[001678] Пример 130: Синтез соединения C164



[001679]

Метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексаноат (3)

[001680] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропан-1-ола (1) (2,5 г, 9,61 ммоль) и гидрохлорида метил(*S*)-2-аминогексаноата (2) (2,0 г, 11,53 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (7,5 мл, 3 об.), затем трифосген (1,4 г, 4,82 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1*N* HCl (50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексаноата (3). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=432,32 [M+H]^+$

[001681]

(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексановая кислота (4)

[001682] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-



фенилпропокси)карбонил)амино)гексаноата (**3**) (3,0 г, 6,96 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (500 мг, 20,88 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексановой кислоты (**4**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 416,31 [M-H]<sup>-</sup>

[001683] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**5**)

[001684] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексановой кислоты (**4**) (2,5 г, 5,99 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (1,7 г, 8,98 ммоль), HOBT (1,2 г, 8,98 ммоль), DIPEA (3,0 мл, 17,97 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,3 г, 7,19 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 586,52 [M+H]<sup>+</sup>

[001685] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**6**)

[001686] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (500 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (61 мг, 2,56 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**6**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 572,50 [M+H]<sup>+</sup>

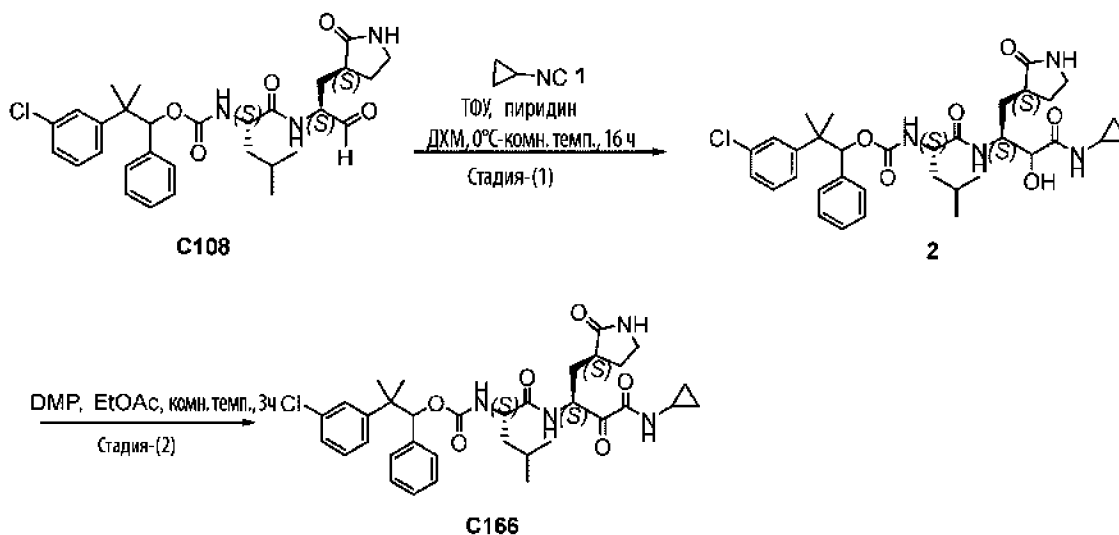
[001687] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамат (8)

[001688] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (6) (350 мг, 0,612 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (465 мг, 1,22 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 1,91 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (7) (350 мг, 1,68 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (8). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 681,56 [M+H]<sup>+</sup>

[001689] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамат (С164)

[001690] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (8) (200 мг, 0,29 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (151 мг, 0,88 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (С164). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 599,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001691] Пример 131: Синтез соединения С166



[001692] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

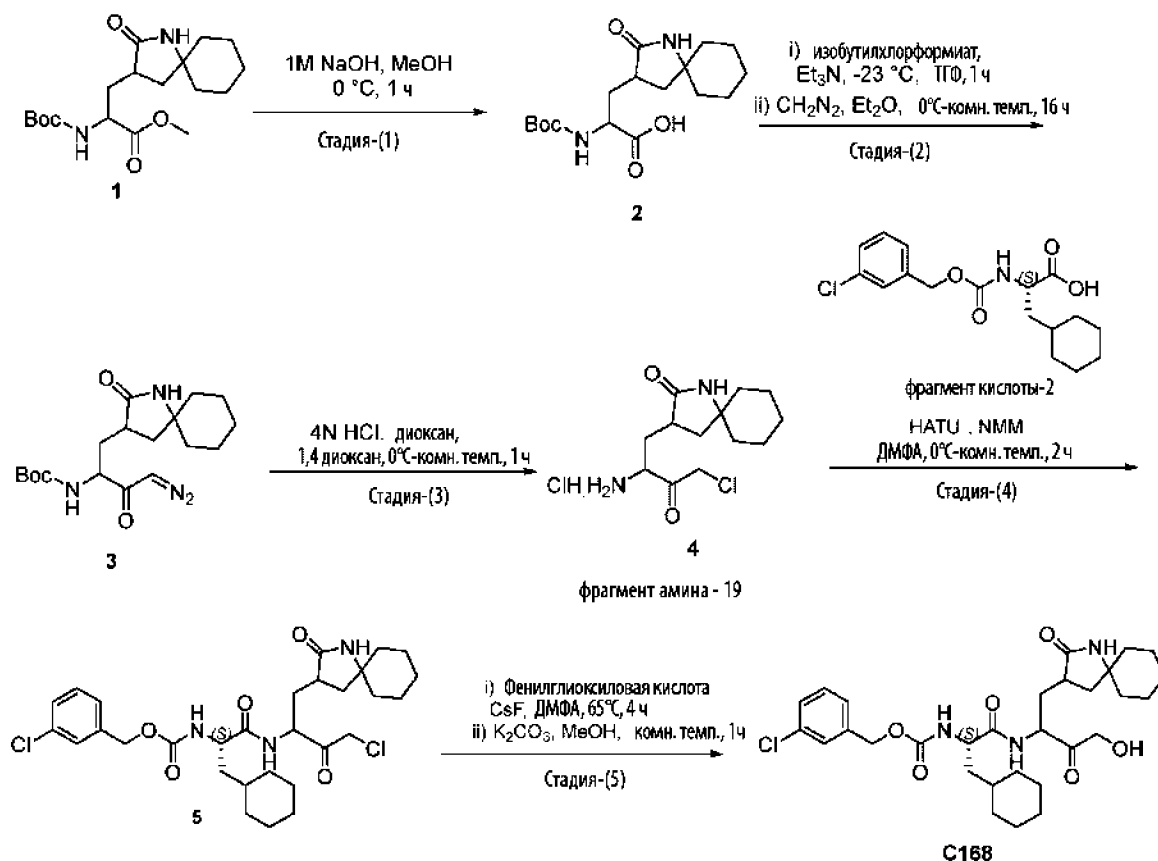
[001693] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**C108**) (250 мг, 0,449 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли пиридин (0,75 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (**1**) (45 мг, 0,671 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 10 мин. К этому добавляли ТФУ (0,06 мл, 899 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 15 мл), соевым раствором (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 5% метанол/ дихлорметан Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 641,5 [M+H]<sup>+</sup>

[001694] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (C166)

[001695] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**) (200 мг, 0,312 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (396 мг, 0,936 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного

остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С166**). Система ТСХ: 10% метанол/ дихлорметан **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  639,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001696] Пример 132: Синтез соединения С168



[001697] (*S*)-2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[001698] Раствор метил-*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината (1) (1 г, 3,496 ммоль) в метаноле (10 мл) охлаждали до 0 °С, затем добавляли раствор NaOH (500 мг в 5 мл воды). Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем удаляли избыток метанола *in vacuo*. Остаток подкисляли до pH 3 и экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (2). Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире **R<sub>f</sub>**: 0,2

[001699] *трет*-Бутил-((*S*)-4-диазо-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамат (3)

[001700] Раствор *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланина (3) (3 г, 11,029 ммоль) в ТГФ (30 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и охлаждали до -23 °С. Полученный прозрачный бесцветный раствор последовательно обрабатывали

триэтиламинол (3 мл, 22,059 ммоль), а затем изобутилхлорформиаом (1,8 мл, 13,235 ммоль). Реакционную смесь медленно обрабатывали раствором диазометана (~50 мл, ~25 ммоль) в диэтиловом эфире. Полученный желтый прозрачный раствор постепенно нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После этого реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали один раз водой (50 мл), один раз соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением. Данный материал очищали колоночной хроматографией с нормальной фазой с получением *трет*-бутил((*S*)-4-диазо-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=319,19$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[001701] Гидрохлорид (*S*)-3-((*S*)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (4)

[001702] Раствор *трет*-бутил-((1*S*)-3-диазо-2-оксо-1-((3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)метил}пропил)карбамата (1,5 г, 5,06 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) помещали в атмосферу  $\text{N}_2$  и охлаждали до 0 °С. Данный прозрачный бледно-желтый раствор по каплям обрабатывали раствором 4М соляной кислоты в 1,4-диоксане (15 мл). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комн. темп. в течение 1 ч с образованием белого осадка. Избыток 1,4-диоксана упаривали в вакууме, и твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида (*S*)-3-((*S*)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**4**) (1 г, 4,16 ммоль, выход 83%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  205,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001703] 3-Хлорбензил-((2*S*)-1-(((2*S*)-4-хлор-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат(5)

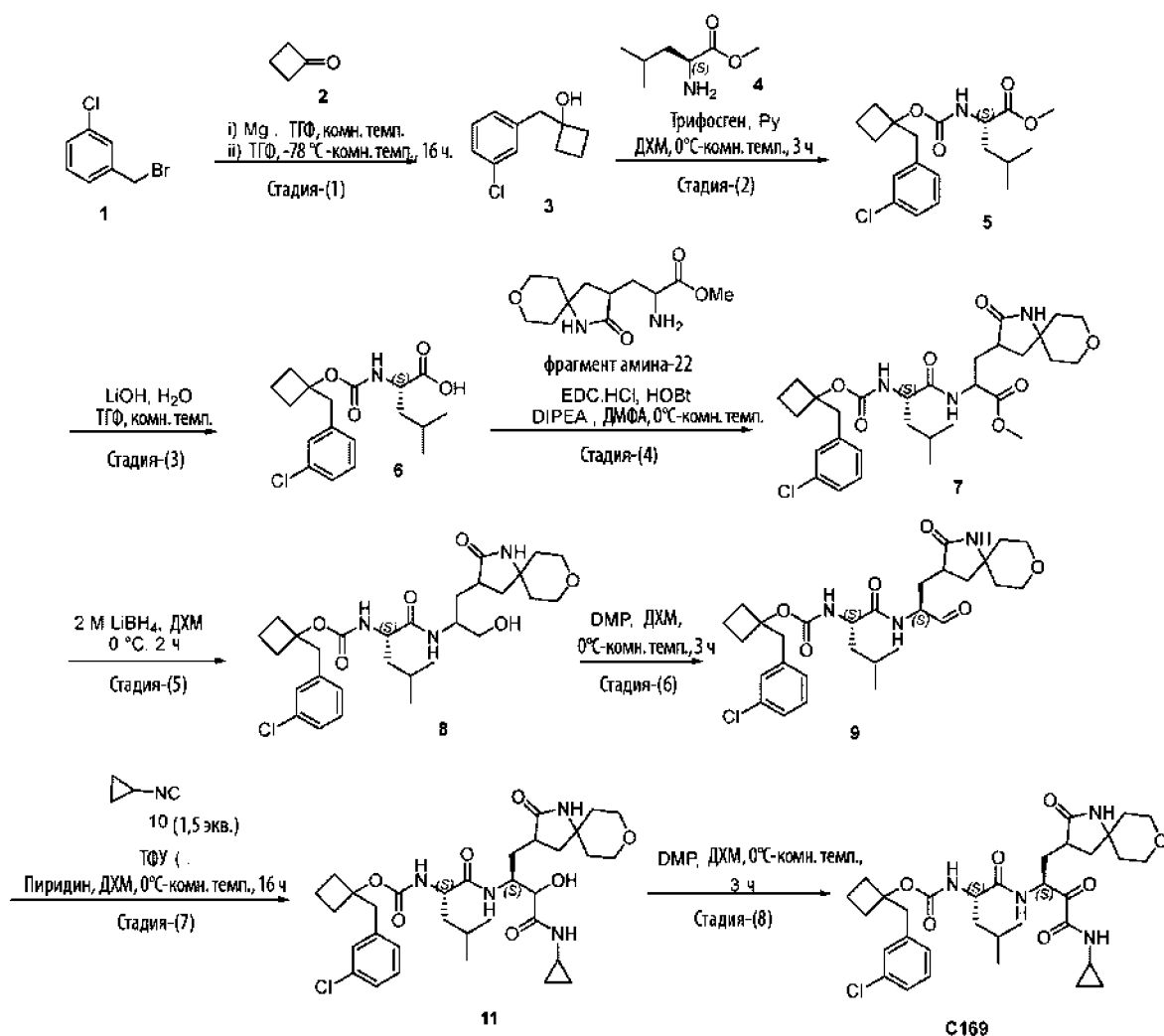
[001704] Раствор гидрохлорида (*S*)-3-((*S*)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**4**) фрагмент амина-19 (547 мг, 1,769 ммоль) и (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты фрагмент кислоты-2 (500 мг, 1,474 ммоль) и в ДМФА (50 мл) помещали в атмосферу  $\text{N}_2$  и охлаждали до 0 °С. Данный бледно-желтый раствор последовательно обрабатывали НАТУ (841 мг, 2,212 ммоль) и *N*-метилморфолином (0,32 мл, 2,949 ммоль). Через 1 час реакцию гасили смесью 1:1 лед/нас.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали один раз соевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением желтого сиропа. Данный материал очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-1-(((2*S*)-4-хлор-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  594,47  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001705] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (С168)

[001706] Раствор 3-хлорбензил-((2*S*)-1-(((2*S*)-4-хлор-3-оксо-1-(2-оксо-1-

азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата **(5)** (300 мг, 0,42 ммоль) и бензоилмуравьиной кислоты (95 мг, 0,63 ммоль) в ДМФА (20 мл) помещали под атмосферу N<sub>2</sub>. Данный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали фторидом цезия (151 мг, 0,84 ммоль), затем нагревали до 65 °С. Через 4 часа теперь уже желтую суспензию охлаждали до комн. темп., разбавляли этилацетатом (60 мл), трижды промывали водой (30 мл), один раз солевым раствором (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного ((3*S*)-3-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-2-оксо-4-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутил-2-оксо-2-фенилацетата в виде неочищенной желтой пены. МС (ИЭР+) для C<sub>38</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>8</sub> *m/z* 707,3 (M+H)<sup>+</sup>. Данный неочищенный продукт переносили в метанол (40 мл), помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и обрабатывали карбонатом калия (30 мг, 0,04 ммоль) при интенсивном перемешивании. Через 1 ч летучие вещества удаляли *in vacuo* (баня <30 °С) с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата **(C168)**. Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 576,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001707] Пример 133: Синтез соединения C169



[001708] 1-(3-хлорбензил)циклобутан-1-ол (3)

[001709] К перемешиваемому раствору 1-(бромметил)-3-хлорбензола (**1**) (3 г, 14,705 ммоль) в диэтиловом эфире (60 мл) добавляли кат. 1,2-дибромэтан (0,2 мл, 1,47 ммоль), кат. иод (94 мг, 0,73 ммоль) и магниевую стружку (1 г, 44,11 ммоль) при комн. темп. Наблюдается самостоятельное закипание. Выдерживали при комн. темп. в течение 1 ч. Затем полученный реагент Гриньяра медленно по каплям добавляли в другую круглодонную колбу, содержащую циклобутанон (**2**) (1 г, 14,28 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при -78 °С. Выдерживали до комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением 1-(3-хлорбензил)циклобутан-1-ола (**3**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=197,28 [M+H]

[001710] Метил-((1-(3-хлорбензил)циклобутоксикарбонил)-L-лейцинат (5)

[001711] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорбензил)циклобутан-1-ола (**3**) (1,1 г, 5,61 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли пиридин (1,3 мл, 16,83 ммоль) и метил-L-лейцинат (**4**) (1,2 г, 8,41 ммоль), затем порциями добавляли трифосген (0,83 г, 2,806 ммоль) при 0°С

и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водн. HCl (20 мл), затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 15% этилацетатом в гексане, с получением метил-((1-(3-хлорбензил)циклобутокси)карбонил)-L-лейцината (**5**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=368,35 [M+H]<sup>+</sup>

[001712] ((1-(3-Хлорбензил)циклобутокси)карбонил)-L-лейцин (**6**)

[001713] К перемешиваемому раствору метил-((1-(3-хлорбензил)циклобутокси)карбонил)-L-лейцината (**5**) (1,6 г, 4,35 ммоль) в ТГФ (6,5 мл), воде (1,6 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,42 г, 17,43 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и подкисляли 1N HCl, экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением ((1-(3-хлорбензил)циклобутокси)карбонил)-L-лейцина (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 354,34 [M+H]<sup>+</sup>

[001714] Метил-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклобутокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (**7**)

[001715] К перемешиваемому раствору ((1-(3-хлорбензил)циклобутокси)карбонил)-L-лейцина (**6**) (1 г, 2,83 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (0,65 г, 4,24 ммоль), HOBT (0,57 г, 4,22 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 8,49 ммоль) и метил-2-амино-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-22**) (1 г, 3,39 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 80% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклобутокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**7**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 592,53 [M+H]<sup>+</sup>

[001716] 1-(3-Хлорбензил)циклобутил ((2S)-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**8**)

[001717] К перемешиваемому раствору метил 2-((S)-2-(((1-(3-хлорбензил)циклобутокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**7**) (800 мг, 1,35 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,3 мл, 2,7 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, с



получением соединения 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **(8)**. Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=564,52 (M+H)<sup>+</sup>

[001718] 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (9)

[001719] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **(8)** (700 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,05 мг, 2,48 г. ммоль) при 0 °С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали нормально-фазовой очисткой с получением 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата **(9)**. Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 562,32 (M+H)<sup>+</sup>

[001720] 1-(3-Хлорбензил)циклобутил-((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (11)

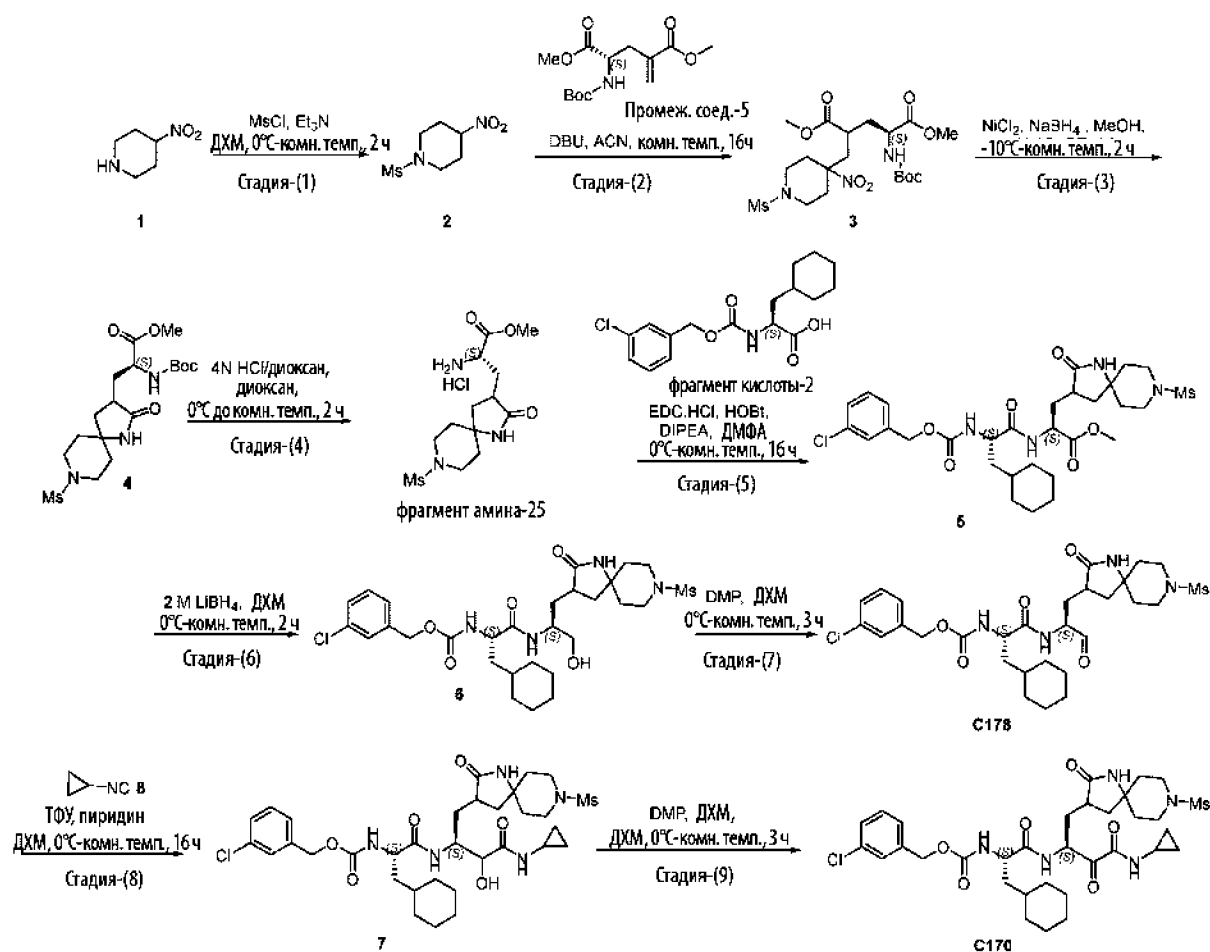
[001721] К перемешиваемому раствору полученного 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата **(9)** (110 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (5 мл) и добавляли изоцианоциклопропан **(10)** (25 мг, 0,29 ммоль), пиридин (0,7 мл, 0,78 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, добавляли ТФУ (45 мг, 0,39 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2x10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение с получением 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат **(11)**. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 647,36 [M+H]<sup>+</sup>

[001722] 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (C169)

[001723] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **(11)** (100 мг, 0,155 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (262 мг, 0,62 ммоль) при 0°С и

перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали нормально-фазовой очисткой с получением 1-(3-хлорбензил)циклобутил-((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**C169**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 645,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001724] Пример 134: Синтез соединений C170 и C178.



[001725] 1-(Метилсульфонил)-4-нитропиперидин (2)

[001726] К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-нитропиперидина (1) (3 г, 18 ммоль) в ДХМ (30 мл) одновременно добавляли мезилхлорид (158 мл, 19,87 ммоль) и триэтиламин (3,79 мл, 27 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (40 мл), экстрагировали ДХМ (2x30 мл), органические слои промывали водой (2x20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 1-(метилсульфонил)-4-нитропиперидина (2). Система ТСХ: 30% EtOAc в петролейном эфире Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 209,14 [M+H]<sup>+</sup>

[001727] Диметил-2-((1-ацетил-4-нитропиперидин-4-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоат (3)

[001728] К перемешиваемому раствору диметил(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоата (**промеж. соедин.-5**) (E0574-200) (3,03 г, 10,09 ммоль) в АСN (20 мл) добавляли 1-(метилсульфонил)-4-нитропиперидин (**2**) (1,5 г, 7,211 ммоль) и DBU (2,19 мл, 14,42 ммоль) при 0°C и перемешивании при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением диметил-2-((1-ацетил-4-нитропиперидин-4-ил)метил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоата (**3**). Система ТСХ: 70% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  496,8 (M+N) <sup>+</sup>

[001729] Метил-(2*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (4)

[001730] К перемешиваемому раствору диметилдиметил-(2*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-(метилсульфонил)-4-нитропиперидин-4-ил)метил)пентандиоата (**3**) (2,8 г, 5,65 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли хлорид никеля (801 мг, 6,21 ммоль), затем борогидрид натрия (1,07 г, 28,28 ммоль) при -10°C и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 x 25 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-(2*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**4**). Система ТСХ: 10% MeOH/ДХМ  $R_f$ : 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  378,36 (M+Na) <sup>+</sup>

[001731] Гидрохлорид метил-(2*S*)-2-амино-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (фрагмент амина-25)

[001732] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**4**) (2 г, 4,61 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с *n*-пентаном с получением гидрохлорида метил(2*S*)-2-амино-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-25**). Система ТСХ: 15% MeOH/ДХМ  $R_f$ : 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  334,29 (M+N) <sup>+</sup>

[001733] Метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (5)

[001734] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-2**) (1,3 г, 3,83 ммоль) в ДМФА (20 мл) последовательно добавляли EDC·HCl (1,09 г, 5,75 ммоль), HOBT (0,776 г, 5,751 ммоль), DIPEA (2,0 мл, 11,502 ммоль) и гидрохлорид метил(2S)-2-амино-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2S**) (1,55 г, 4,218 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, элюируя 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=655,41 [M+H]<sup>+</sup>

[001735] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-гидрокси-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**6**)

[001736] К перемешиваемому раствору метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**5**) (1,6 г, 2,4 ммоль) в ТГФ (20 мл), 2M LiBH<sub>4</sub> (2,4 мл, 4,8 ммоль) при 0 °C и продолжали перемешивать в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-гидрокси-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 627,40 [M+H]<sup>+</sup>

[001737] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C178)

[001738] При 0°C к перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-гидрокси-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**) (270 мг, 0,431 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (457 г, 1,07 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (C178). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3

**ЖХМС (ИЭР):** m/z 625,1 [M+H]<sup>+</sup>

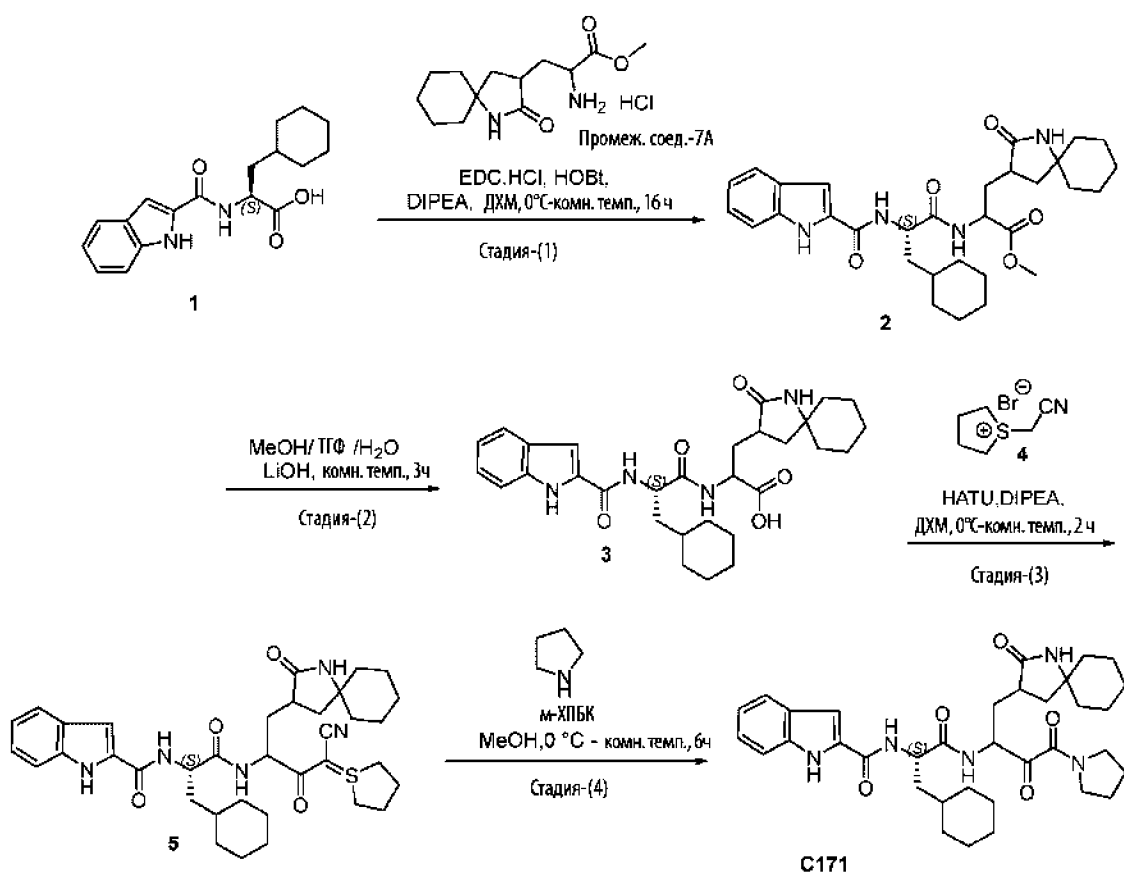
[001739] 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (8)

[001740] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C178**) (300 мг, 0,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли изоцианоциклопропан (6) (64,32 мг, 0,96 ммоль), пиридин (0,15 мл, 1,92 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, добавляли ТФУ (109,4 мг) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 710,33 [M+H]<sup>+</sup>

[001741] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C170)

[001742] При 0°С к перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**8**) (330 мг, 0,466 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (494 мг, 1,16 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C170**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 708,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001743] Пример 135: Синтез соединения C171



[001744] Метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (2)

[001745] К перемешиваемому раствору (*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (**1**) (**фрагмент кислоты-34**) (1,5 г, 4,77 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли EDC.HCl (1,36 г, 7,165 ммоль), HOBT (0,96 г, 7,165 ммоль), DIPEA (2,54 мл, 14,31 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-19**) (1,68 г, 5,724 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (250 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой объединяли и промывали соевым раствором (2 × 200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,45 **ЖХМС** (ИЭР): m/z=551,50 (M+H)<sup>+</sup>

[001746] 2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая кислота (3)

[001747] К перемешиваемому раствору метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (**2**) (1,5 г, 2,722 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (343 мг, 8,166 ммоль) при комн. темп. и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом

реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Избыток ТГФ перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали ДХМ (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**3**).

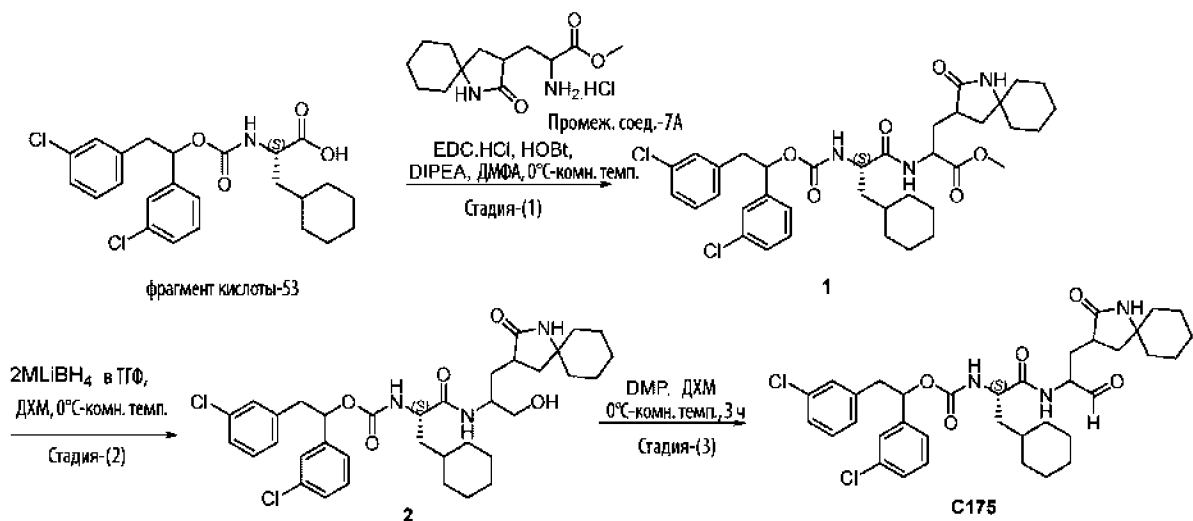
**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 537,44 [M+H]<sup>+</sup>  
[001748] *N*-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**5**)

[001749] К перемешиваемому раствору 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**3**) (1,3 г, 2,42 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли HATU (1,3 г, 3,358 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 6,716 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ий (**4**) (556 мг, 2,686 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×50 мл), соляным раствором (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением *N*-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**5**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,45 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=646,51 (M+H)<sup>+</sup>

[001750] *N*-((2S)-3-циклогексил-1-((3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (C171)

[001751] К перемешиваемому раствору *N*-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1λ<sup>4</sup>-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**5**) (200 мг, 0,310 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли *m*-ХПБК (159 мг, 0,930 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, затем добавляли пирролидин (0,06 мл, 0,93 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали водой (1×20 мл) и соляным раствором (1×30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением *N*-((2S)-3-циклогексил-1-((3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**C171**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=616,4 (M+H)<sup>+</sup>

[001752] Пример 136: Синтез соединения C175



[001753] Метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат(1)

[001754] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-53**) (1 г, 2,07 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (596 мг, 3,11 ммоль), HOBT (421 мг, 3,11 ммоль), DIPEA (0,8 мл, 6,23 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**промеж. соед.-7А**) (603 мг, 2,07 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 700,31 [M+H]

[001755] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат

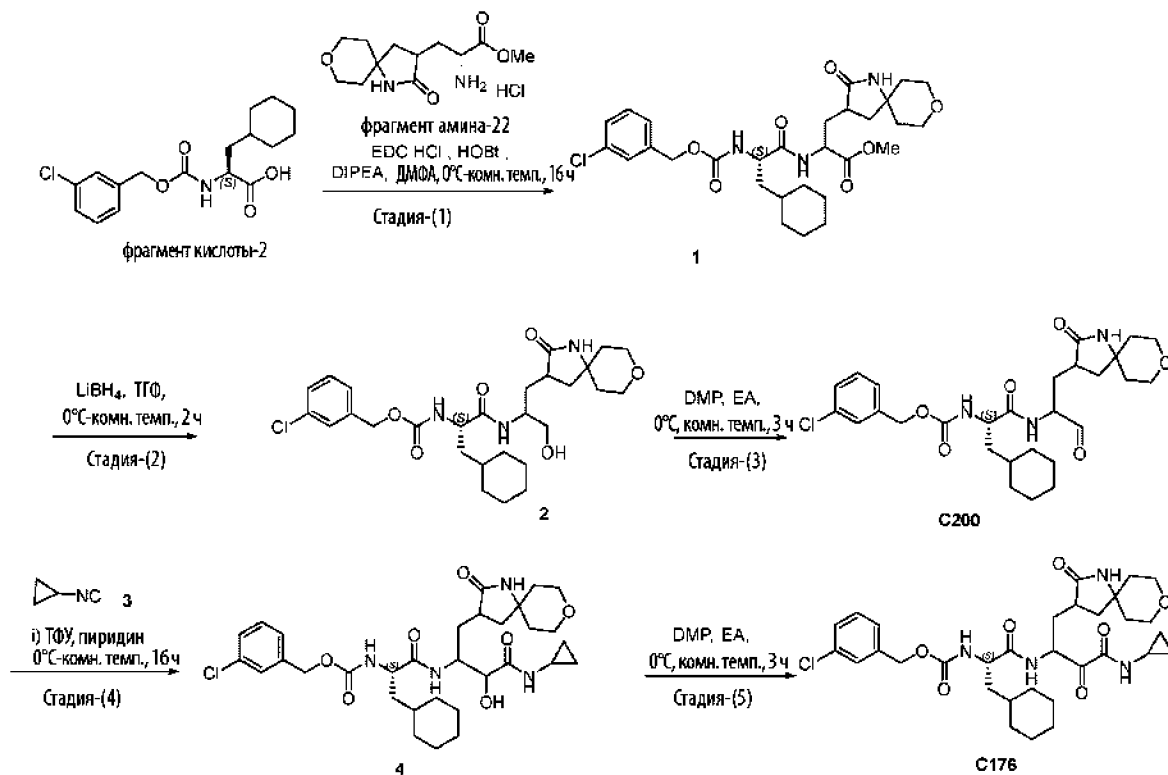
[001756] К перемешиваемому раствору метил-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**) (900 мг, 1,28 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,28 мл, 2,57 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 672,50 (M+H)<sup>+</sup>



[001757] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (C175)

[001758] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (800 мг, 1,190 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1 г, 2,38 ммоль) при 0 °С, и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×30 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**C175**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=670,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001759] Пример 137: Синтез соединения C176 и C200



[001760] Метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001761] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-2**) (1,0 г, 2,94 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли EDC.HCl (842 мг, 4,41 ммоль), HOBT (595 мг, 4,41 ммоль), DIPEA (1,5 мл, 8,82 ммоль) и гидрохлорид метил(2*S*)-2-амино-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-22**) (992 мг, 3,24 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную

смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (1).

**Система ТСХ:** 5% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>:** 0,6 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=578,28 [M+H]<sup>+</sup>

[001762] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2)

[001763] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (2) (1,6 г, 2,76 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°С добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (2,7 мл, 5,53 ммоль), затем реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта для получения чистого 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=550,31 [M+H]<sup>+</sup>

[001764] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((2S)-1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (С200)

[001765] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил3-хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2) (300 мг, 0,545 ммоль) в EtOAc (6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (578 мг, 1,36 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (20 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×10 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, остаток очищают нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((2S)-1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (С200). **Система ТСХ:** 5% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=548,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001766] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (4)

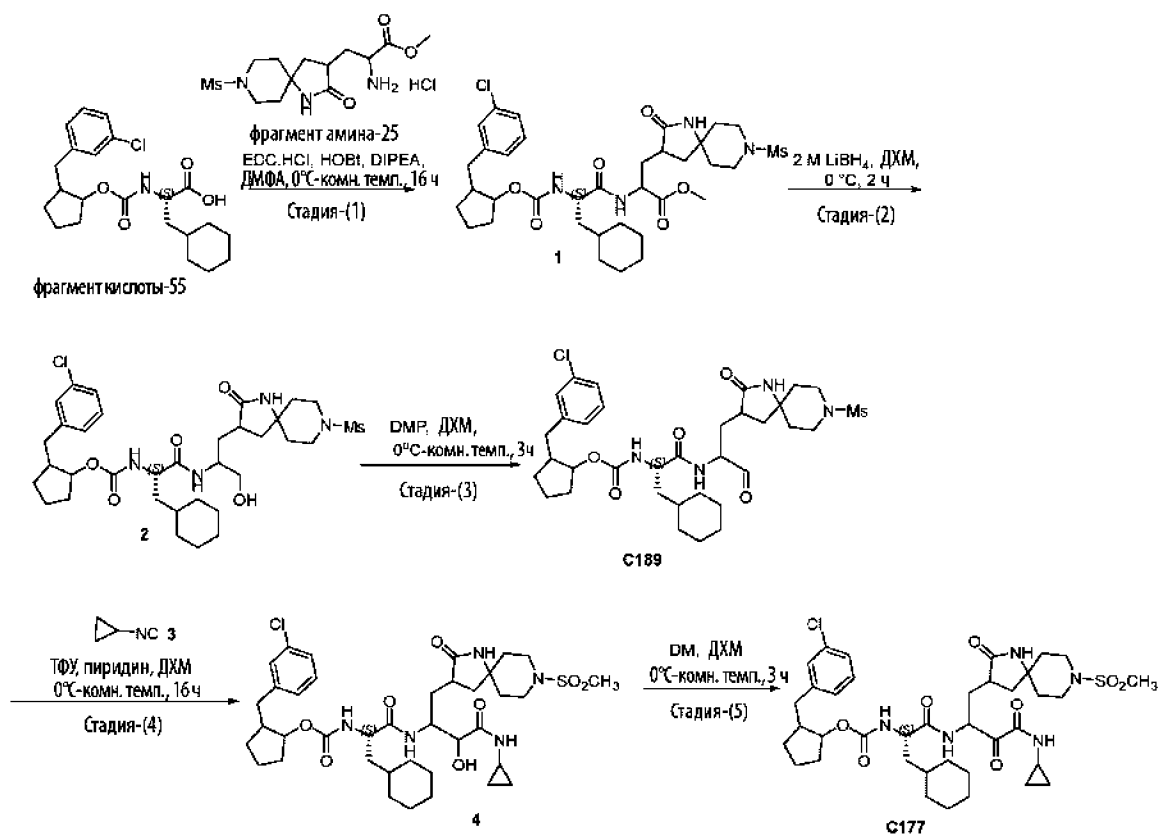
[001767] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((2S)-1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (С200) (300 мг, 0,547 ммоль) и изоцианоциклопропана (3) (73,3 мг, 1,09

ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли пиридин (0,17 мл) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. К данному раствору добавляли ТФУ (124 мг, 1,09 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 5 мл), соевым раствором (3 × 5 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=633,34 (M+H)<sup>+</sup>

[001768] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил))бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C176)

[001769] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (340 мг, 0,537 ммоль) добавляли периодинан Десса-Мартина (569 мг, 1,34 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (10 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C176**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=631,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001770] Пример 138: Синтез соединений C177 и C189.



[001771] Метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001772] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-55**) (1 г, 2,44 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (0,69 г, 3,66 ммоль), HOBT (0,49 г, 3,66 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 7,32 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-25**) (1 г, 3,39 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 80% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  723,69 [M+H]<sup>+</sup>

[001773] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2)

[001774] К перемешиваемому раствору метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(8-

(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**) (1,6 г, 2,21 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,2 мл, 4,43 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=695,40 (M+H)<sup>+</sup>

[001775] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C189)

[001776] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (150 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (235 мг, 0,55 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт очищали нормально-фазовой очисткой с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C189**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 693,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001777] 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

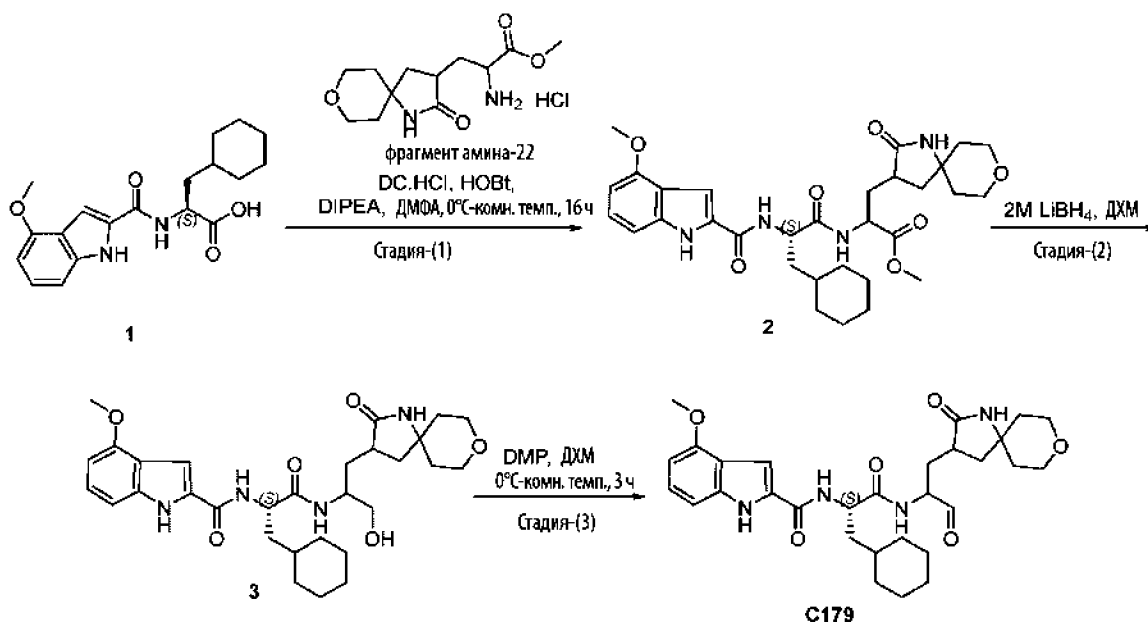
[001778] К перемешиваемому раствору полученного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**C189**) (380 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**3**) (74 мг, 1,09 ммоль), пиридин (0,7 мл, 2,1 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, и добавляли ТФУ (0,12 мл, 1,09 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Из неочищенного соединения получали 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане

**Rf:** 0,2 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  778,81 (M+H)<sup>+</sup>

[001779] 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (C177)

[001780] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (4) (330 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (449 мг, 0,62 ммоль) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт очищали нормально-фазовой очисткой с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (C177). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ **Rf:** 0,3 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  776,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001781] Пример 139: Синтез соединения C179



[001782] Метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (2)

[001783] К перемешиваемому раствору (*S*)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (1) (1,0 г, 2,9 ммоль) в ДМФА при 0°C одновременно добавляли EDC.HCl (0,83 г, 4,35 ммоль), HOBT (0,587 г, 4,35 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 3 об.) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (фрагмент амина-22) (1,0 г, 3,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную

смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,7 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  583,64 (M+H)<sup>+</sup>

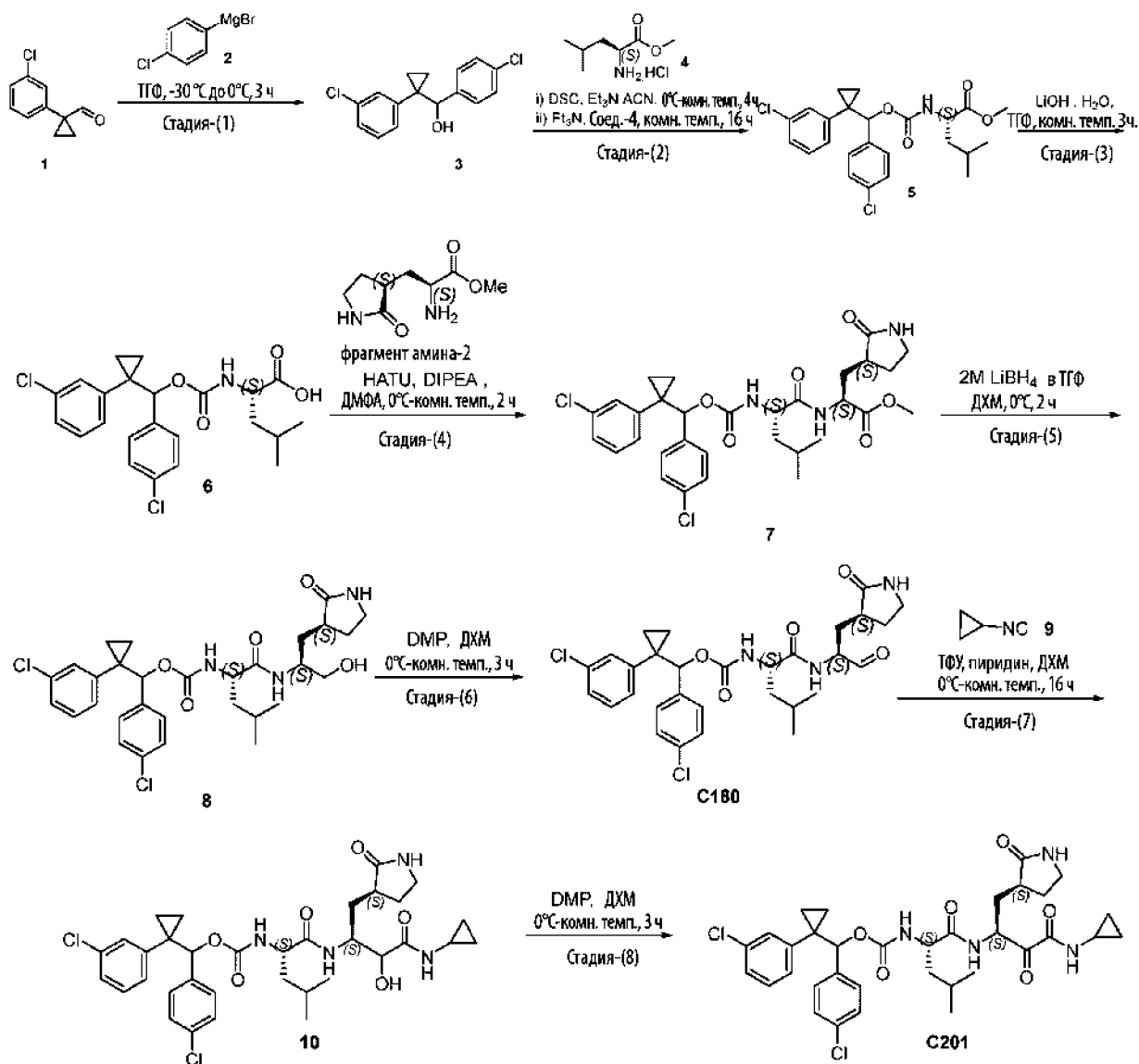
[001784] N-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид (**3**)

[001785] К перемешиваемому раствору метил-2-((*S*)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаноата (**2**) (1,5 г, 2,57 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,5 мл, 5,14 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакцию смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением N-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид (**3**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$  0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =555,46 (M+H)<sup>+</sup>

[001786] N-((2*S*))-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид (C179)

[001787] К перемешиваемому раствору N-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид (**3**) (150 мг, 0,27 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (229,60 мг, 0,54 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид (**C179**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  553,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001788] Пример 140: Синтез соединений C201 и C181.



[001789] (4-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанол (3)

[001790] К перемешиваемому раствору (4-хлорфенил)магнийбромида (2) (35 мл, 35,55 ммоль) ТГФ (70 мл) добавляли 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-карбальдегид (1) (3,2 г, 17,77 ммоль) при  $-30^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 7% этилацетатом в гексане с получением (4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанола (3). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  275,18 [M-OH]<sup>+</sup>

[001791] Метил-(((4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил)карбонил)-L-лейцинат (5)

[001792] К перемешиваемому раствору (4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанола (3) (4 г, 13,69 ммоль) в ACN (40 мл) добавляли N, N'-



дисукцинамидилкарбонат (8,7 г, 33,98 ммоль), затем триэтиламин (6,6 мл, 47,94 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную массу использовали непосредственно в последующей реакции.

[001793] В другую колбу помещали гидрохлорид метил-*L*-лейцината (**2**) (6,1 г, 34,24 ммоль) в АСN (50 мл) и обрабатывали триэтиламином (6,6 мл, 47,94 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли по каплям приготовленную выше реакционную массу, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-((4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-*L*-лейцината (**5**), который использовали непосредственно на следующей стадии. Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 486,13 [M+Na]<sup>+</sup>

[001794] (((4-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-*L*-лейцин (**6**)

[001795] К перемешиваемому раствору метил-(((4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-*L*-лейцината (**5**) (5,6 г, 12,09 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли воду (10 мл) добавляли гидроксид лития (870 мг, 36,28 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-*L*-лейцина (**6**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 472,19 [M+H]<sup>+</sup>

[001796] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентаноидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**7**)

[001797] К перемешиваемому раствору (((4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-*L*-лейцина (**6**) (4,5 г, 10,02 ммоль) в ДМФА (30 мл) одновременно добавляли НАТУ (9,5 г, 25,05 ммоль), DIPEA (4,7 мл, 30,05 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (2,23 г, 12,02 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 7% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-

(((4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  618,25 [M+H]<sup>+</sup>

[001798] (4-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (8)

[001799] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7) (1,0 г, 1,62 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,2 мл, 2,43 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (8). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  590,34 [M+H]<sup>+</sup>

[001800] (4-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С181)

[001801] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (8) (100 мг, 0,197 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (167 мг, 0,394 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл) и соевым раствором (1×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, элюируя 3% метанолом в дихлорметане, с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С181). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  588,1 [M+H]<sup>+</sup>

[001802] (4-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (10)

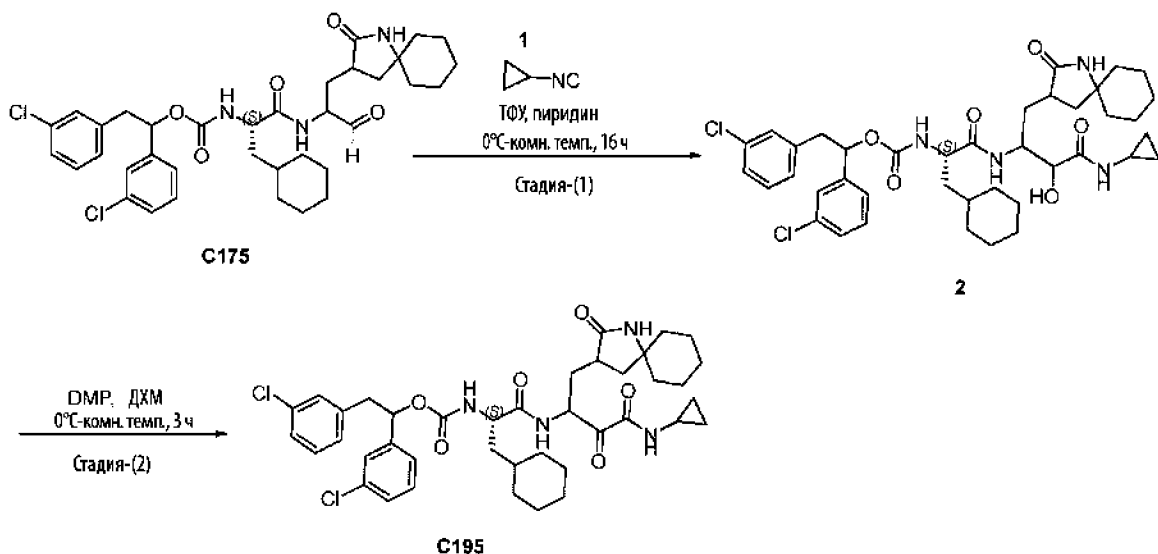
[001803] К перемешиваемому раствору (4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С181) (450 мг, 0,731 ммоль) в ДХМ (10 мл) и добавляли пиридин (0,25 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (9) (97 мг, 1,462 ммоль), затем ТФУ (0,11 мл, 1,462 ммоль) при 0 °С и перемешивание при

комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1N раствором HCl (2×15 мл), а затем соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного (4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 673,58 (M+H)<sup>+</sup>

[001804] (4-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C201)

[001805] К перемешиваемому раствору (4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**10**) (200 мг, 0,297 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (378 мг, 0,892 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением (4-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение C201). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 671,1 [M+H]<sup>+</sup>

[001806] Пример 141: Синтез соединения C195



[001807] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-

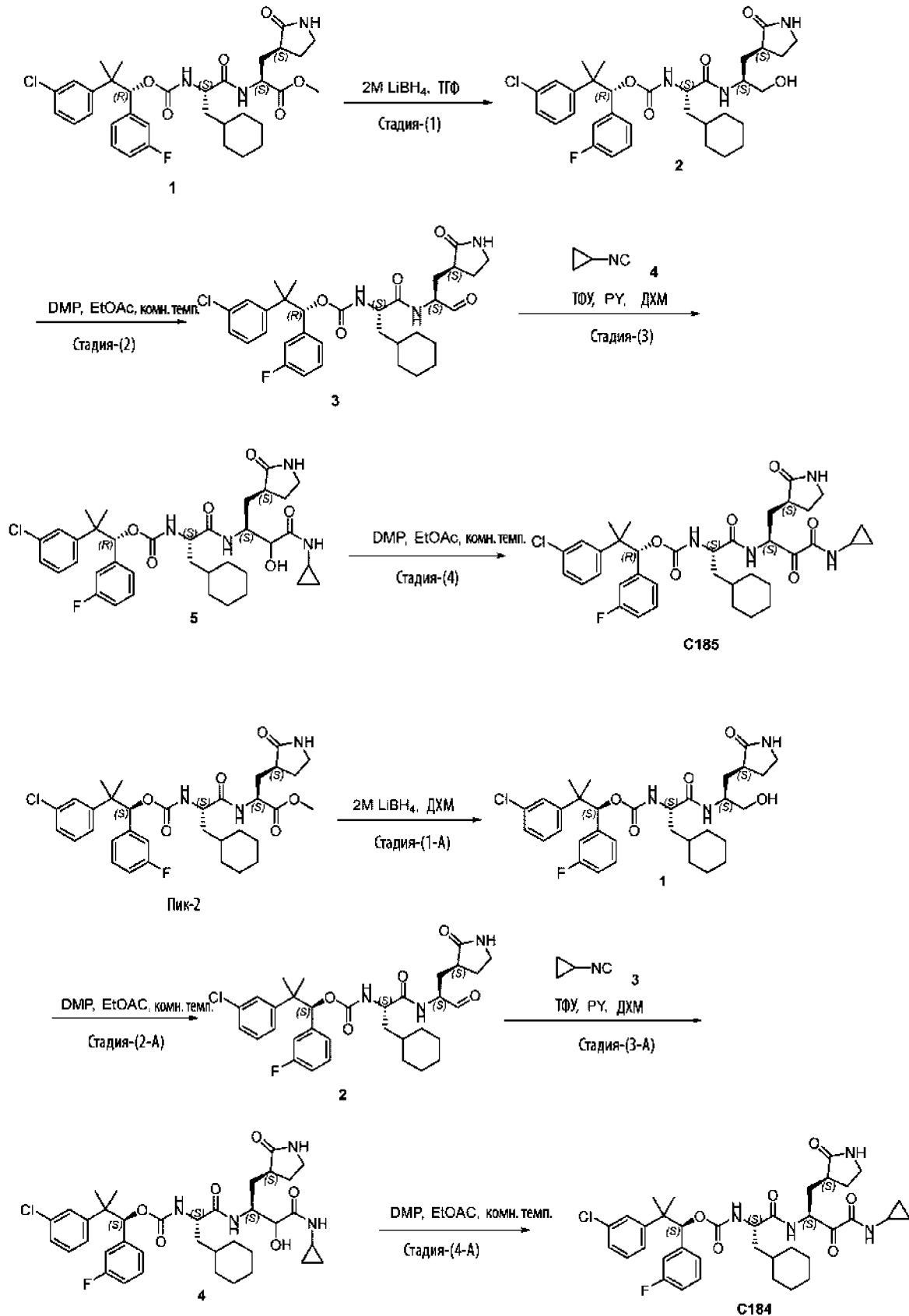
гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

[001808] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С175**) (190 мг, 0,283 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли пиридин (0,1 мл, 0,851 ммоль), изоцианоциклопропан (**1**) (0,03 мл, 0,425 ммоль) при 0 °С, затем ТФУ (0,06 мл, 0,867 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1*N* HCl (2×15 мл), соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 754,33 [M+H]<sup>+</sup>

[001809] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан)-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С195)

[001810] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (175 мг, 0,231 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (196 мг, 0,4635 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С195**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 752,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001811] Пример 142: Синтез соединений С185 и С184.



[001812] (R)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (7)

[001813] К перемешиваемому раствору метил-(*S*)-2-(((*S*)-2-((((*R*)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (1,19 мл, 2,30 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакцию смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (*R*)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 616 [M+H] +

[001814] (*R*)-2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (**3**)

[001815] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил(**R**)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (630 мг, 1,01 ммоль) в этилацетате (6,5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,31 г, 3,0 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (*R*)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 614,30 [M+H] +

[001816] (*R*)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**5**)

[001817] К перемешиваемому раствору (*R*)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**3**) (510 мг, 0,831 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**4**) (111 мг, 1,66 ммоль), пиридин (0,262 мл, 3,3 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°С и добавляли ТФУ (0,12 мл, 1,66 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (5 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение с получением (*R*)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 699,3 [M+H] +

[001818] (R)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C185)

[001819] К перемешиваемому раствору (R)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5**) (500 мг, 0,71 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (750 мг, 1,70 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью нормально-фазовой очистки с получением (R)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C185**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 697,2 [M+H] +

[001820] (S)-2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**2**)

[001821] К перемешиваемому раствору метил(S)-2-(((S)-2-(((S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (0,700 г, 1,08 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1 мл, 2,177 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (2x20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 616,61 [M+H] +

[001822] (S)-2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (**3**)

[001823] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил(S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (620 мг, 1,01 ммоль) в этилацетате (6,5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,282 г, 3,0 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 614,30 [M+H] +

[001824] (S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**10**)

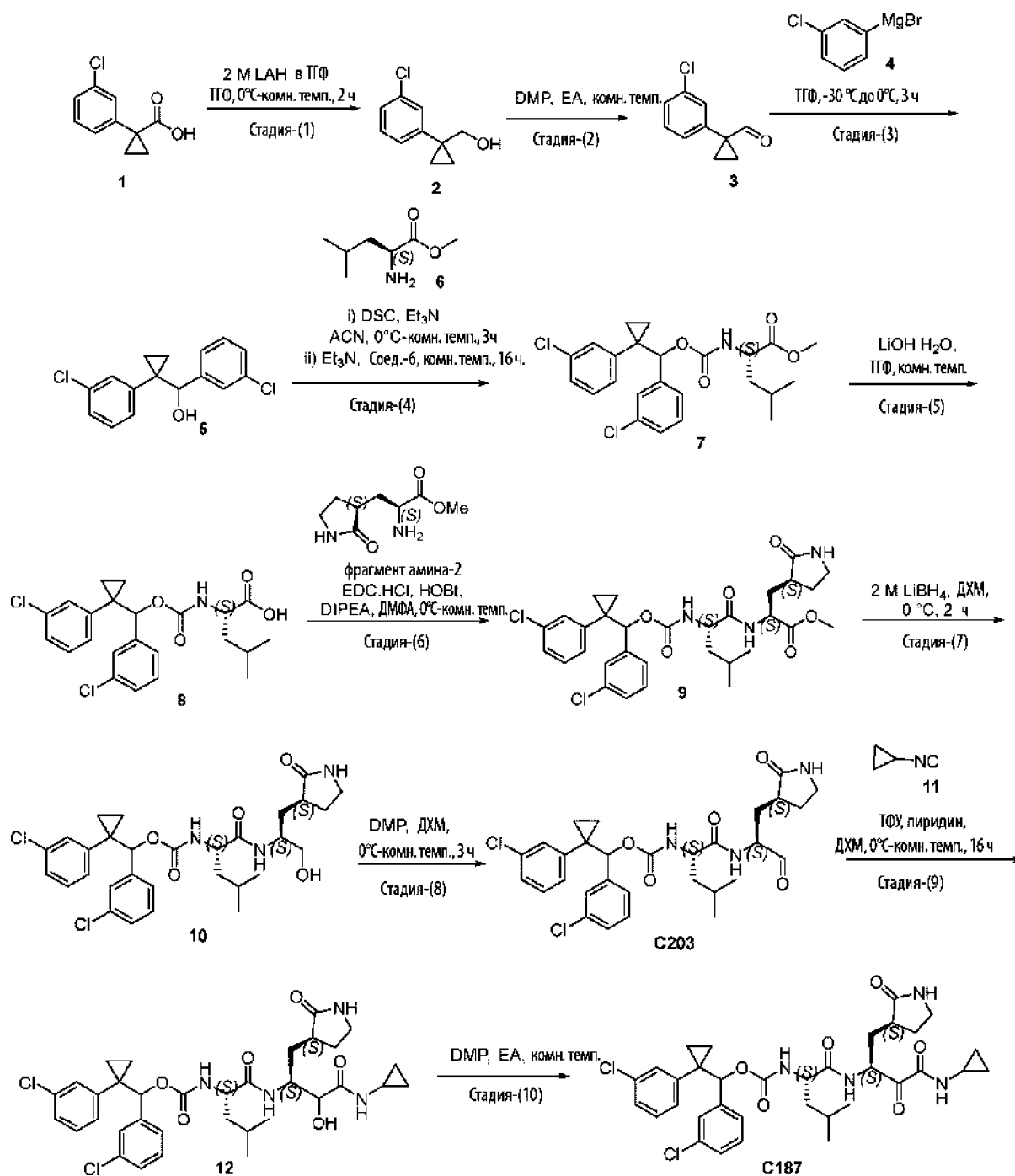
[001825] К перемешиваемому раствору (S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**3**) (600 мг, 0,978 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**4**) (131,1 мг, 1,957 ммоль), пиридин (0,3 мл, 3,915 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С и добавляли ТФУ (0,15 мл, 1,95 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (5 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение с получением (S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 699,2 [M+H] +

[001826] (S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C184)

[001827] К перемешиваемому раствору (S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**5**) (400 мг, 0,71 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (727 мг, 1,716 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью нормально-фазовой очистки с получением (S)-2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил-((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C184**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 697,2 [M+H] +

[001828] Пример 143: Синтез соединений C187 и C203.





[001829] (1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанол (2)

[001830] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (1) (10 г, 51,02 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям LiAlH<sub>4</sub> при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой объединяли и промывали водой (2 X 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 15% этилацетатом в петролейном эфире с получением соединения (1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанола (2). Система ТСХ: 30% этилацетата в гексане Rf: 0,6

[001831] 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-карбальдегид (3)

[001832] К перемешиваемому раствору (1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанола (2) (8 г, 4,39 ммоль) в этилацетате (80 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,79 г, 6,59 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 50 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x50 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-карбальдегида (3). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,7 ЖХМС (ИЭР): m/z 181,1 [M+H]<sup>-</sup>

[001833] (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанол (5)

[001834] К перемешиваемому раствору 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-карбальдегида (3) (6,5 г, 36,11 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям (3-хлорфенил)магнийбромид (4) при -30 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Органический слой объединяли и промывали водой (2 X 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 08% этилацетатом в петролейном эфире с получением (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанола (5) Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf : 0,7 ЖХМС (ИЭР): m/z 315,13 [M+Na+H]<sup>+</sup>

[001835] Метил-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-L-лейцинат (7)

[001836] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанола (5) (5,0 г, 17,06 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли ТЕА (8,30 мл, 59,7 ммоль), DSC (10,9 г, 42,01 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Затем добавляли метил-(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (6) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и экстрагировали водой (50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-L-лейцината (7). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=464,16 [M+H]<sup>+</sup>

[001837] (((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-L-лейцин (8)

[001838] К перемешиваемому раствору метилметил-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-L-лейцината (7) (4,9 г, 10,50 ммоль) в ТГФ (30 мл), воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (1,33 г, 31,66 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и

ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-L-лейцина (**8**). Система ТСХ: 30% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 450,1 [M+H]<sup>+</sup>

[001839] Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**9**)

[001840] К перемешиваемому раствору (((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)-L-лейцина (**8**) (1,2 г, 2,60 ммоль) в ДМФА (12 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (765 мг, 4,01 ммоль), HOBT (541 мг, 4,01 ммоль), DIPEA (1,42 мл, 8,01 ммоль) и метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,08 г, 5,847 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил(2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил))циклопропил)метокси)карбонил)-амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**) (1,2 г, 1,96 ммоль, выход 75%). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 618,5 [M+H]<sup>+</sup>

[001841] (3-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**10**)

[001842] К перемешиваемому раствору метил(2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**9**) (0,750 г, 1,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,55 мл, 2,45 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил ((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**10**). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 590,5 (M+H)<sup>+</sup>

[001843] (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C203)

[001844] К перемешиваемому раствору ((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-

оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**10**) (320 мг, 0,54 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (689 мг, 1,62 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% дихлорметаном в метаноле с получением (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C203**). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 588,0 (M+H) +

[001845] (3-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**12**)

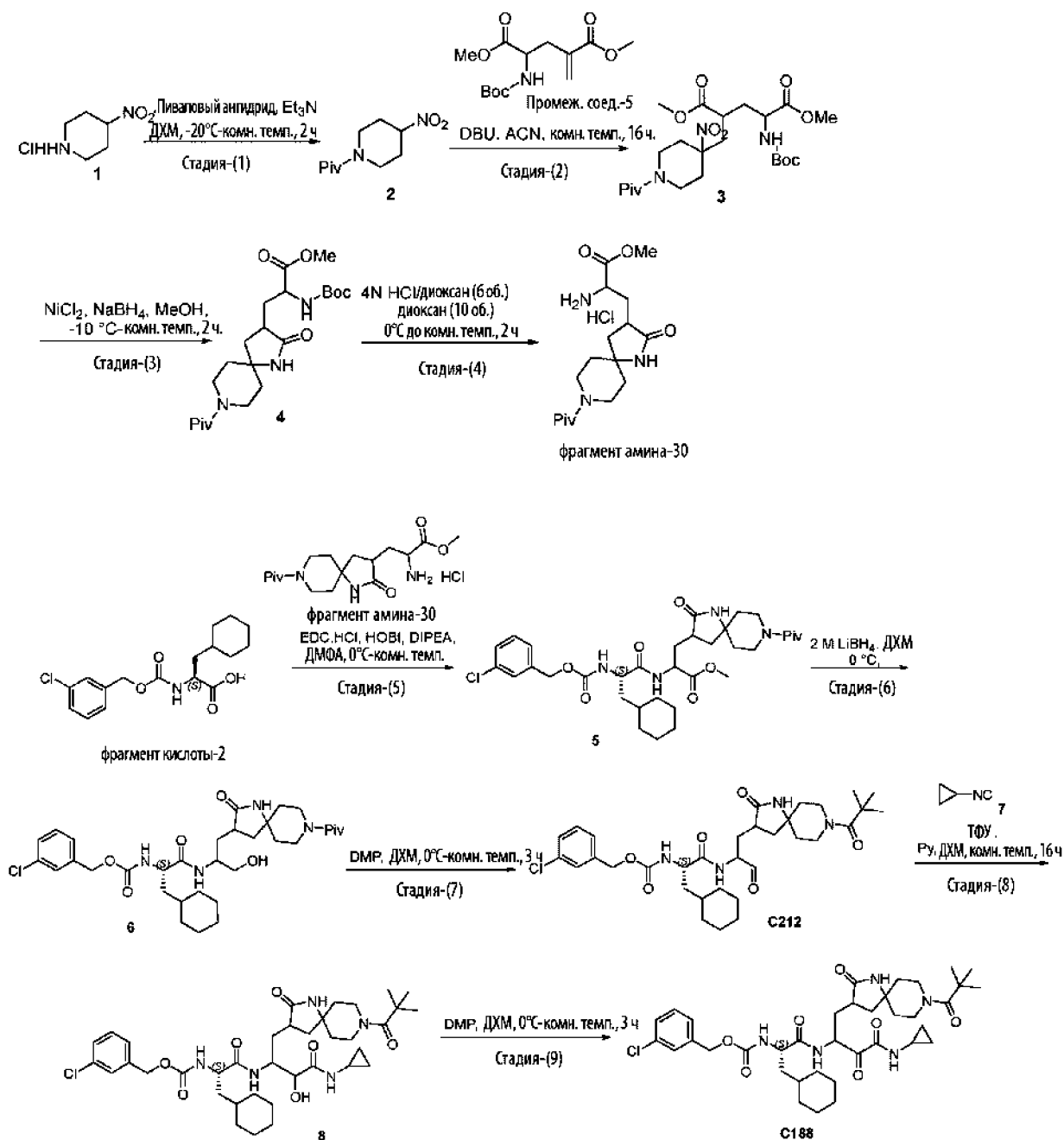
[001846] К перемешиваемому раствору ((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C203**) (290 мг, 0,49 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**11**) (66 мг, 0,98 ммоль), пиридин (0,15 мл, 1,97 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, добавляли ТФУ (0,075 мл, 0,91 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2x10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (5 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение с получением (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**12**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 673,2 [M+H] +

[001847] (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**соединение C187**)

[001848] К перемешиваемому раствору ((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**12**) (290 мг, 0,43 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (457 мг, 1,02 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали нормально-фазовой очисткой с получением (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение C187**). Система ТСХ: 5% метанола в

ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 671,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001849] Пример 144: Синтез соединений C188 и C212.



[001850] 2,2-Диметил-1-(4-нитропиперидин-1-ил)пропан-1-он (2)

[001851] К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-нитропиперидина (1) (2,9 г, 22,307 ммоль) в ДХМ (30 мл) одновременно добавляли пивалиновый ангидрид (6,5 мл, 33,461 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (9,4 мл, 66,921 ммоль) при -20 °С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (40 мл), экстрагировали ДХМ (2×30 мл), органические слои промывали водой (2×20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2,2-диметил-1-(4-нитропиперидин-1-ил)пропан-1-она (2)

(2,5 г, 11,68 ммоль, выход 52%) в виде бесцветной жидкости. **Система ТСХ:** 30% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$  0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  215,18  $[M+H]^+$

[001852] Диметил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((4-нитро-1-пивалоилпиперидин-4-ил)метил)пентандиоат (3)

[001853] К перемешиваемому раствору диметил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоата (промежуточное соединение-5) (3,84 г, 13,395 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли 2,2-диметил-1-(4-нитропиперидин-1-ил)пропан-1-он (2) (2,4 г, 11,162 ммоль) и DBU (2,19 мл, 14,42 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением диметил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((4-нитро-1-пивалоилпиперидин-4-ил)метил)пентандиоата (3). **Система ТСХ:** 30% этилацетата в петролейном эфире  $R_f$  0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  502,47  $(M+H)^+$

[001854] Метил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (4)

[001855] К перемешиваемому раствору диметил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((4-нитро-1-пивалоилпиперидин-4-ил)метил)пентандиоата (3) (4,9 г, 9,760 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли хлорид никеля (1,38 г, 10,737 ммоль), затем борогидрид натрия (1,85 г, 48,80 ммоль) при -10 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 x 25 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (4). **Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ  $R_f$  0,2 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  440,45  $(M+H)^+$

[001856] Гидрохлорид метил-(2S)-2-амино-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (фрагмент амина-30)

[001857] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (4) (3,2 г, 7,954 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 1,4-диоксан·HCl (20 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с n-пентаном с получением гидрохлорида метил(2S)-2-амино-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (фрагмент амина 30). **Система ТСХ:** 10% метанола в ДХМ  $R_f$  0,1 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  340,35  $(M+H)^+$

[001858] Метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат

(5)

[001859] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-2**) (1,0 г, 2,941 ммоль) в ДМФА (10 мл) последовательно добавляли EDC.HCl (1,0 г, 4,411 ммоль), HOBT (0,842 г, 4,411 ммоль), DIPEA (1,52 мл, 8,823 ммоль) и гидрохлорид метил(2S)-2-амино-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-30**) (1,55 г, 4,218 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=661,61 [M+H]<sup>+</sup>

[001860] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**6**)

[001861] К перемешиваемому раствору метил(2S)-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**5**) (1,0 г, 1,371 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,3 мл, 2,743 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 3-хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-(метилсульфонил)-8-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 633,4 (M+H)<sup>+</sup>

[001862] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение C212)

[001863] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**) (200 мг, 0,31 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (534 мг, 1,26 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт очищают нормально-фазовой очисткой с получением 3-хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-

ил)карбамата (**соединение С212**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 631,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001864] 3-Хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (8)

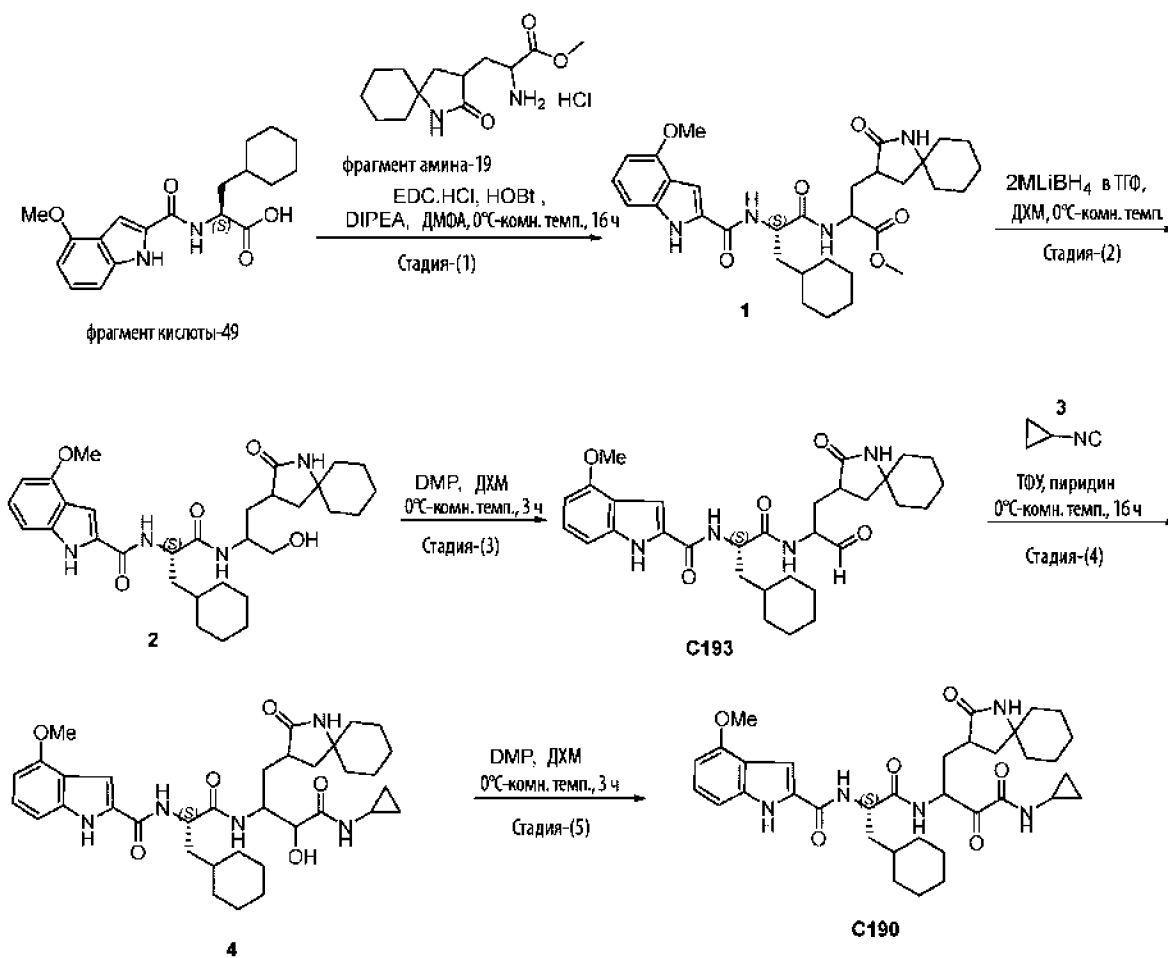
[001865] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С212**) (300 мг, 0,47 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (7) (48 мг, 0,71 моль), пиридин (0,15 мл, 1,716 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С и добавляли ТФУ (0,1 мл, 0,858 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (5 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Из неочищенного соединения получали 3-хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[8.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (4). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 716,6 [M+H]<sup>+</sup>

[001866] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**соединение С188**)

[001867] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (8) (260 мг, 0,36 ммоль) в EtoAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (462 мг, 1,019 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукт. Данный неочищенный продукт очищали нормально-фазовой очисткой с получением 3-хлорбензил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С188**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 714,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001868] Пример 145: Синтез соединений С193 и С190.





[001869]

Метил-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001870] К перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (**фрагмент кислоты-49**) (1 г, 2,90 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (833 мг, 4,36 ммоль), HOBT (590 мг, 4,36 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 8,7 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-19**) (843 мг, 2,90 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 580,3 [M+H]

[001871] N-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (2)

[001872] К перемешиваемому раствору метил-2-((S)-3-циклогексил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата

**(1)** (900 мг, 1,55 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,5 мл, 3,10 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением N-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида **(2)**. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 553,58 [M+H]<sup>+</sup>

[001873] N-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино) пропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (соединение C193)

[001874] К перемешиваемому раствору N-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида **(2)** (150 мг, 2,715 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (230 мг, 5,43 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×30 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (соединение C193). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 551,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001875] N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида **(4)**

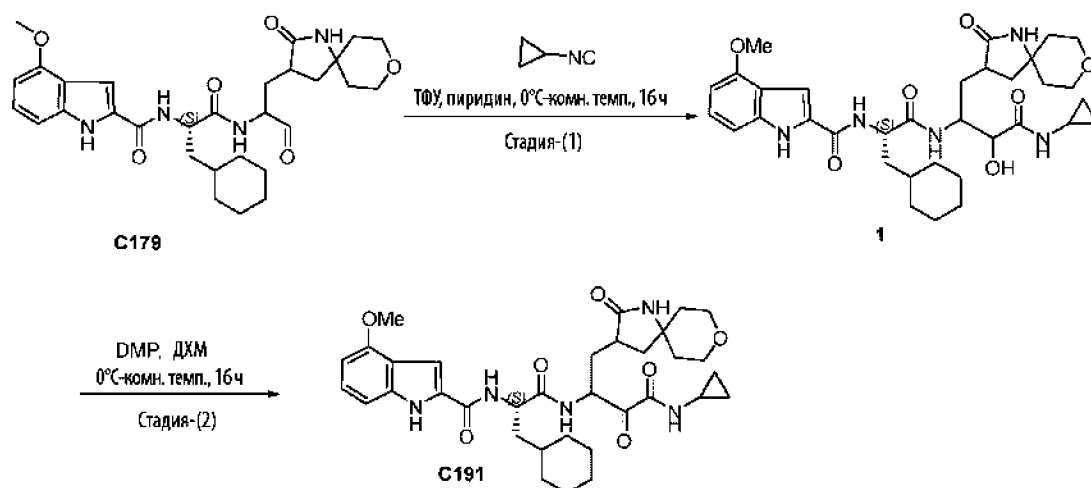
[001876] К перемешиваемому раствору N-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (соединение C193) (370 мг, 0,672 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли пиридин (0,1 мл, 2,01 ммоль), изоцианоциклопропан **(3)** (0,07 мл, 1,008 ммоль) при 0 °С, затем ТФУ (0,15 мл, 1,34 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1N HCl (2×15 мл), солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида **(4)**. Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 635,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001877] N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-

азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (соединение С190)

[001878] К перемешиваемому раствору N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (4) (200 мг, 0,314 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (267 мг, 0,629 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (соединение С190). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 634,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001879] Пример 146: Синтез соединения С191



[001880] N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (2)

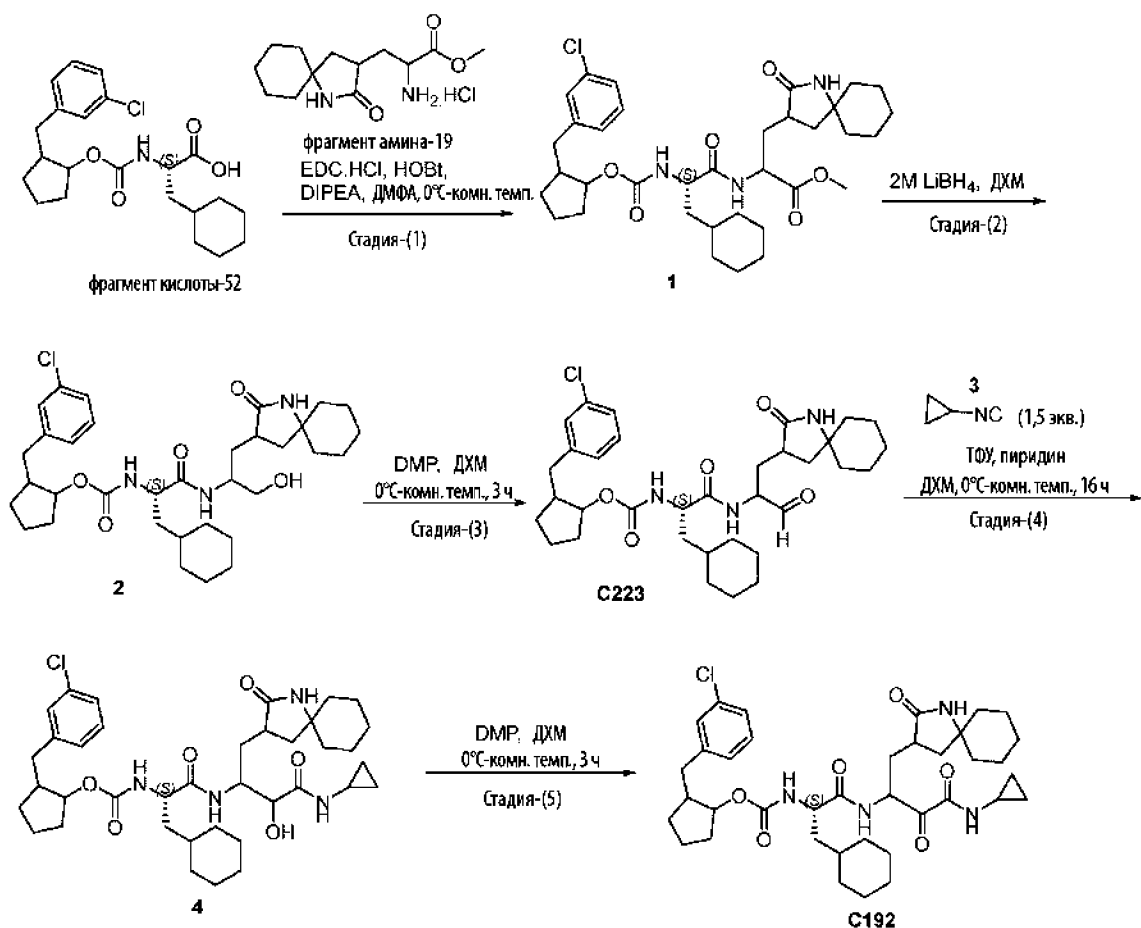
[001881] К перемешиваемому раствору N-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил))пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (500 мг, 0,904 ммоль) в ДХМ (60 мл) последовательно добавляли пиридин (1,5 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (1) (121 мг, 1,80 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 10 мин. К этому добавляли ТФУ (0,2 мл, 2,5 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 30 мл), соевым

раствором ( $3 \times 20$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (**2**). Система ТСХ: 10% метанол/дихлорметан **Rf**: 0,7 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  638,36  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001882] N-((2S)-3-Циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C191)

[001883] К перемешиваемому раствору N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (**2**) (400 мг, 0,62 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (798 мг, 1,59 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия ( $3 \times 20$  мл), а затем насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 20$  мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (соединение C191). Система ТСХ: 10% метанол/дихлорметан **Rf**: 0,8 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  636,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001884] Пример 147: Синтез соединений C192 и C223.



[001885] Метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001886] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-52**) (1,3 г, 3,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC·HCl (915 мг, 4,7 ммоль), HOBT (646 мг, 4,7 ммоль), DIPEA (1,7 мл, 3 об.) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-19**) (926 мг, 3,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в ДХМ, с получением метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=644,8 (M+H)<sup>+</sup>

[001887] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2)

[001888] К перемешиваемому раствору метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**) (1 г, 1,55 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2M

LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,55 мл, 3,10 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=616,5 (M+H)<sup>+</sup>

[001889] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С223)

[001890] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2) (850 мг, 1,37 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,17 г, 4,13 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С223) Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 614,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001891] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (4)

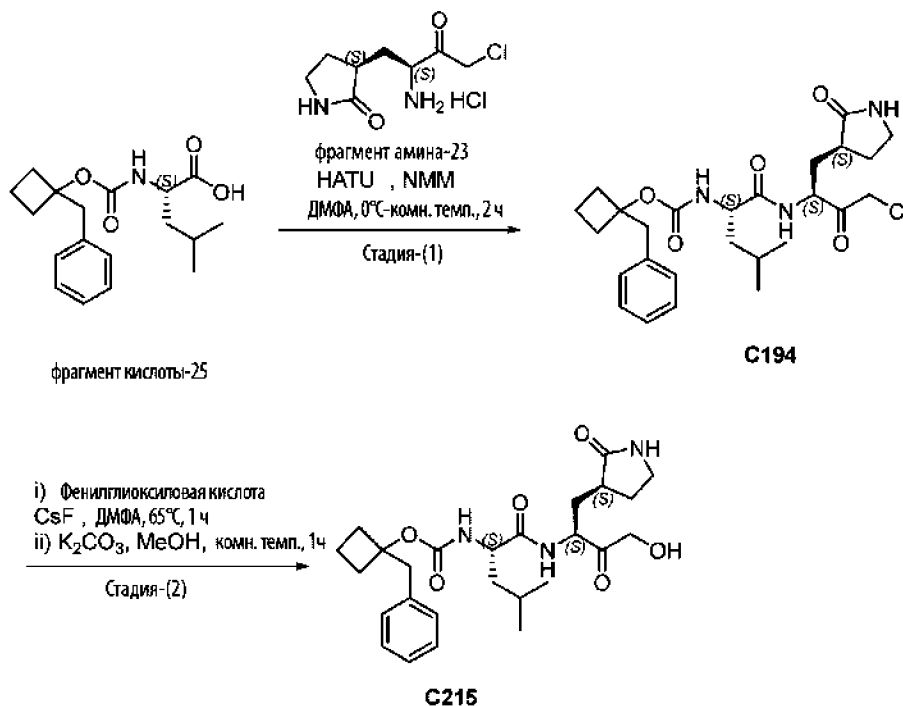
[001892] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение С223) (600 мг, 1,25 ммоль) в ДХМ (60 мл) последовательно добавляли пиридин (1,8 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (3) (126,41 мг, 1,88 ммоль) при 0 °С и перемешивании в течение 10 мин. К этому добавляли ТФУ (0,2 мл, 2,5 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 30 мл), солевым раствором (3 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (4). Система ТСХ: 5% метанол/ дихлорметан; R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=700,50 (M+H)<sup>+</sup>

[001893] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-

1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С192)

[001894] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро)[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (450 мг, 0,79 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (677 мг, 1,59 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С192**). Система ТСХ: 10% метанол/ дихлорметан Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 697,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001895] Пример 148: Синтез соединений С194 и С215.



[001896] 1-Бензилциклобутил-((S)-1-(((S)-4-хлор-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С194)

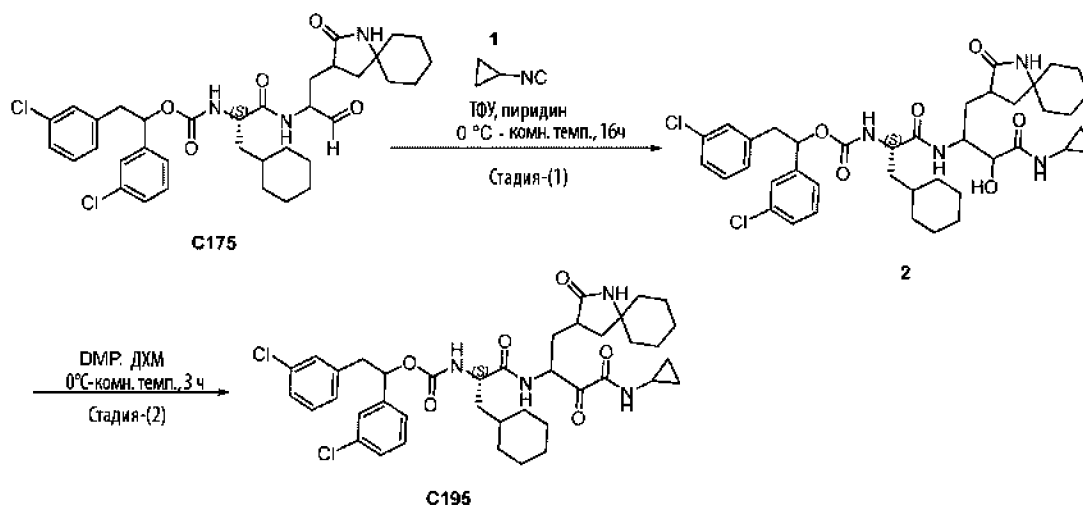
[001897] К перемешиваемому раствору ((1-бензилциклобутоксикарбонил)-L-лейцина (**фрагмент кислоты-25**) (300 мг, 0,940 ммоль) в ДМФА (4 мл) одновременно добавляли НАТУ (394 мг, 1,410 ммоль), NMM (0,2 мл, 1,880 ммоль) и гидрохлорид (S)-3-((S)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**амин-фрагмент-23**) (270 мг, 128 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную

смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 80% этилацетатом и петролейным эфиром с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ, с получением 1-бензилциклобутил((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С194**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 506,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001898] 1-Бензилциклобутил-((*S*)-1-(((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**соединение С215**)

[001899] К перемешиваемому раствору 1-бензилциклобутил-((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С194**) (280 мг, 0,554 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли фенолглиоксильную кислоту (124 мг, 0,831 ммоль) и CsF (167 мг, 1,108 ммоль) и нагревали до 65 °С в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл), объединяли органический слой и промывали холодной водой (2 x 30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, данный неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл), добавляли (7 мг) при 0°С и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-бензилциклобутил-((*S*)-1-(((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С215**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=488,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001900] Пример 149: Синтез соединения С195



[001901] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-



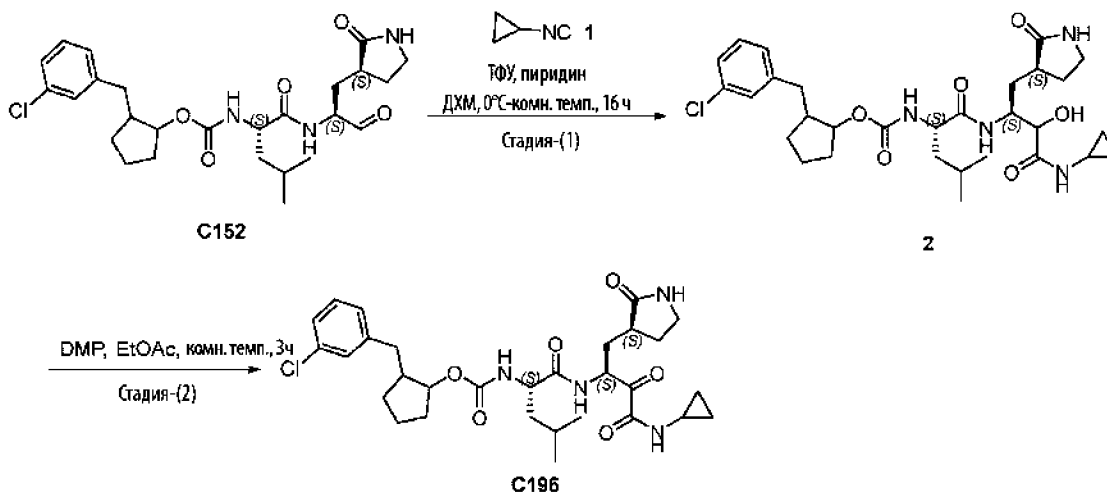
гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

[001902] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С175**) (190 мг, 0,283 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли пиридин (0,1 мл, 0,851 ммоль), изоцианоциклопропан (**1**) (0,03 мл, 0,425 ммоль) при 0 °С, затем ТФУ (0,06 мл, 0,867 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1*N* HCl (2×15 мл), соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 754,33 (M+H)<sup>+</sup>

[001903] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан)-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С195)

[001904] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (175 мг, 0,231 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (196 мг, 0,4635 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С195**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 752,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001905] Пример 150: Синтез соединения С196



[001906] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2)

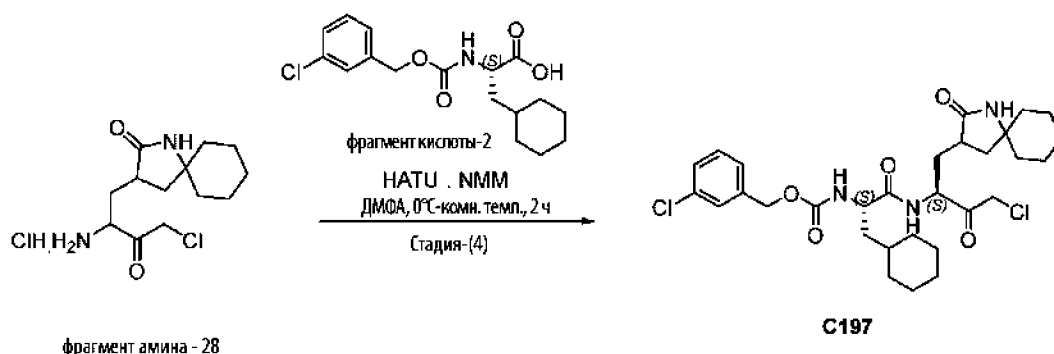
[001907] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C152**) (350 мг, 0,693 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли пиридин (0,75 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (**1**) (55 мг, 0,831 ммоль) при 0 °С, затем ТФУ (0,07 мл, 1,386 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1*N* HCl (2×15 мл), соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 591,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001908] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C196)

[001909] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**2**) (200 мг, 0,338 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (431 мг, 1,016 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-

оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С196). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 589,1 (M+H)<sup>+</sup>

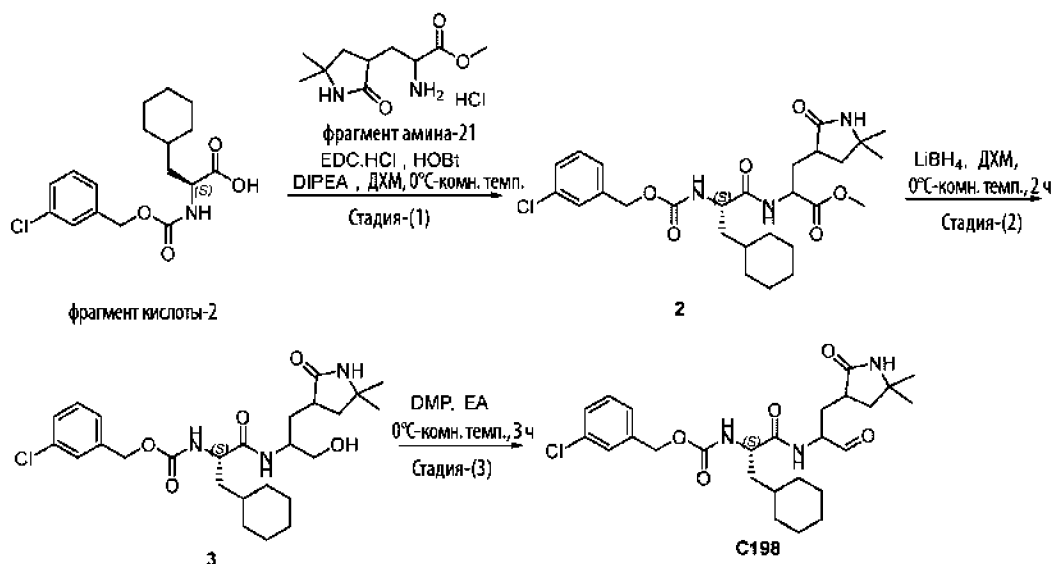
[001910] Пример 151: Синтез соединения С197



[001911] 3-Хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-4-хлор-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С197)

[001912] Раствор гидрохлорида (S)-3-((S)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**фрагмент амина-28**) (150 мг, 0,442 ммоль) и (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-2**) (164 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (20 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и охлаждали до 0 °С. Данный бледно-желтый раствор последовательно обрабатывали HATU (252 мг, 0,66 ммоль) и N-метилморфолином (0,12 мл, 0,88 ммоль). Через 1 час реакцию гасили смесью 1:1 лед/насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои промывали один раз соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-1-(((2S)-4-хлор-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С197**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 594,47 [M+H]<sup>+</sup>

[001913] Пример 152: Синтез соединения С198



[001914] Метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (2)

[001915] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-2**) (1 г, 2,94 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли EDC·HCl (844 мг, 4,42 ммоль), HOBT (596 мг, 4,42 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 8,84 ммоль), а затем гидрохлорид метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (885 мг, 3,53 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением этил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (2).

**Система ТСХ:** 5% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,6 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 536,51 [M+H]<sup>+</sup>

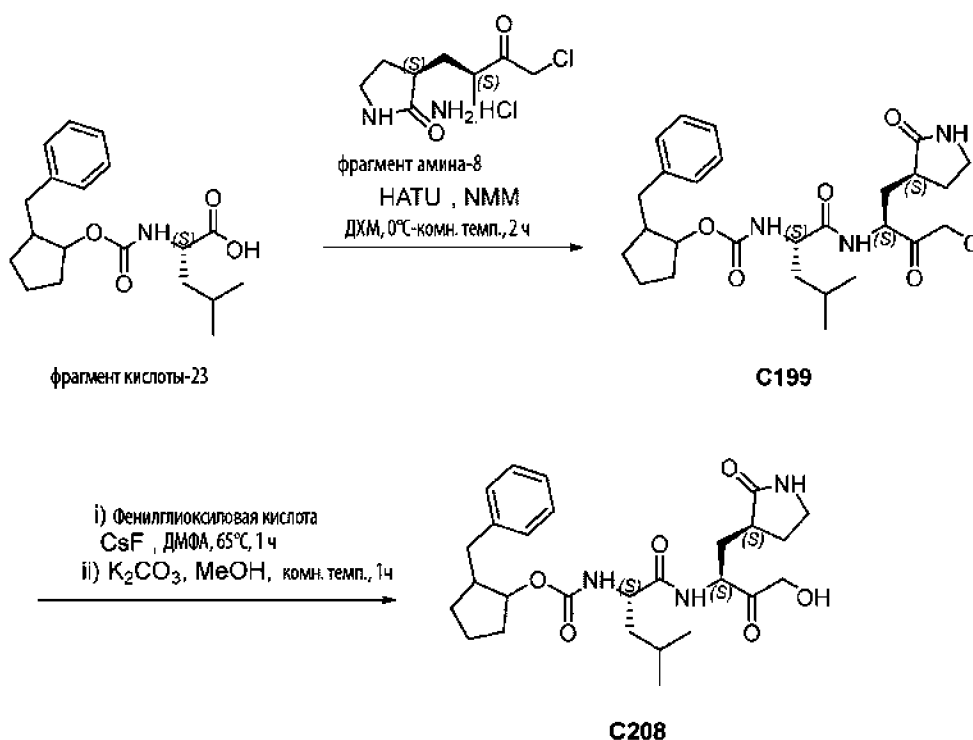
[001916] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (3)

[001917] К перемешиваемому раствору метил 2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (2) (900 мг, 1,63 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°С добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,6 мл, 3,27 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-хлорбензил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (3). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 508,55 [M+H]<sup>+</sup>

[001918] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С198)

[001919] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**3**) (200 мг, 0,39 ммоль) в этилацетате (6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (334 мг, 0,78 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×15 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С198**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 506,1 [M+H]<sup>+</sup>

[001920] Пример 153: Синтез соединений С199 и С208.



[001921] 2-Бензилциклопентил((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С199)

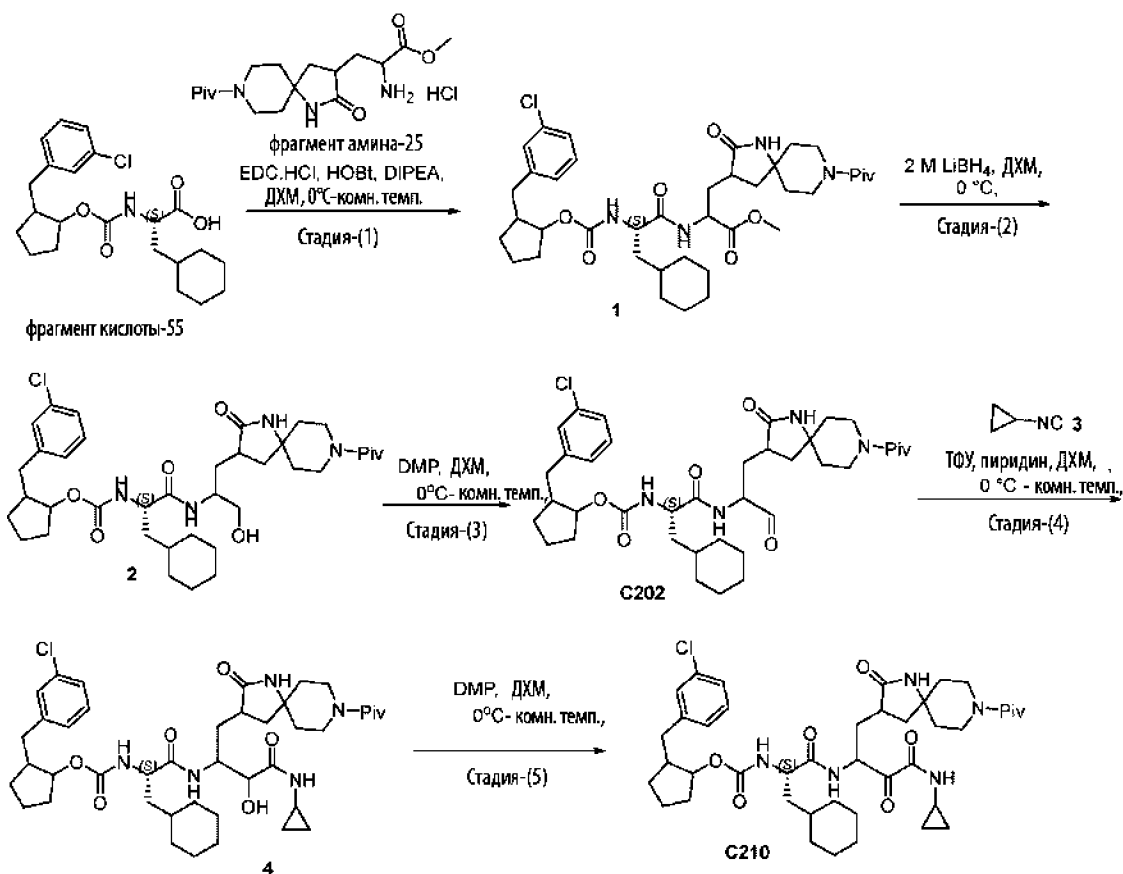
[001922] Раствор гидрохлорида (*S*)-3-((*S*)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**фрагмент амина-23**) (540 мг, 2,252 ммоль) и (((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-лейцина (**фрагмент кислоты-23**) (500 мг, 1,501 ммоль) в ДМФА (10 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и охлаждали до 0 °C. Данный бледно-желтый раствор последовательно обрабатывали HATU (856 мг, 2,252 ммоль) и *N*-

метилморфолином (0,3 мл, 3,003 ммоль). Через 1 час реакцию гасили смесью 1:1 лед/нас.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали один раз соевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением желтого сиропа. Данный материал очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((S)-4-хлор-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С199**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  520,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001923] 2-бензилциклопентил((S)-1-(((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С208)

[001924] Раствор 2-бензилциклопентил((S)-1-(((S)-4-хлор-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (200 мг, 0,385 ммоль) и бензоилмуравьиной кислоты (87 мг, 0,577 ммоль) в ДМФА (4 мл) помещали в атмосферу  $\text{N}_2$ . Данный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали  $\text{CsF}$  (116 мг, 0,770 ммоль), затем нагревали до 65 °С. Через 4 часа желтую суспензию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл), трижды промывали водой (30 мл), один раз соевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (3S)-3-((2S)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутил-2-оксо-2-фенилацетата в виде неочищенной желтой пены. МС (ИЭР +) для  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8$   $m/z$  633,3  $(\text{M}+\text{H})^+$ . Данный неочищенный продукт переносили в метанол (20 мл), помещали в атмосферу  $\text{N}_2$  и обрабатывали карбонатом калия (10 мг, 0,04 ммоль) при интенсивном перемешивании. Через 1 ч летучие вещества удаляли в вакууме (баня <30 °С) с получением неочищенного продукта. Данный материал очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 2-бензилциклопентил-((S)-1-(((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С208**) Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,55 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  501,28  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[001925] Пример 154: Синтез соединений С202 и С210.



[001926] Метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001927] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-55**) (1 г, 2,45 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли одновременно EDC·HCl (0,701 г, 3,671 ммоль), HOBT (0,49 г, 3,671 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 7,35 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-25**) (1 г, 2,94 ммоль) при 0°С и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 80% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 729,71 [M+H]<sup>+</sup>

[001928] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2)

[001929] К перемешиваемому раствору метил-2-((2S)-2-(((2-(3-

хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**) (1,0 г, 1,371 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,3 мл, 2,743 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-(метилсульфонил)-8-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=701,24 (M+H)<sup>+</sup>

[001930] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение C202)

[001931] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (700 мг, 1,0 ммоль) растворяли в EtOAc (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,27 г, 3,0 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт очищают нормально-фазовой очисткой с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение C202). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 699,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001932] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

[001933] К перемешиваемому раствору полученного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение C202) (300 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**3**) (57 мг, 0,858 ммоль), пиридин (0,13 мл, 1,716 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, и добавляли ТФУ (0,1 мл, 0,858 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Из неочищенного соединения получали 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-

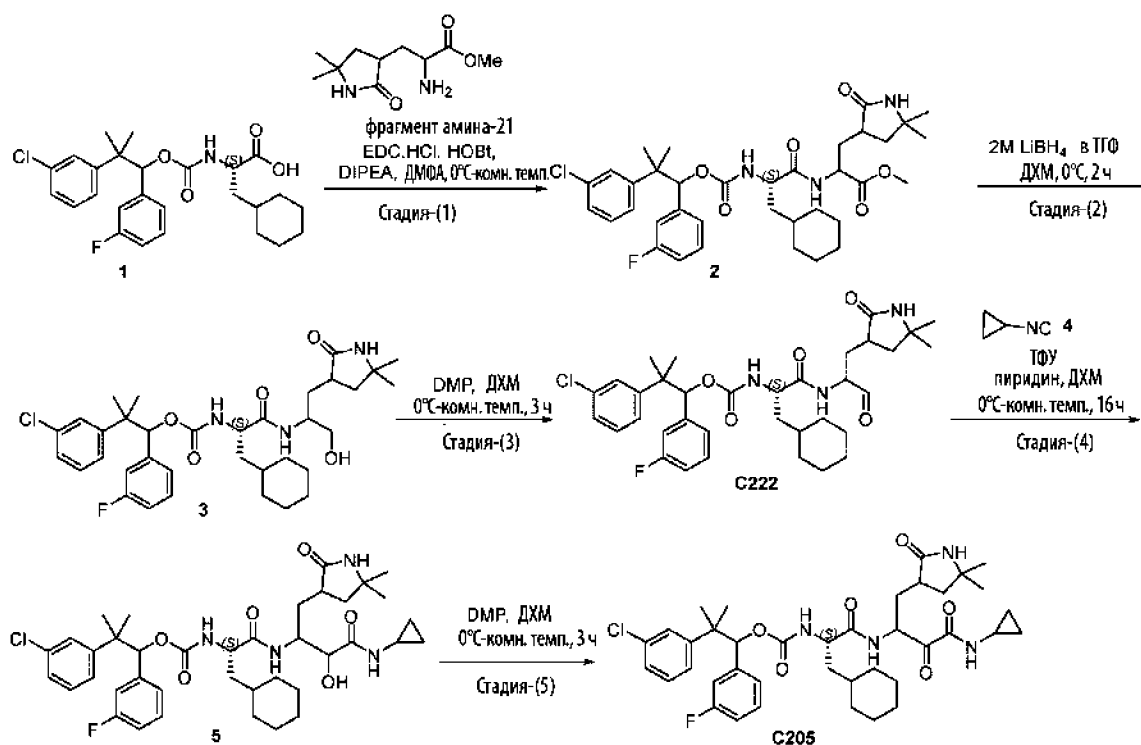


1-оксопропан-2-ил)карбамат (4). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 784,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001934] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C210)

[001935] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (4) (200 мг, 0,255 ммоль) растворяли в EtoAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (324 мг, 0,765 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3x20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукт. Данный неочищенный продукт очищали нормально-фазовой очисткой с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-пивалоил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение C210). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 782,4 (M+H)<sup>+</sup>

[001936] Пример 155: Синтез соединений C222 и C205.



[001937] Метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (2)

[001938] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-

2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**1**) (1,7 г, 3,57 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (1 г, 5,36 ммоль), HOBT (0,7 г, 5,36 ммоль), DIPEA (1,8 мл, 10,73 ммоль) и метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-21**) (0,98 г, 3,93 ммоль) при 0 °С и перемешивании при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash соединение элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире, и после очистки СФХ получали метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**2**). Система ТСХ: 70% этилацетата в петролейном эфире **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=672,60 [M+H]<sup>+</sup>

[001939] 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-(((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**3**)

[001940] К перемешиваемому раствору метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**2**) (1,1 г, 1,63 ммоль) в ТГФ (10 мл), LiBH<sub>2</sub> (1,6 мл, 3,27 ммоль) при 0 °С и продолжали перемешивать в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-(((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 70% этилацетата в петролейном эфире **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 644,49 [M+H]<sup>+</sup>

[001941] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-(((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С222)

[001942] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-гидрокси-3-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**3**) (230 мг, 0,357 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (379 мг, 0,89 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С222**). Система

**ТСХ:** 0,05% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 642,35 [M+H]<sup>+</sup>

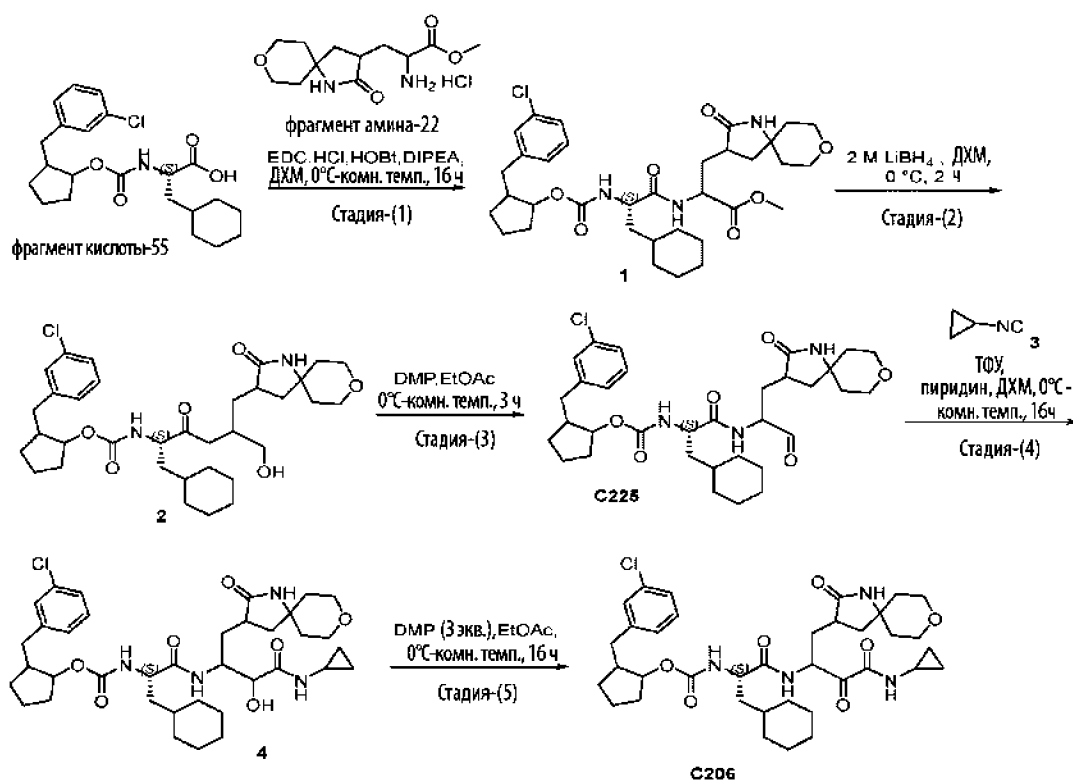
[001943] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин)-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (6)

[001944] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С222**) (250 мг, 0,436 ммоль) и изоцианоциклопропана (4) (58 мг, 0,87 ммоль) в ДХМ (6 мл), затем добавляли пиридин (0,2 мл) при 0 °С и перемешивали в течение 10 мин. К данному раствору добавляли ТФУ (99 мг, 0,87 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 5 мл), солевым раствором (3 × 5 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (5). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 727,47 [M+H]<sup>+</sup>

[001945] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С205)

[001946] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (5) (250 мг, 0,343 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (364 мг, 0,858 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-1-(8-(метилсульфонил)-2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С205**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 725,01 [M+H]<sup>+</sup>

[001947] Пример 156: Синтез соединений С225 и С206.



[001948] Метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001949] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-55**) (1,2 г, 2,91 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C одновременно добавляли EDC·HCl (844 мг, 4,4 ммоль), HOBT (597 мг, 4,4 ммоль), DIPEA (1,56 мл, 8,8 ммоль) и гидрохлорид метил(2S)-2-амино-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-22**) (1,03 г, 3,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем путем элюирования 70% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_F$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=646,4$  (M+H)<sup>+</sup>

[001950] 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2)

[001951] К перемешиваемому раствору метил-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаноата (**1**) (800 мг, 1,20 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли 2M LiNH<sub>4</sub> в ТГФ (1,23 мл, 2,40 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в

течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub> 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 618,6 (M+H)<sup>+</sup>

[001952] 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение C225)

[001953] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (400 мг, 0,64 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (823 мг, 1,90 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение C225**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 616,3 (M+H)<sup>+</sup>

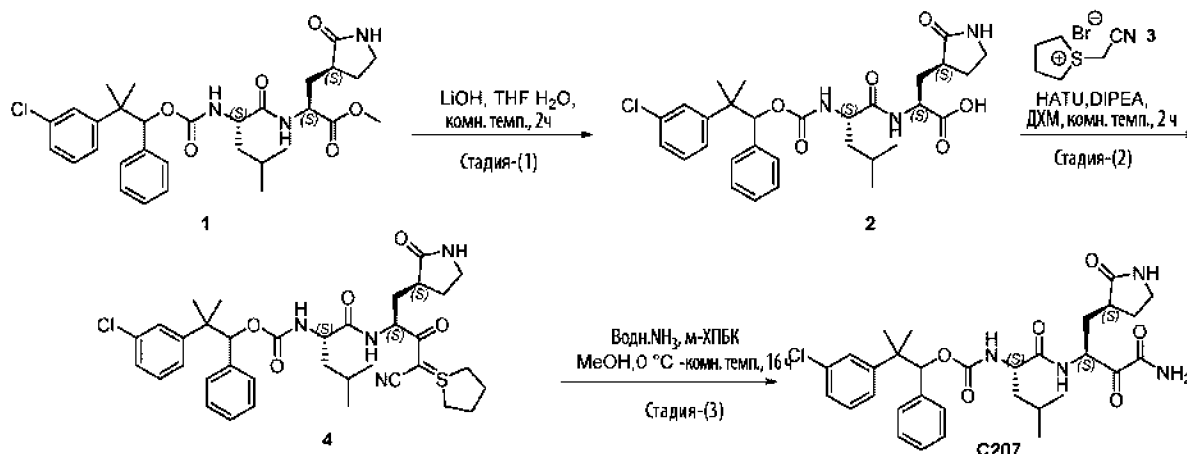
[001954] 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

[001955] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение C225**) (380 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (20 мл) последовательно добавляли пиридин (0,24 мл, 2,5 ммоль) изоцианоциклопропан (**3**) (86 мг, 1,29 ммоль) при 0 °С и перемешивании в течение 10 мин. К этому добавляли ТФУ (0,10 мл, 1,29 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 15 мл), соевым раствором (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 5% метанол/ дихлорметан R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 701,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001956] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил ((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С206)

[001957] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-8-окса)-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**) (420 мг, 0,61 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (763 мг, 1,81 ммоль) при 0°C и перемешивании при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (35 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×15 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С206**). Система ТСХ: 10% метанол/ дихлорметан Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 699,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001958] Пример 157: Синтез соединения С207



[001959] (2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[001960] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (1,3 г, 2,22 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (3 мл) и добавляли гидроксид лития (273 мг, 6,65 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с

получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 572,5 [M+H]<sup>+</sup>

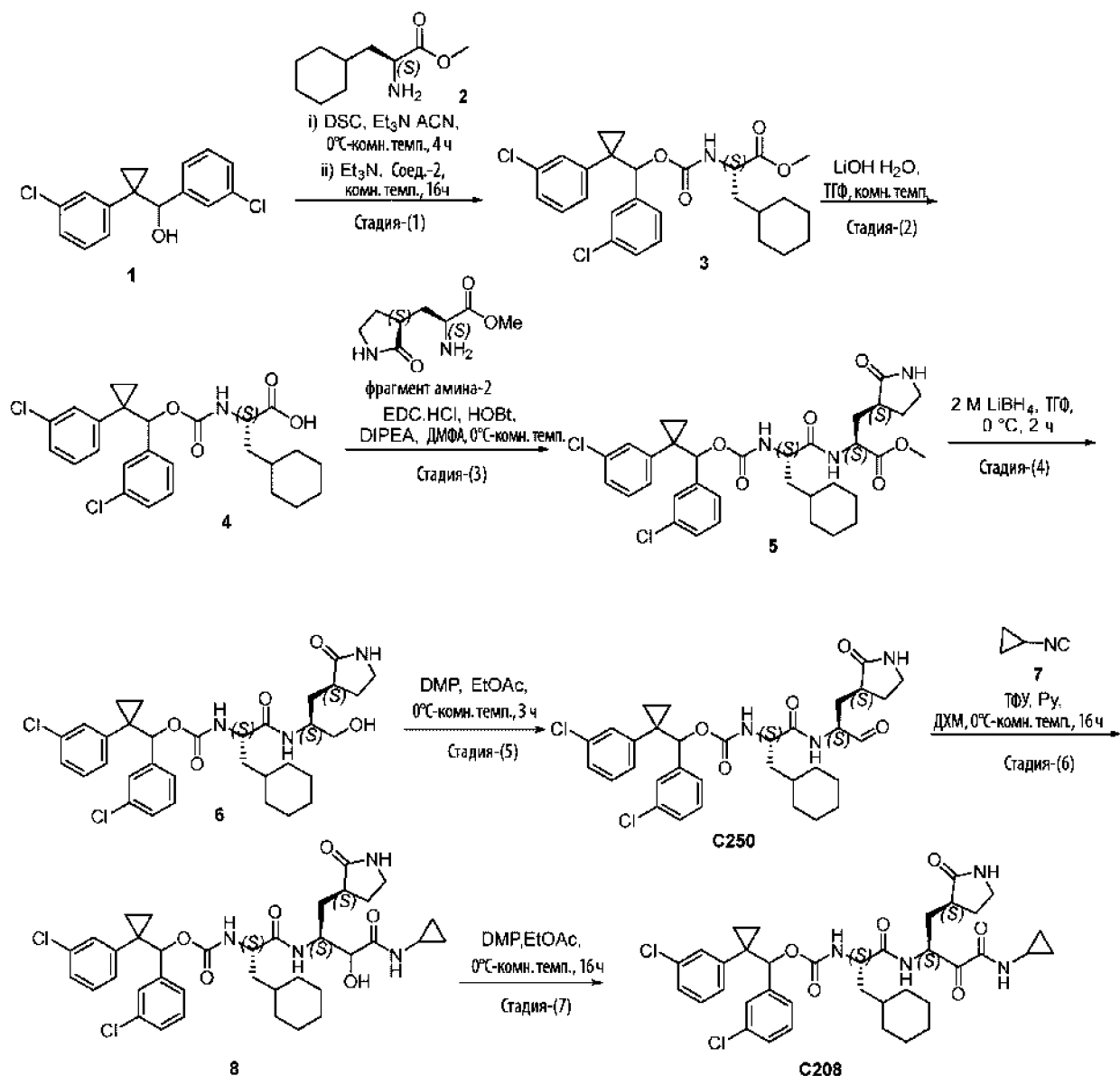
[001961] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**4**)

[001962] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (900 мг, 1,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (1,19 г, 2,89 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 3 об.) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**3**) (486 мг, 2,36 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 681,7 [M+H]<sup>+</sup>

[001963] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение С207)

[001964] К перемешиваемому раствору ((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (200 мг, 0,44 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (189 мг, 1,09 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. К данному добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение С207). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 599,1 (M+H)<sup>+</sup>

[001965] Пример 158: Синтез соединений С250 и С208.



[001966]

Метил-(2S)-2-((((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноат (**3**)

[001967]

К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метанола (**1**) (2,5 г, 8,51 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (4,16 мл, 29,10 ммоль), DSC (5,47 г, 21,01 ммоль) при 0 °C и перемешивании при комнатной температуре в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Затем добавляли метил(S)-2-амино-3-циклогексилпропаноат (**2**) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2S)-2-((((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (**2**).



**Система ТСХ:** 10% этилацетата в гексане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=504,5$   $[M+H]^+$

[001968]

(2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-

хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (4)

[001969] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-

хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропаноата (3) (2,5 г, 4,90 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (10 мл), добавляли гидроксид лития (416 мг, 9,92 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции

свели с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении до (2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-

хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (4). **Система ТСХ:** 50% этилацетата в гексане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  490,2  $[M+H]^+$

[001970]

Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-

хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (5)

[001971] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-

хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (4) (1 г, 2,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (585 мг, 3,01 ммоль),

HOBT (414 мг, 3,01 ммоль), DIPEA (1,09 мл, 6,1 ммоль) и метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (фрагмент амина-2) (542 мг, 2,10 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции

свели с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash соединение элюировали 60% этилацетатом в

петролейном эфире с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил))циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (5). **Система ТСХ:** Этилацетат **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  618,5  $[M+H]^+$

[001972]

(3-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (6)

[001973] К перемешиваемому раствору метил- (2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-

хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (5) (900 мг, 1,30 ммоль) в ТГФ (9 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,3 мл, 2,70 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции

свели с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакцию смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

концентрировали с получением (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 630,3 (M+H)<sup>+</sup>

[001974] (3-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение C250)

[001975] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**) (200 мг, 0,31 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (403 мг, 0,95 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение C250**). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 628,2 (M+H)<sup>+</sup>

[001976] (3-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**8**)

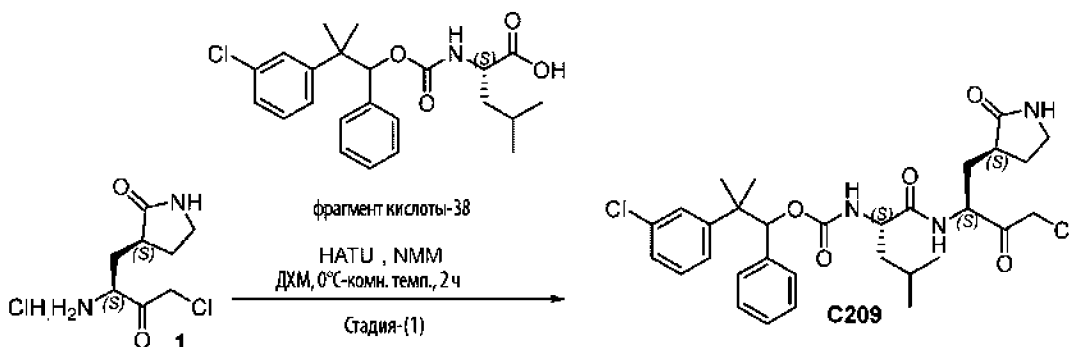
[001977] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение C250**) (180 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**7**) (38 мг, 0,57 ммоль), пиридин (0,09 мл, 1,14 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С и добавляли ТФУ (0,046 мл, 0,57 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (5 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения. Из неочищенного соединения получали (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**8**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 713,6 [M+H]<sup>+</sup>

[001978] (3-Хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C208)

[001979] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)(1-(3-

хлорфенил)циклопропил)метил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**8**) (200 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (297 мг, 0,70 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали нормально-фазовой очисткой с получением (3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил(3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C208**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 711,3 (M+H)<sup>+</sup>

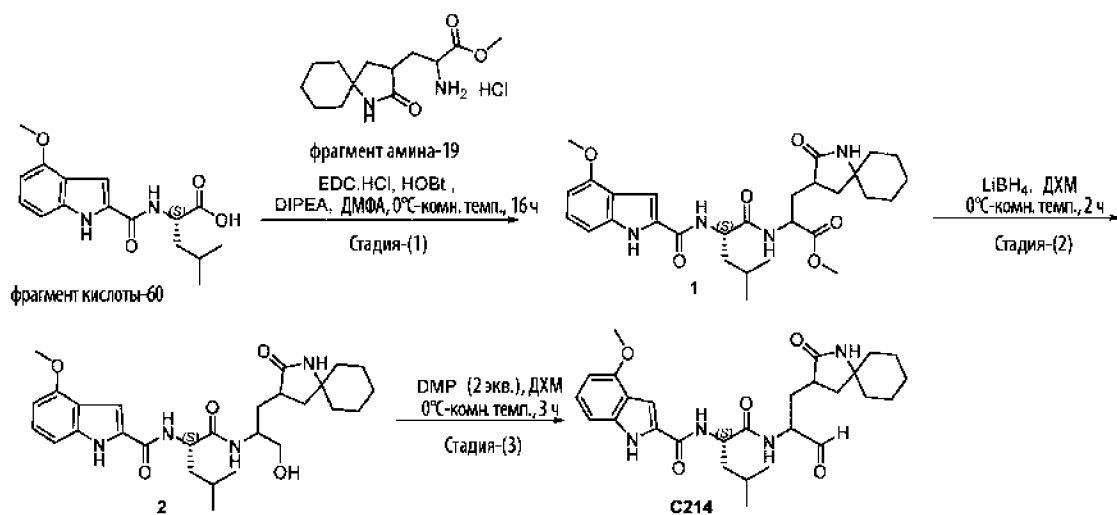
[001980] Пример 159: Синтез соединения C209



[001981] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((S)-1-(((S)-4-хлор-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**соединение C209**)

[001982] Раствор гидрохлорида 3-((S)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (**фрагмент амина-23**) (69,3 мг, 0,28 ммоль) и ((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-L-лейцина (**фрагмент кислоты-38**) (100 мг, 0,23 ммоль) и в ДМФА (20 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и охлаждали до 0 °С. Данный бледно-желтый раствор последовательно обрабатывали НАТУ (136,62 мг, 0,35 ммоль) и N-метилморфолином (0,1 мл, 0,47 ммоль). Через 1 час реакцию гасили смесью 1:1 лед/нас. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои промывали один раз солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((S)-1-(((S)-4-хлор-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение C209**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 604,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001983] Пример 160: Синтез соединения C214



[001984] Метил-2-((*S*)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[001985] К перемешиваемому раствору (4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)-D-лейцина (**фрагмент кислоты-60**) (1,5 г, 5 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C добавляли EDC·HCl (1,42 г, 7,4 ммоль), HOBT (1 г, 7,4 ммоль) и DIPEA (2,1 мл, 12,3 ммоль), затем гидрохлорид метил-2-амино-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-19**) (1,7 г, 5,9 ммоль), и полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакцию смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением метил-2-((*S*)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>:0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 541,47 [M+H]<sup>+</sup>

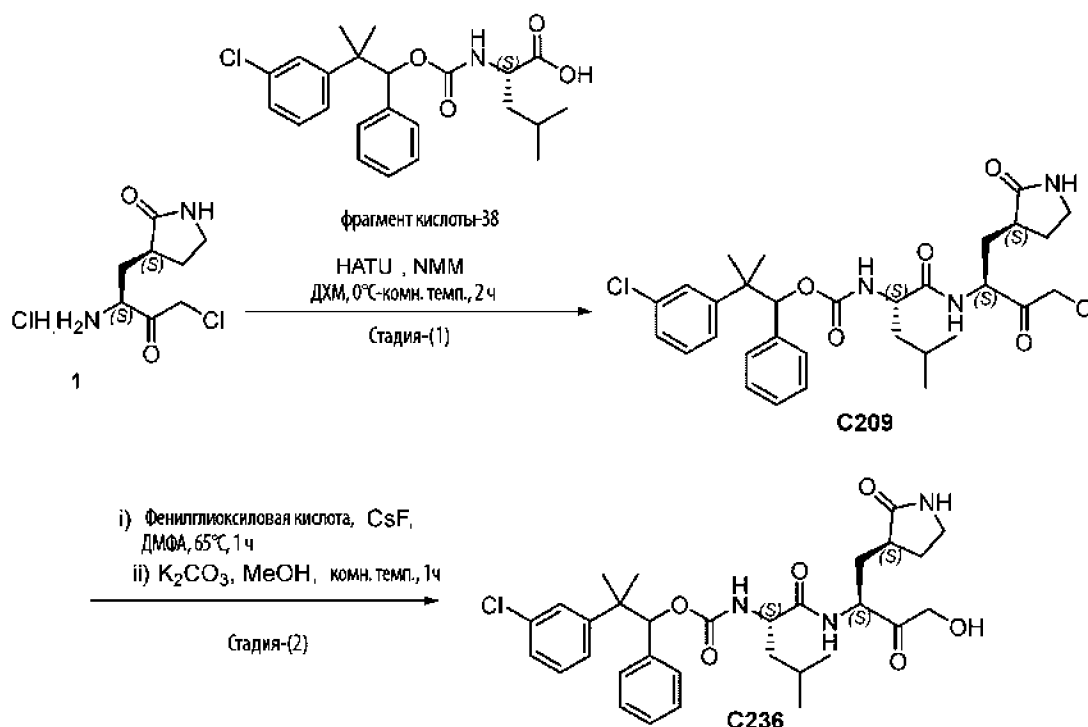
[001986] *N*-((2*S*)-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (2)

[001987] К перемешиваемому раствору метил-2-((*S*)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**2**) (0,8 г, 1,48 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (1,5 мл, 2,96 ммоль) при 0 °C, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакцию смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением *N*-((2*S*)-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (2). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 513,30 [M+H]<sup>+</sup>

[001988] 4-Метокси-*N*-((2*S*)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамид (соединение C214)

[001989] К перемешиваемому раствору *N*-((2*S*)-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (2) (100 мг, 0,195 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (124 мг, 0,292 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную массу фильтровали через слой целита, и слой целита тщательно обрабатывали этилацетатом (30 мл). Затем органический слой промывали 10% раствором тиосульфата натрия (2×20 мл), затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×20 мл), водой (1×20 мл), соевым раствором (1×20 мл). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 4-метокси-*N*-((2*S*)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамид (соединение C214). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ  $R_f$ :0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  511,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001990] Пример 161: Синтез соединения C209 и C236.



[001991] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C209)

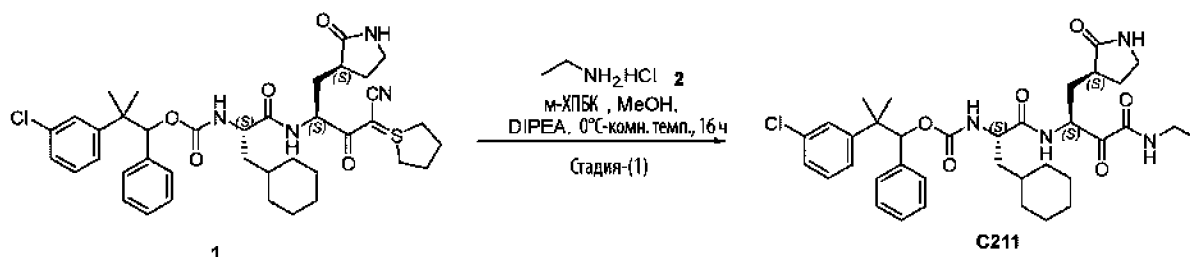
[001992] Раствор гидрохлорида 3-((*S*)-2-амино-4-хлор-3-оксобутил)пирролидин-2-она (фрагмент амина-23) (69,3 мг, 0,28 ммоль) и ((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-*L*-лейцина (фрагмент кислоты-38) (100 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (20 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и охлаждали до 0 °C. Данный бледно-желтый

раствор последовательно обрабатывали НАТУ (136,62 мг, 0,35 ммоль) и *N*-метилморфолином (0,1 мл, 0,47 ммоль). Через 1 час реакцию гасили смесью 1:1 лед/нас. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои промывали один раз солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С209**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 604,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001993] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**соединение С236**)

[001994] Перемешиваемый раствор 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-хлор-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С209**) (550 мг, 0,9097 ммоль), фенилглиоксиловой кислоты (204,86 мг, 1,364 ммоль) в ДМФА (20 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub>. Данный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали фторидом цезия (343,41 мг, 2,27 ммоль), затем нагревали до 65 °С. Через 4 часа теперь уже желтую суспензию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл), трижды промывали водой (30 мл), один раз солевым раствором (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (3*S*)-3-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутил-2-оксо-2-фенилацетата в виде неочищенной желтой пены. МС (ИЭР+) для C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>8</sub> *m/z* 718,75 (M+H)<sup>+</sup>. Данный неочищенный продукт помещали в метанол (40 мл), помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и обрабатывали карбонатом цезия (144,64 мг, 0,446 ммоль) при интенсивном перемешивании. Через 1 ч летучие вещества удаляли *in vacuo* (баня <30 °С) с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение С236**) Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 586,2 [M+H]<sup>+</sup>

[001995] Пример 162: Синтез соединения С211

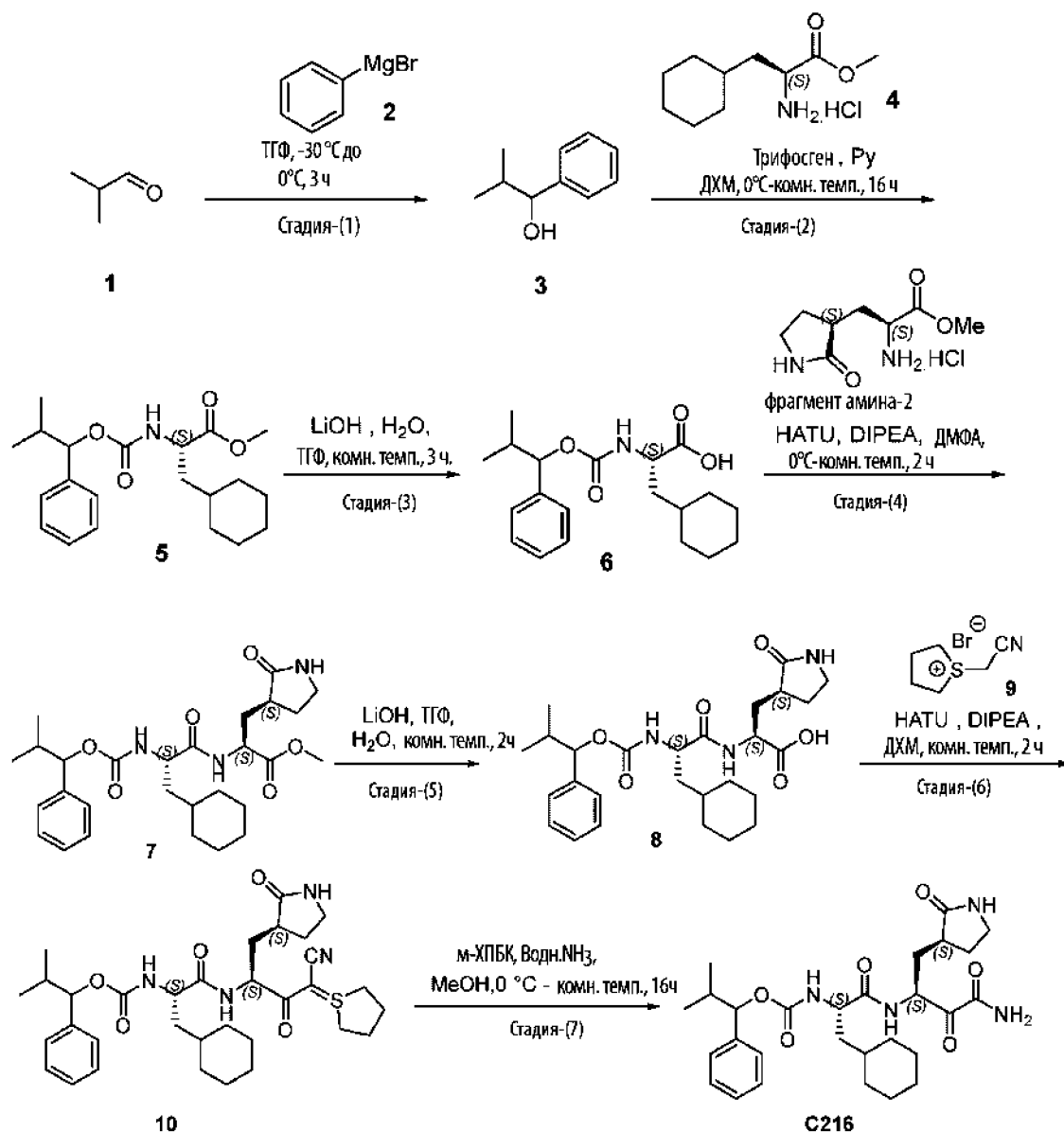


[001996] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(этиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-

ил)карбамат (соединение С211)

[001997] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**1**) (200 мг, 0,27 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (142 мг, 0,831 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. К этому добавляли этиламин·НСl (600 мг, 7,358 ммоль), DIPEA (0,8 мл, 4,49 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(этиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С211**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 667,3 [M+H]<sup>+</sup>

[001998] Пример 163: Синтез соединения С216



[001999] 2-Метил-1-фенилпропан-1-ол (3)

[002000] К перемешиваемому раствору фенилмагнийбромида (2) (139 мл, 138,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 1-(3-хлорфенил)изобутиральдегид (1) (5 г, 69,44 ммоль) при -30 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 7% этилацетатом в гексане с получением 2-метил-1-фенилпропан-1-ола (3). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 133,26 [M-OH]<sup>+</sup>

[002001]

Метил-(2S)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропаноат (5)

[002002] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропан-1-ола (3) (2,0 г, 13,3



ммоль) и гидрохлорида метил(*S*)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (**4**) (2,95 г, 15,96 ммоль) в ДХМ (30 мл), добавляли пиридин (6 мл, 3 об.), а затем трифосген (1,97 г, 6,65 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N раствором HCl (50 мл), а затем соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропаноата (**5**). **Система ТСХ:** 10% этилацетата в гексане **Rf:** 0,3 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=384,21 [M+Na]^+$

[002003] (2*S*)-3-Циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропановая кислота (**6**)

[002004] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропаноата (**5**) (3,0 г, 8,31 ммоль) в ТГФ (20 мл) воды (10 мл) добавляли гидроксид лития (598 мг, 24,93 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (**6**). **Система ТСХ:** 100% EtOAc **Rf:** 0,1 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z 370,19 [M+H]^+$

[002005] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**7**)

[002006] К перемешиваемому раствору (2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (**6**) (2,5 г, 7,21 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли NATU (6,84 г, 18,01 ммоль), DIPEA (3,4 мл, 21,6 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,6 г, 8,64 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z 516,47 [M+H]^+$

[002007] (2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая

кислота (8)

[002008] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7) (500 мг, 0,97 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (70 мг, 2,91 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (8). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 502,31 [M+H]<sup>+</sup>

[002009] 2-Метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (10)

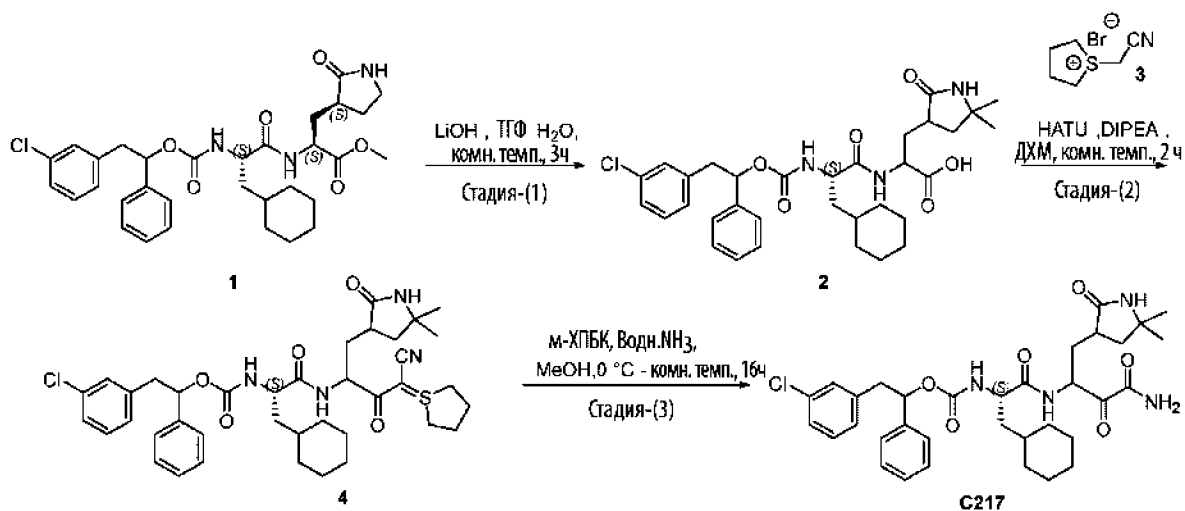
[002010] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (8) (400 мг, 0,798 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (606 мг, 1,59 ммоль), DIPEA (0,37 мл, 2,39 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (9) (400 мг, 1,99 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением 2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 611,41 [M+H]<sup>+</sup>

[002011] 2-Метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C216)

[002012] К перемешиваемому раствору 2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10) (350 мг, 0,57 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (296 мг, 1,72 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества.

Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-метил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C216**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 529,3 (M+H)<sup>+</sup>

[002013] Пример 164: Синтез соединения C217



[002014] 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[002015] К перемешиваемому раствору метил(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (910 мг, 1,45 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (178 мг, 4,35 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением

2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 100% этилацетат Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 612,67 [M+H]<sup>+</sup>

[002016] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

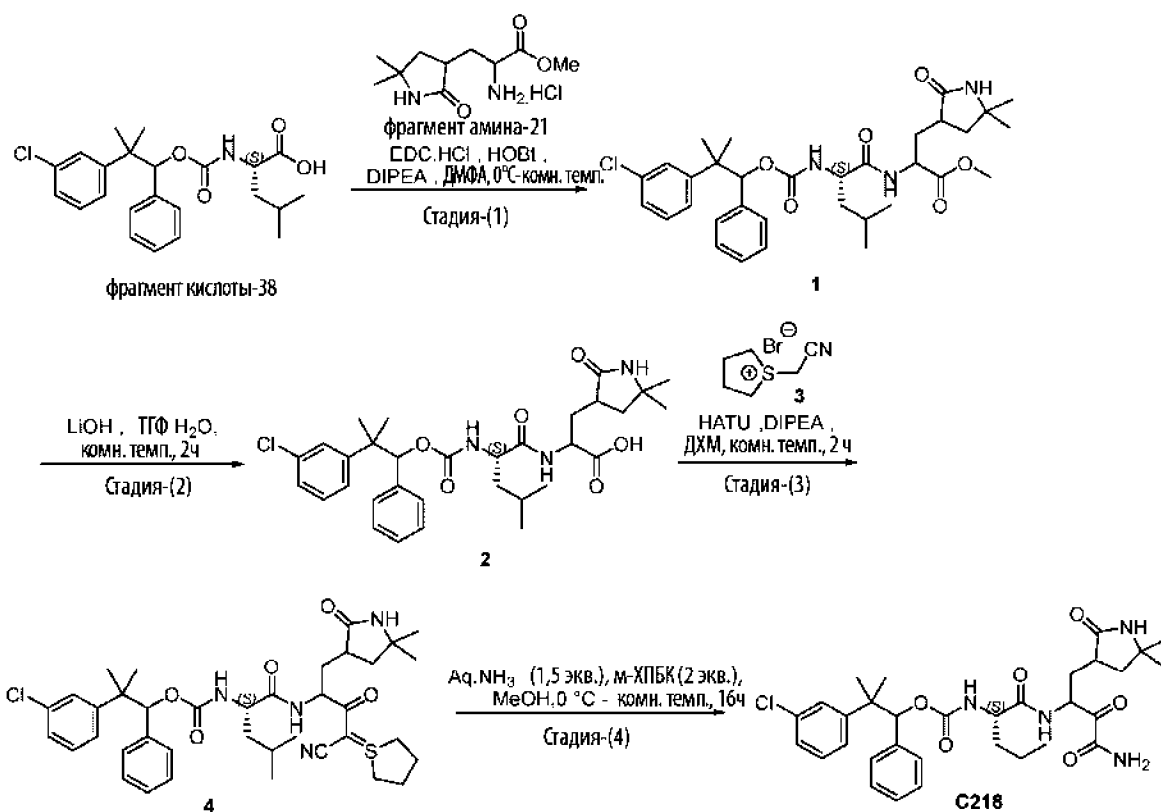
[002017] К перемешиваемому раствору 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (820 мг, 1,339 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли HATU (562 мг, 2,00 ммоль), DIPEA (0,74 мл, 4,017 ммоль) и 1-(цианметил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**3**) (414 мг, 2,009 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли

ледяной водой (40 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 721,49 [M+H]<sup>+</sup>

[002018] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-1-((4-амино-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C217)

[002019] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (300 мг, 0,446 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (215 мг, 1,249 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. К этому добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((2*S*)-1-((4-амино-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (соединение C217). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 639,3 [M+H]<sup>+</sup>

[002020] Пример 165: Синтез соединения C218



[002021]

Метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (1)

[002022] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)-*L*-лейцина (**фрагмент кислоты-38**) (1,6 г, 3,83 ммоль) в ДМФА (16 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (1 г, 5,75 ммоль), HOBT (0,77 г, 5,75 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 11,50 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-21**) (1,15 г, 4,60 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 **ЖХМС** (ИЭР): *m/z* 614,48 [M+H]<sup>+</sup>

[002023] 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[002024] К перемешиваемому раствору метил 2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (490 мг, 0,797 ммоль) в ТГФ (5 мл), воде (3 мл)

добавляли гидроксид лития (98 мг, 2,393 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 586,56 [M+H]<sup>+</sup>

[002025] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2S)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**3**)

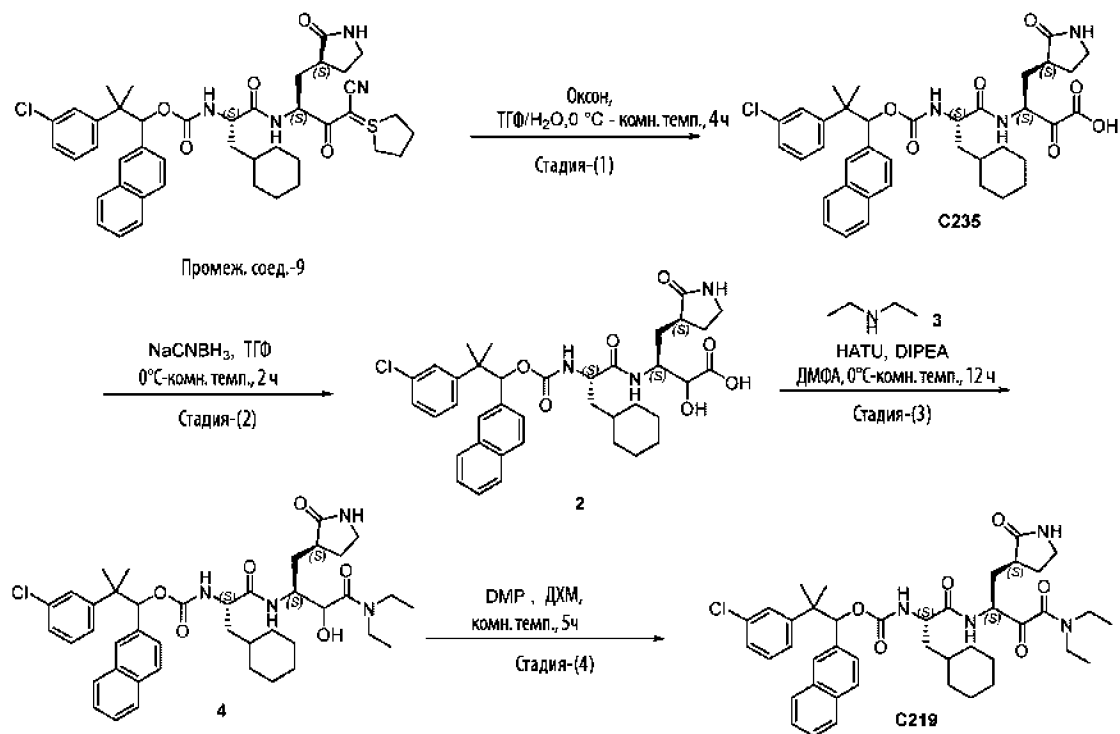
[002026] К перемешиваемому раствору 2-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (310 мг, 0,516 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (217 мг, 0,774 ммоль), DIPEA (0,28 мл, 1,54 ммоль) и 1-(цианметил)тетрагидро1H-тиофен-1-ия бромид (**3**) (159 мг, 0,774 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2S)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 709,52 (M+H)<sup>+</sup>

[002027] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2S)-1-((4-амино-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C218)

[002028] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2S)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил))-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**3**) (240 мг, 0,33 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли м-ХПБК (116 мг, 0,676 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. К этому добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((2S)-1-((4-амино-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-

2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение C218**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  627,3  $[M+H]^+$

[002029] Пример 166: Синтез соединений C235 и C219.



[002030] (3*S*)-3-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановая кислота (**соединение C235**)

[002031] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**промеж. соед.-9**) (600 мг, 0,779 ммоль) в ТГФ (2,5 мл), воде (2,5 мл) добавляли оксон (717 мг, 2,33 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (3 x 15 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3*S*)-3-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-2-оксо-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановой кислоты (**соединение C235**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =688,59  $[M+H]^+$

[002032] (3*S*)-3-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-2-гидрокси-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановая кислота (2)

[002033] К перемешиваемому раствору (3*S*)-3-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-

(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-2-оксо-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановой кислоты (**соединение C235**) (1,0 г, 1,45 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaCNBH<sub>3</sub> (89 мг, 1,45 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл), экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (3×20 мл) и промывали 1N раствором HCl (2×15 мл), а затем соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, очищали нормально-фазовой CombiFlash, элюируя 10% метанолом в ДХМ, с получением (3S)-3-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 (тот же RF) ЖХМС (ИЭР): m/z 692,36 [M+H]<sup>+</sup>

[002034] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(диэтиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

[002035] К перемешиваемому раствору (3S)-3-((2S)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутановой кислоты (**2**) (600 мг, 0,868 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NATU (494 мг, 1,302 ммоль), DIPEA (0,5 мл, 2,604 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. К этому добавляли диэтиламин (**3**) (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(диэтиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 747,5 (M+H)<sup>+</sup>

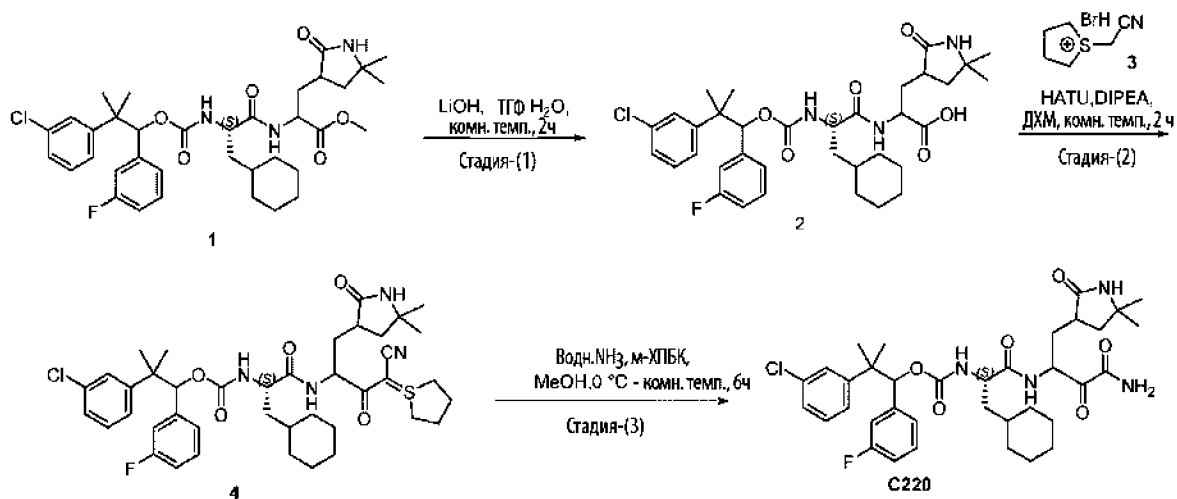
[002036] 2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(диэтиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C219)

[002037] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(диэтиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (350 мг, 0,469 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (995 мг, 2,348 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл) и соевым раствором (1×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с



получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-4-(диэтиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C219**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  745,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[002038] Пример 167: Синтез соединения C220



[002039]

2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[002040] К перемешиваемому раствору метил-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (500 мг, 0,74 ммоль) в ТГФ (5 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (60,9 мг, 1,48 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 100% EtOAc **Rf**: 0,1 **ЖХМС** (ИЭР):  $m/z$  658,45 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

[002041] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2*S*)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**4**)

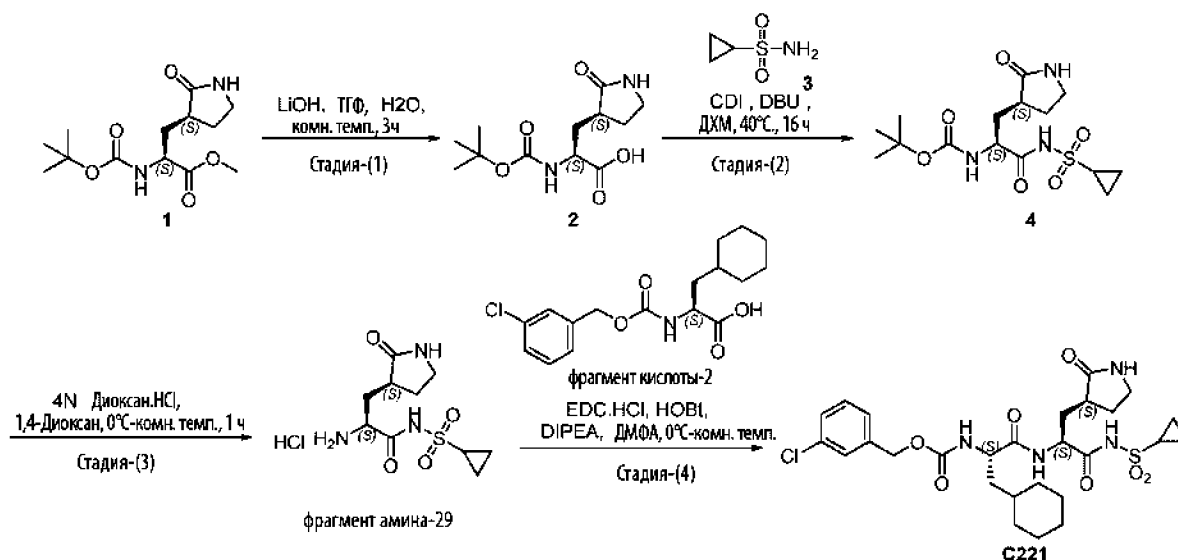
[002042] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)гексанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (350 мг, 0,531 ммоль) ДХМ (10 мл) одновременно добавляли NATU (302 мг, 0,796 ммоль), DIPEA (0,27 мл, 1,59 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**3**) (172 мг, 0,796 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((4-циано-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксо-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 767,55 [M+H]<sup>+</sup>

[002043] 2-(3-Хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((4-амино-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С220)

[002044] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метил-1-фенилпропил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (**4**) (200 мг, 0,26 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (112 мг, 0,65 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, добавляли водн. раствор аммиака (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-2-метилпропил((2S)-1-((4-амино-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С220). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 685,2 (M+H)<sup>+</sup>

[002045] Пример 168: Синтез соединения С221



[002046] (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[002047] К перемешиваемому раствору метил(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (3 г, 10,48 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (800 мг, 20,97 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 273,20 [M+H]<sup>+</sup>

[002048] *Трет*-бутил-((*S*)-1-(циклопропансульфонамидо)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамат (**3**)

[002049] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (1 г, 3,67 ммоль) в ДХМ добавляли CDI (1,1 г, 7,35 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. После этого добавляли циклопропансульфонамид (889 мг, 7,35 ммоль), DBU (1,1 мл, 7,35 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь непосредственно упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 15% метанолом в дихлорметане с получением *трет*-бутил-((*S*)-1-(циклопропансульфонамидо)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=376,46 (M+H)<sup>+</sup>

[002050] Гидрохлорид (*S*)-2-амино-*N*-(циклопропилсульфонил)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (фрагмент амина-29)

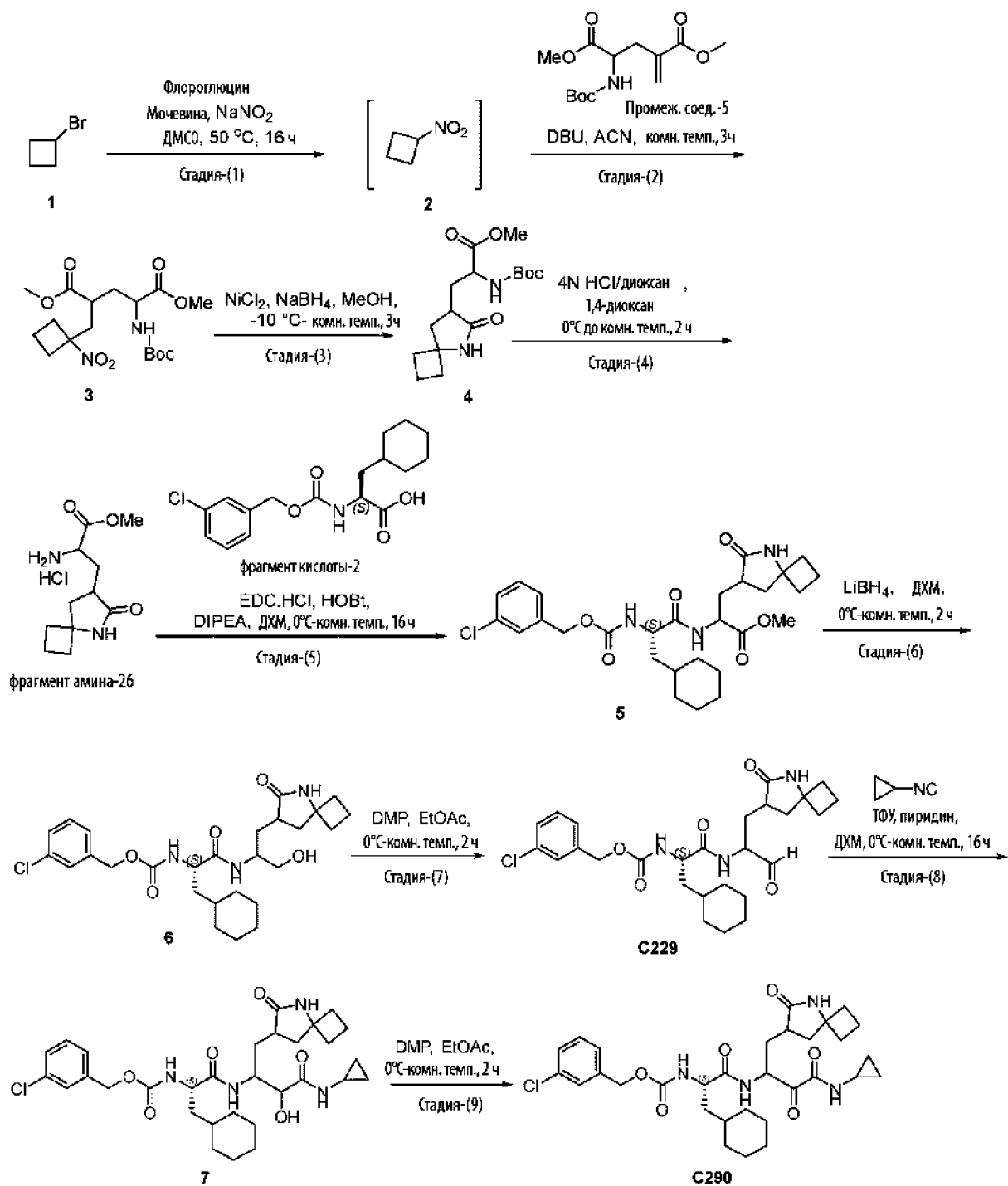
[002051] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((*S*)-1-(циклопропансульфонамидо)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (**4**) (1,2 г, 3,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0 °C по каплям добавляли 4N HCl в диоксане (15 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида (*S*)-2-амино-*N*-(циклопропилсульфонил)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (**фрагмент амина-29**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=276,21 (M+H)<sup>+</sup>

[002052] 3-Хлорбензил-((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-(циклопропансульфонамидо)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C221)

[002053] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(((3-

хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты **(фрагмент кислоты-2)** (150 мг, 0,442 ммоль) в ДМФА (6 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (126 мг, 0,663 ммоль), HOBT (89 мг, 0,663 ммоль), DIPEA (0,2 мл, 1,327 ммоль) и гидрохлорид (*S*)-2-амино-*N*- (циклопропилсульфонил)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида **(фрагмент амина-29)** (165 мг, 0,530 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-(циклопропансульфонамидо)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата **(соединение С221)**. Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=597,2$  [M+H]<sup>+</sup>

[002054] Пример 169: Синтез соединений С290 и С229.



## [002055] Нитроциклобутан (2)

[002056] К перемешиваемому раствору бромциклобутана (**1**) (10 г, 74,07 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли флороглуцин (9,3 г, 74,07 ммоль), затем мочевины (8,88 г, 148,14 ммоль) и нитрит натрия (25,5 г, 370,37 ммоль) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 100 мл), объединенные органические слои промывали водой (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при минимальном пониженном давлении для получения соединения **2**, которое

использовали непосредственно на следующей стадии.

[002057] Диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклобутил)метил)пентандиоат (3)

[002058] К перемешиваемому раствору вышеуказанной неочищенной жидкости в АСН (60 мл) добавляли диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоат (**промеж. соедин.-5**) (5,5 г, 19,8 ммоль) и DBU (9 мл, 59,4) ммоль при комнатной температуре и перемешивание продолжали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Избыток АСН упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток помещали в этилацетат (200 мл) и промывали водой (150 мл) и соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, упаривали и очищали неочищенный остаток нормально-фазовой хроматографией с получением диметил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклобутил)метил)пентандиоата (3). Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире R<sub>f</sub>: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=411,31 [M+Na]<sup>+</sup>

[002059] Метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноат (4)

[002060] К перемешиваемому раствору диметил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-((1-нитроциклобутил)метил)пентандиоата (3) (5 г, 12,8 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли хлорид никеля (1,67 г, 12,8 ммоль), затем борогидрид натрия (2,4 г, 64,4 ммоль) при -10°C и медленно оставляли нагреваться до комнатной температуры. и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 100 мл), объединенные органические слои промывали водой (250 мл), затем соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, и неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноата (4). Система ТСХ: 10% MeOH/ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХ -МС (ESI): m/z 349,25 [M+Na]<sup>+</sup>

[002061] Гидрохлорид метил-2-амино-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноата (фрагмент амина-26)

[002062] К перемешиваемому раствору метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноата (4) (3 г, 9,2 ммоль) в 1,4-диоксане(30 мл) добавляли 4N раствор диоксан·HCl (30 мл) при 0 °C, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с н-пентаном с получением гидрохлорида метил-2-амино-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноата (**фрагмент амина-26**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 227,26 [M+H]<sup>+</sup>

[002063] Метил-2-((*S*)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноат (5)

[002064] К перемешиваемому раствору (S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-2**) (1,2 г, 3,53 ммоль) в ДМФА (12 мл) добавляли одновременно добавляли EDC.HCl (1 г, 5,309 ммоль), HOBT (0,716 г, 5,309 ммоль), DIPEA (1,88 мл, 10,617 ммоль) и гидрохлорид метил-2-амино-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноата (**фрагмент амина-26**) (0,927 г, 3,539 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией с получением метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 548,40 [M+H]<sup>+</sup>

[002065] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**6**)

[002066] К перемешиваемому раствору метил-2-((S)-2-(((3-хлорбензил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропаноата (**5**) (1,2 г, 2,193 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,2 мл, 4,387 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=520,63 [M+H]<sup>+</sup>

[002067] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С229)

[002068] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**6**) (150 мг, 0,289 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (183 мг, 0,433 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали нормально-фазовой хроматографией с получением 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С229**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 518,2 [M+H]<sup>+</sup>

[002069] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-

4-оксо-1-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (7)

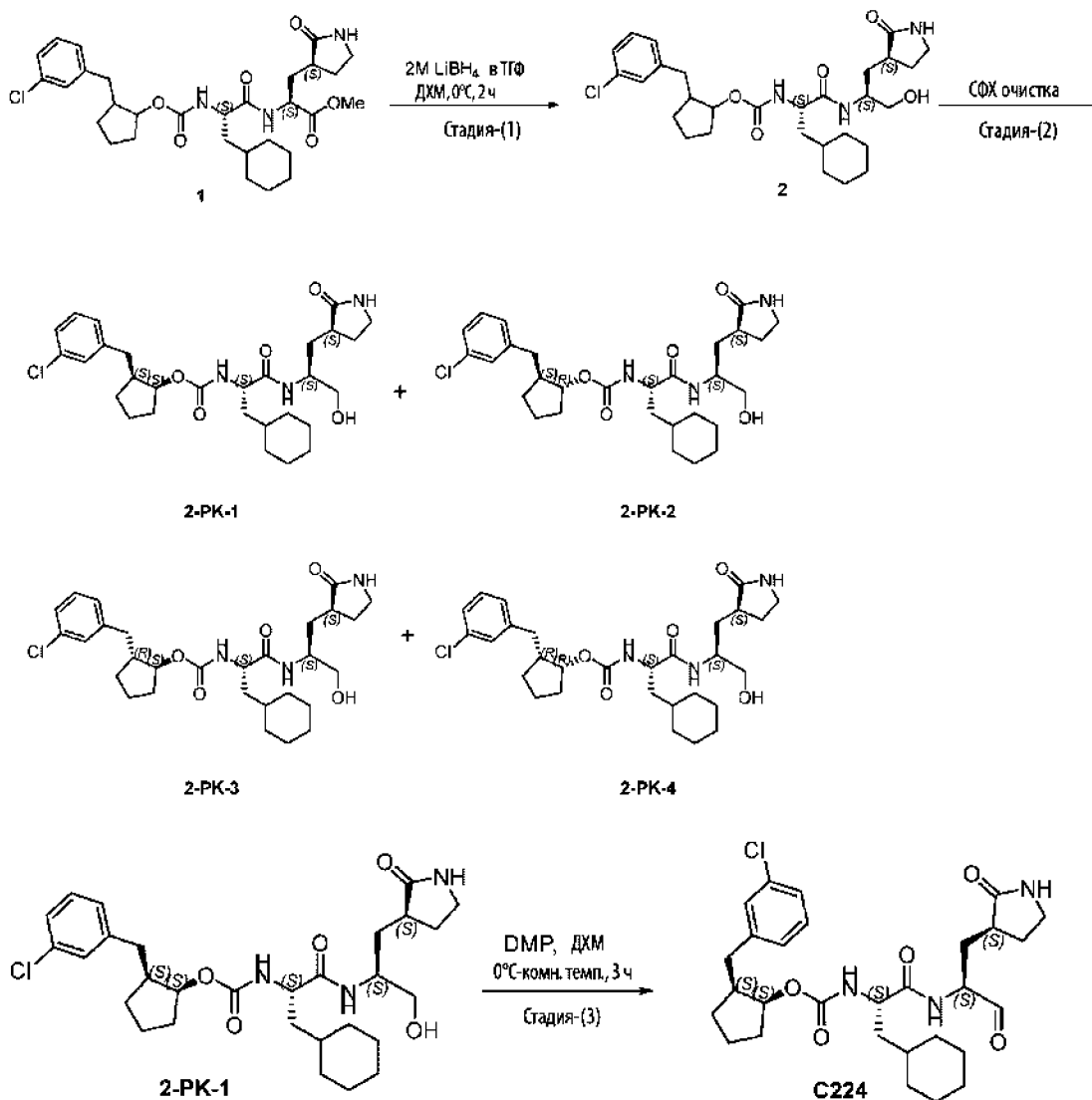
[002070] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С229**) (200 мг, 0,386 ммоль) в ДХМ (5 мл) затем добавляли пиридин (0,124 мл, 1,512 ммоль), изоцианоциклопропан (51 мг, 0,7736 ммоль), затем ТФУ (0,06 мл, 0,7736 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1*N* HCl (2×30 мл), затем водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают при пониженном давлении с получением неочищенного 3-хлорбензил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=603,39$  [M+H]<sup>+</sup>

[002071] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С290)

[002072] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7) (170 мг, 0,282 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (239 мг, 0,564 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С290**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>**: 0,45 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=601,53$  [M+H]<sup>+</sup>

[002073] Пример 170: Синтез соединения С224





[002074] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (**2**)

[002075] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (12 г, 20,869 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (20,8 мл, 41,739 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 548,57 [M+H]<sup>+</sup>

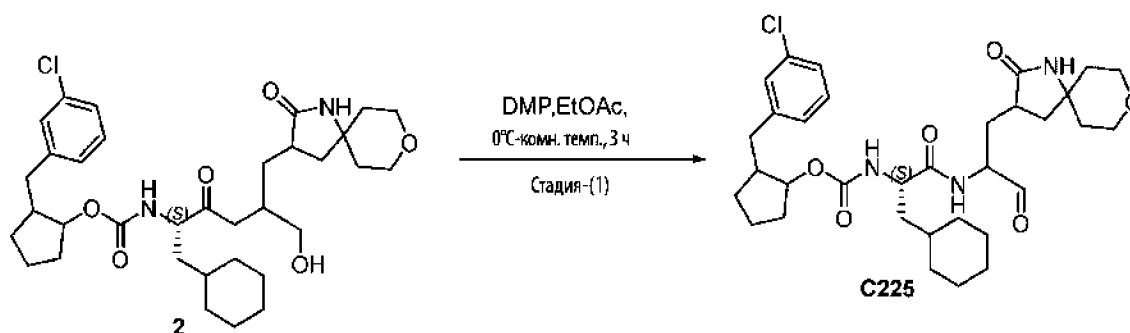
[002076] Хиральная ВЭЖХ очистка 2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2-РК-1, 2-РК-2, 2-РК-3, 2-РК-4)

[002077] **СФХ очистка** 2-(3-хлорбензил)циклопентил ((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10 г) в условиях препаративной СФХ Колонка/размеры: CHIRALPAK-IA-3 (4,6×250 мм), 3 мкм, % CO<sub>2</sub>: 60% совместный растворитель: 40% (ацетонитрил: IPA 1:1), общий поток: 3,0 г/мин Противодавление: 1500 фунтов на квадратный дюйм, температура: 30°C УФ: MAX PLOT Растворимость: метанол **2-РК-1, 2-РК-2 2-РК-3 2-РК-4. Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 548,57 [M+H]<sup>+</sup>

[002078] (1*S*, 2*S*)-2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение C224)

[002079] К перемешиваемому раствору (1*S*,2*S*)-2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2-РК-1**) (0,1 г, 0,182 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,155 г, 0,365 моль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1*S*,2*S*)-2-(3-хлорбензил)циклопентил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение C224**). **Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 546,2 [M+H]<sup>+</sup>

[002080] Пример 171: Синтез соединения C225

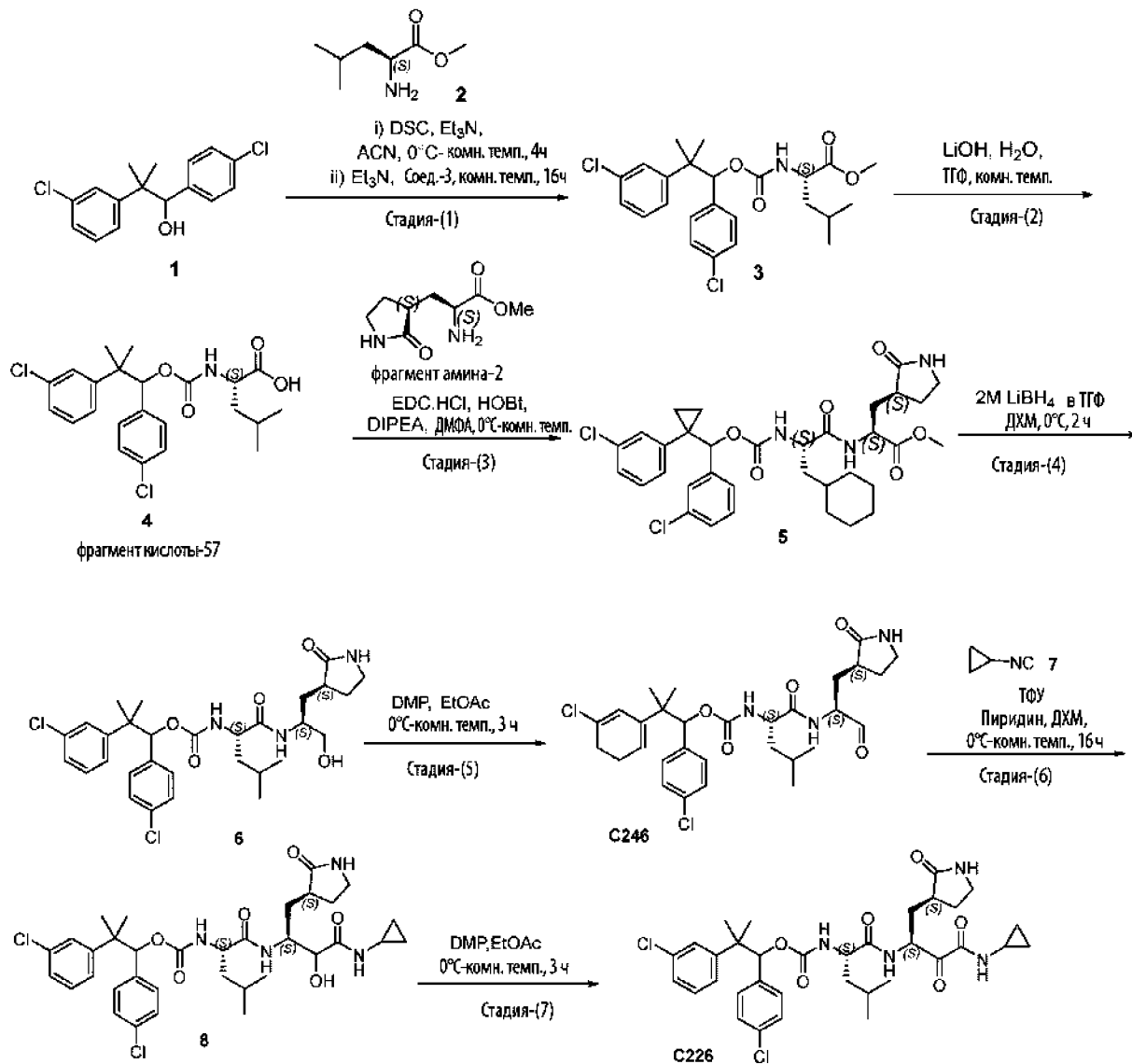


[002081] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение C225)

[002082] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-2-(3-хлорбензил)циклопентил((2*S*)-3-циклогексил-1-((1-гидрокси-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**1**) (400 мг, 0,64 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (823 мг, 1,90 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом

реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил((2S)-3-циклогексил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-8-окса-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение C225**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=616,3$  (M+H)<sup>+</sup>

[002083] Пример 172: Синтез соединений C226 и C246.



[002084] Метил-((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцинат (1)

[002085] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропан-1-ола (**1**) (2,5 г, 8,51 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,16 мл, 29,10 ммоль), DSC (5,47 г, 21,01 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Затем добавляли

метил-L-лейцинат (**2**) (3,08 г, 21,01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцината (**1**).

**Система ТСХ:** 10% этилацетата в гексане **Rf:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=488,23 [M+Na+H]<sup>+</sup>  
[002086] ((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцин (фрагмент кислоты-57)

[002087] К перемешиваемому раствору метил-((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцинатаа (**1**) (1,8 г, 3,80 ммоль) в ТГФ (11 мл), воде (7 мл) добавляли гидроксид лития (325 мг, 7,74 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцина (**4**). **Система ТСХ:** 50% этилацетата в гексане **Rf:** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 474,2 [M+Na+H]<sup>+</sup>

[002088] Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**5**)

[002089] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцина (**4**) (1 г, 2,0 ммоль) ДМФА (10 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (633 мг, 3,31 ммоль), HOBT (448 мг, 3,31 ммоль), DIPEA (1,1 мл, 6,63 ммоль) и метил-(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (586 мг, 2,6 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash соединение элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-хлорфенил))циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**). **Система ТСХ:** Этилацетат **Rf:** 0,5 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 620,6 [M+H]<sup>+</sup>

[002090] (2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**6**)

[002091] К перемешиваемому раствору метил(2S)-2-((2S)-2-(((3-хлорфенил)(1-(3-

хлорфенил)циклопропил)метокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**5**) (300 мг, 4,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (0,48 мл, 0,96 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (2×15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**6**). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 592,5 (M+H)<sup>+</sup>

[002092] 2-(5-хлорциклогекса-1,5-диен-1-ил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С246)

[002093] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**6**) (100 мг, 0,130 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (172 мг, 0,401 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 15 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 15 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2-(5-хлорциклогекса-1,5-диен-1-ил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С246**). Система ТСХ: Этилацетат Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 590,2 (M+H)<sup>+</sup>

[002094] 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**8**)

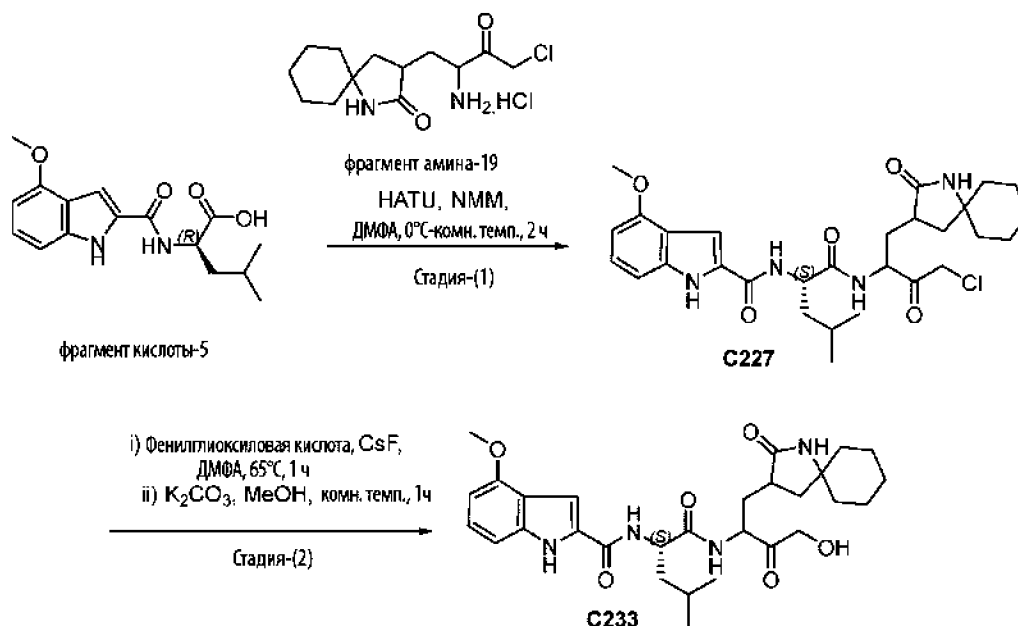
[002095] К перемешиваемому раствору 2-(5-хлорциклогекса-1,5-диен-1-ил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение С246**) (200 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоцианоциклопропан (**7**) (45 мг, 0,67 ммоль), пиридин (0,10 мл, 1,35 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С и добавляли ТФУ (0,055 мл, 0,67 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (5 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**). Система ТСХ: 5% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z

675,2 [M+H]<sup>+</sup>

[002096] 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C226)

[002097] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((2S)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**) (200 мг, 0,29 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (314 мг, 0,74 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали нормально-фазовой очисткой с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил((S)-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение C226**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 673,3 (M+H)<sup>+</sup>

[002098] Пример 173: Синтез соединений C227 и C233.



[002099] N-((2S)-1-((4-хлор-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (соединение C227)

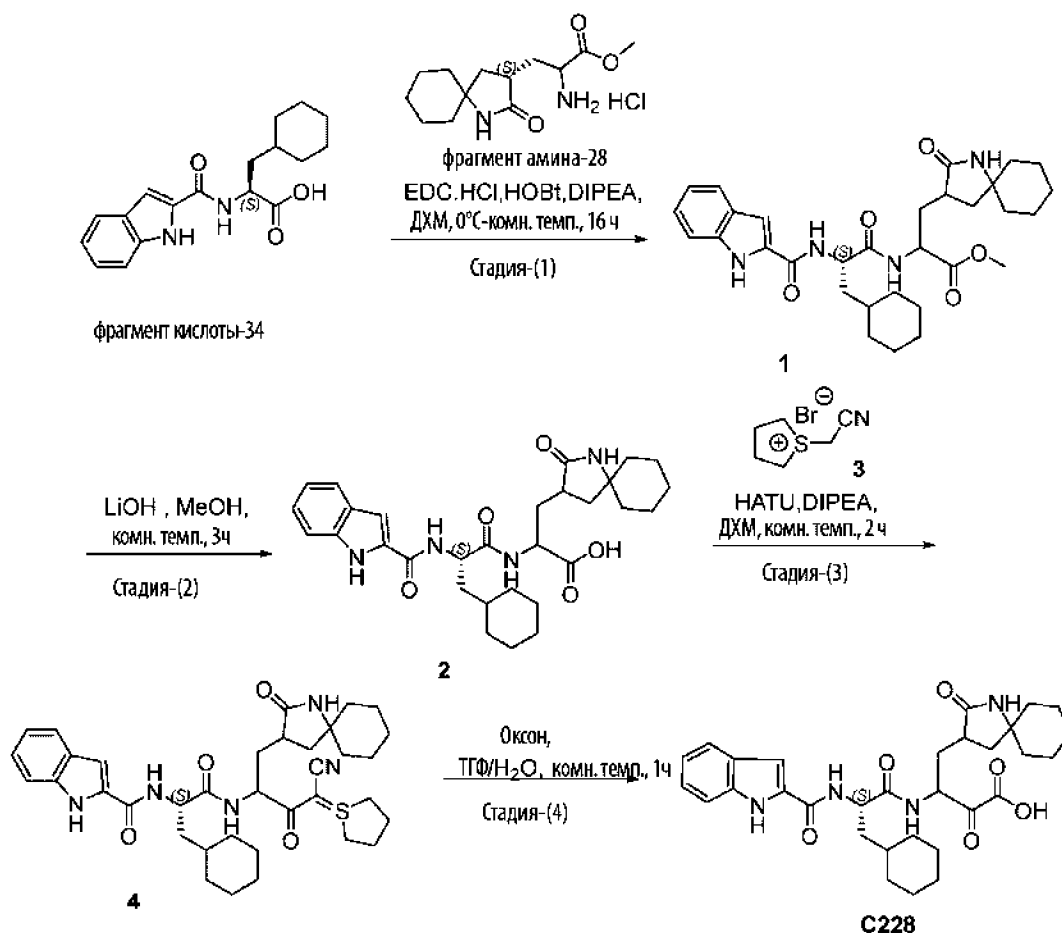
[002100] К перемешиваемому раствору (4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-D-лейцина (**фрагмент кислоты-5**) (600 мг, 1,973 ммоль) и гидрохлорида 3-(2-амино-4-хлор-3-оксобутил)-1-азаспиро[4.5]декан-2-она (**фрагмент амина-19**) (731,8 мг, 2,368 ммоль) в DMFA (20 мл) одновременно добавляли HATU (1,12 г, 2,959 ммоль) и DIPEA (1,1 мл, 5,921 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную

смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом и дихлорметаном, с получением N-((2S)-1-((4-хлор-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (**соединение C227**). Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 559,2 [M+H]<sup>+</sup>

[002101] N-((2S)-1-((4-гидрокси-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (**соединение C233**)

[002102] Раствор N-((2S)-1-((4-хлор-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (**соединение C227**) (540 мг, 0,9667 ммоль), фенилглиоксиловой кислоты (217,93 мг, 1,45 ммоль) в ДМФА (20 мл) помещали в атмосферу N<sub>2</sub>. Данный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали фторидом цезия (292,24 мг, 1,93 ммоль), затем нагревали до 65 °С. Через 4 часа теперь уже желтую суспензию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл), трижды промывали водой (30 мл), один раз солевым раствором (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-((S)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбоксамидо)-4-метилпентанамидо)-2-оксо-4-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутил-2-оксо-2-фенилацетата в виде неочищенной желтой пены. MS (ИЭР+) для C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> m/z 673,7 (M+H)<sup>+</sup>. Данный неочищенный продукт помещали в метанол (40 мл), помещали в атмосферу N<sub>2</sub> и обрабатывали карбонатом цезия (144,64 мг, 0,446 ммоль) при интенсивном перемешивании. Через 1 ч летучие вещества удаляли в вакууме (баня <30 °С) с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((4-гидрокси-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (**соединение C233**) Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 541,3 [M+H]<sup>+</sup>

[002103] Пример 174: Синтез соединения C228



[002104] 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноат (1)

[002105] К перемешиваемому раствору (S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (**фрагмент кислоты-34**) (1 г, 3,183 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC.HCl (0,91 г, 4,774 ммоль), HOBT (0,645 г, 4,774 ммоль), DIPEA (2 мл, 9,549 ммоль) и метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопиперолидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-19**) (1,2 г, 3,819 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 537,48 [M+H]<sup>+</sup>

[002106] 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановая кислота

[002107] К перемешиваемому раствору метил-2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил) пропаноата (**1**) (1,5 мг, 2,723 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (350 мг, 8,171 ммоль)



при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 315,23 [M+H]<sup>+</sup>

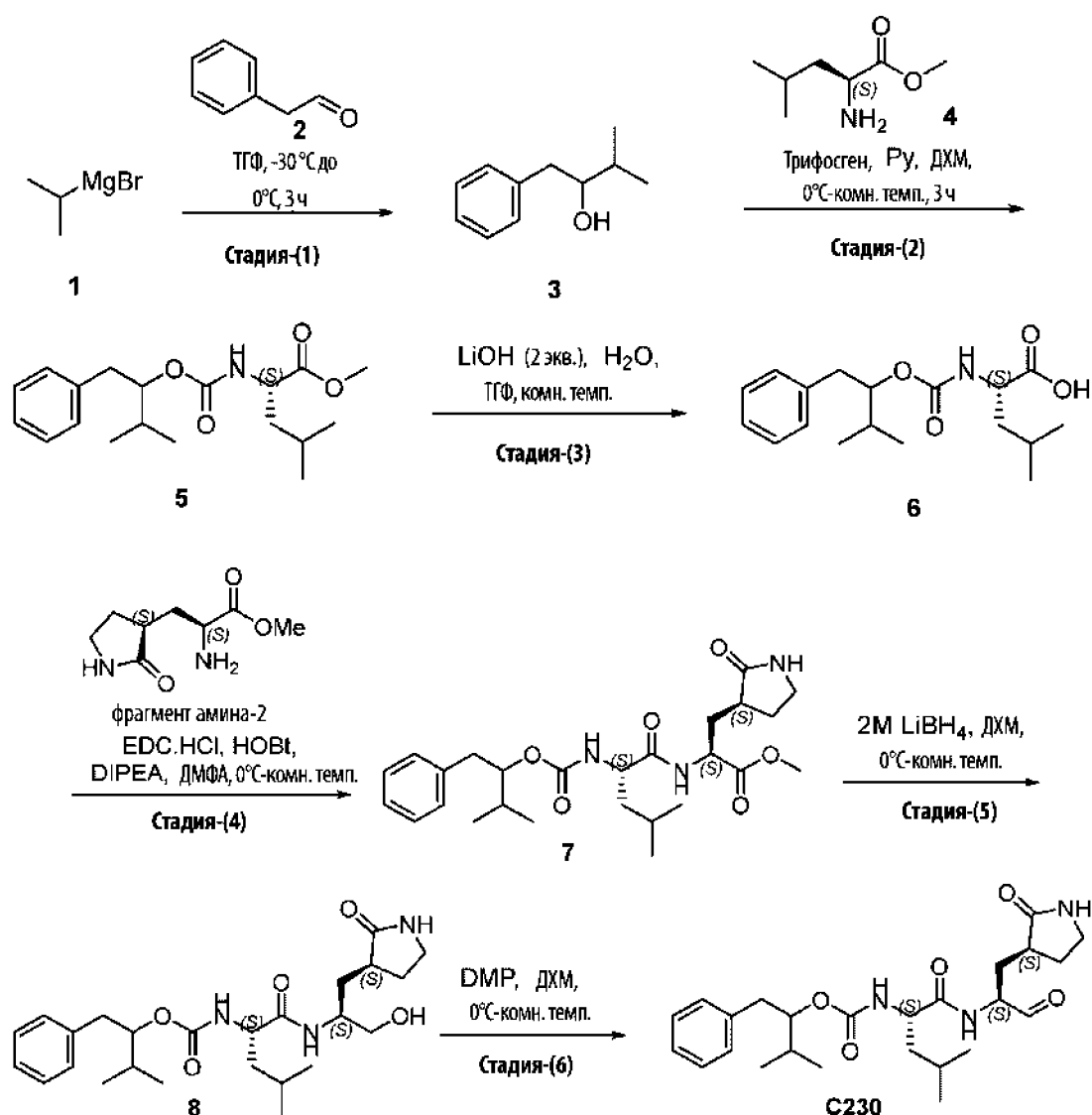
[002108] N-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**4**)

[002109] К перемешиваемому раствору 2-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (1,3 г, 2,425 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (1,4 г, 3,638 ммоль), DPEA (1,3 мл, 7,276 ммоль) и 1-(цианметил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ия бромид (**3**) (602 мг, 2,910 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением N-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро [4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 646,47 (M+H)<sup>+</sup>

[002110] 3-((S)-3-Циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-2-оксо-4-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутановая кислота (соединение C228)

[002111] К перемешиваемому раствору N-((2S)-1-((4-циано-3-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (**4**) (500 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли оксон (476 мг, 1,54 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-((S)-3-циклогексил-2-(1H-индол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-2-оксо-4-(2-оксо-1-азаспиро[4,5]декан-3-ил)бутановой кислоты (соединение C228). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 565,2 [M+H]<sup>+</sup>

[002112] Пример 175: Синтез соединения C230



[002113] 3-Метил-1-фенилбутан-2-ол (3)

[002114] К перемешиваемому раствору 2-фенилацетальдегида (166,6 мл, 333,3 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли изопропилмагнийбромид (1) (8 г, 111,1 ммоль) при  $-30^{\circ}\text{C}$ , и реакцию перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом ( $2 \times 200$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением 3-метил-1-фенилбутан-2-ола (3). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 147,1 [M-OH]

[002115] Метил-(((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцинат (5)

[002116] К перемешиваемому раствору 3-метил-1-фенилбутан-2-ола (3) (6,5 г, 39,5 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли пиридин (19,5 мл) гидрохлорид метил-L-лейцината (4) (6,8 г, 47,4 ммоль), затем медленно добавляли трифосген (5,84 г, 19,75 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с

помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водн. HCl (100 мл), затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), промывали (2 × 50 мл) раствором NaHCO<sub>3</sub>, органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением метил-(((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцината (**5**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=358,29 [M+Na] +

[002117] (((3-Метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцин (**6**)

[002118] К перемешиваемому раствору метил-(((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцината (**5**) (5,0 г, 14,9 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (1,83 г, 44,7 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина(**6**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 344,39 [M+Na] +

[002119] Метил-(2S)-2-((2S)-4-метил-2-(((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**7**)

[002120] К перемешиваемому раствору (((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина (**6**) (1 г, 3,11 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (0,89 г, 4,66 ммоль), HOBT (0,629 г, 4,66 ммоль), DIPEA (1,71 мл, 9,33 ммоль) и метил-(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (0,901 г, 3,7 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом и дихлорметаном, с получением метил-(2S)-2-((2S)-4-метил-2-(((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**).

**Система ТСХ:** 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z=490,85 [M+H] +

[002121] 3-Метил-1-фенилбутан-2-ил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**8**)

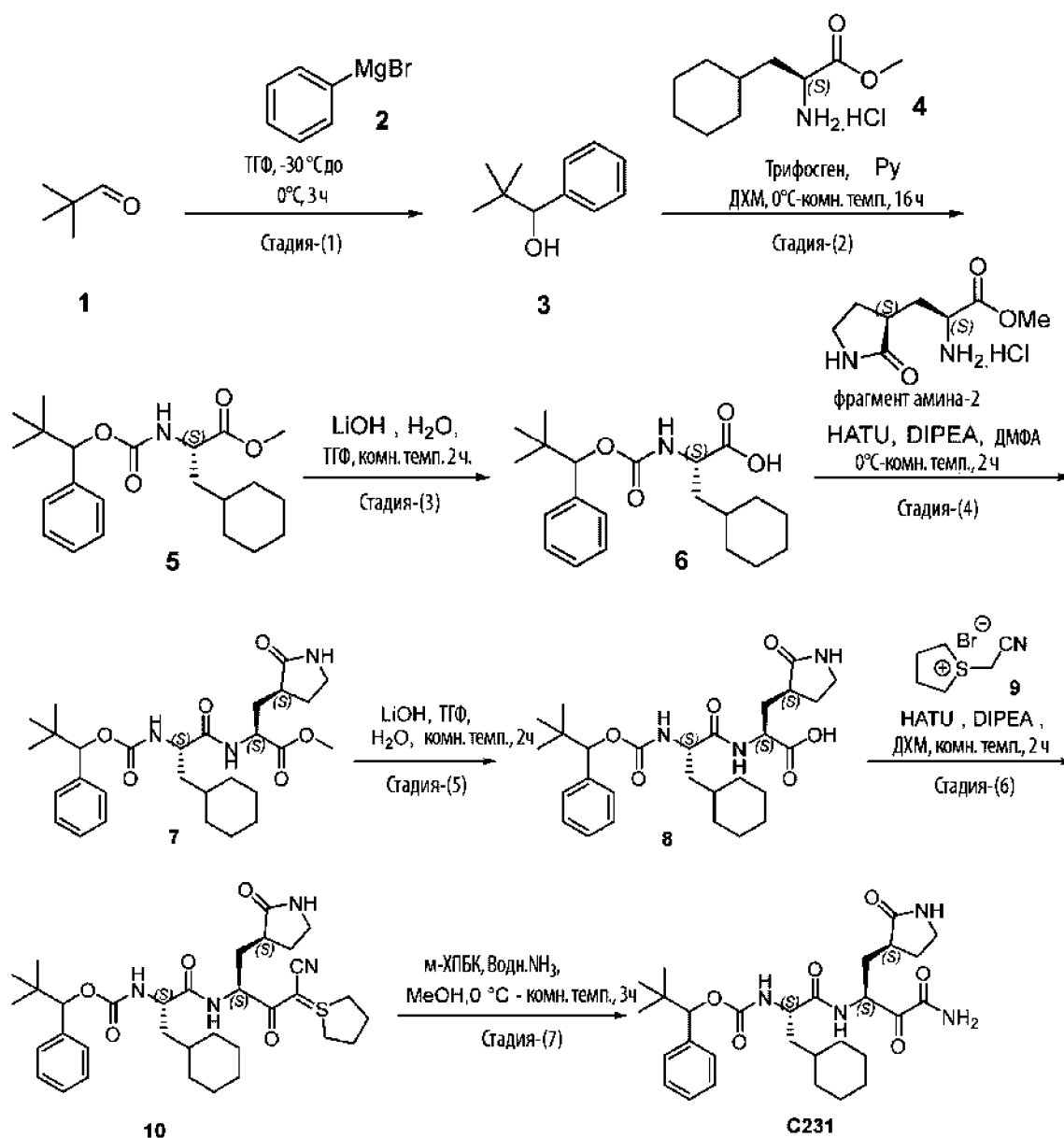
[002122] К перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-((2S)-4-метил-2-(((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)амино)пентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**) (0,8 г, 1,63 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (3,2 мл, 3,27 ммоль) при 0°С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метил-1-фенилбутан-2-ил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-

ил)карбамата (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 462,46 [M+H]<sup>+</sup>

[002123] 3-Метил-1-фенилбутан-2-ил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C230)

[002124] К перемешиваемому раствору 3-метил-1-фенилбутан-2-ил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**) (300 мг, 0,644 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (551,1 мг, 1,229 г. ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл) и соевым раствором (1×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ с получением 3-метил-1-фенилбутан-2-ил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение C230). Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 460,2 [M+H]<sup>+</sup>

[002125] Пример 176: Синтез соединения C231



[002126] 2,2-Диметил-1-фенилпропан-1-ол (3)

[002127] К перемешиваемому раствору фенолмагнийбромида (2) (116 мл, 116,27 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли пивалальдегид (1) (5 г, 58,13 ммоль) при -30°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли и промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 8% этилацетатом в гексане с получением 2,2-диметил-1-фенилпропан-1-ола (3). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 147,06 [M-OH]<sup>+</sup>

[002128]

Метил-(2S)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпрокси)карбонил)амино)пропаноат (5)

[002129] К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-1-фенилпропан-1-ола (3) (3 г,

18,29 ммоль) гидрохлорида метил(*S*)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (**4**) (4,0 г, 21,94 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли пиридин (9 мл, 3 об.), а затем трифосген (2,7 г, 9,14 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 1N HCl (50 мл), органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-(2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропаноата (**5**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=432,32 [M+H]^+$

[002130] (2*S*)-3-Циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропановая кислота (**6**)

[002131] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропаноата (**5**) (6,0 г, 16,00 ммоль) в ТГФ (15 мл), воде (15 мл) добавляли гидроксид лития (1,15 г, 48,00 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (**6**). Система ТСХ: 100% EtOAc **Rf**: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z 362,40 [M+H]^+$

[002132] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**7**)

[002133] К перемешиваемому раствору (2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (**6**) (2 г, 5,54 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли NATU (5,2 г, 13,85 ммоль), DIPEA (2,6 мл, 16,62 ммоль) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина-2**) (1,23 г, 6,6 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Органический слой объединяли и промывали соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением метил(метил(2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z 530,70 [M+H]^+$

[002134] ((2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая

кислота (8)

[002135] К перемешиваемому раствору (метил(2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (7) (700 мг, 1,32 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (95 мг, 3,96 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (8). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 516,60 [M+H]<sup>+</sup>

[002136] 2,2-Диметил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (10)

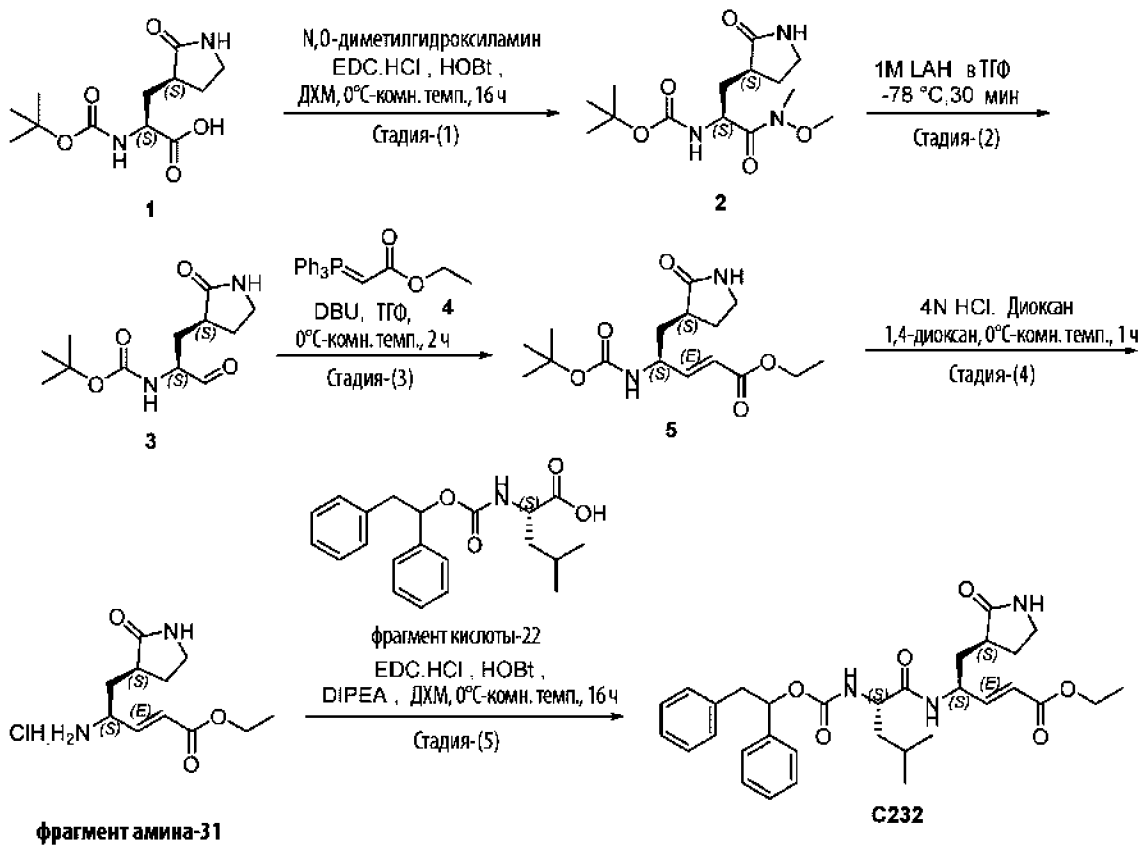
[002137] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-3-циклогексил-2-(((2,2-диметил-1-фенилпропокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (8) (500 мг, 0,97 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (737 мг, 1,94 ммоль), DIPEA (0,45 мл, 2,91 ммоль) и 1-(цианметил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (9) (500 мг, 2,42 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 3% метанолом в дихлорметане с получением 2,2-диметил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 625,91 [M+H]<sup>+</sup>

[002138] 2,2-Диметил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С231)

[002139] К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (10) (200 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (165 мг, 0,96 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. К этому добавляли водн. раствор аммиака (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества.

Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2,2-диметил-1-фенилпропил((*S*)-1-(((*S*)-4-амино-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение C231**). Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане Rf: 0,4

[002140] Пример 177: Синтез соединения C232



[002141]

*Трет*-бутил-((*S*)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамат (2)

[002142] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (1) (5 г, 18,38 ммоль) в ДМФА (40 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (5,2 г, 27,53 ммоль), HOBT (3,72 г, 27,53 ммоль), NMM (5,56 мл, 55,14 ммоль) и N, O-диметилгидроксиламин (2,13 г, 22,058 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-((*S*)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (2). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=316,30 [M+H]<sup>+</sup>

[002143]

*Трет*-бутил((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамат (3)

[002144]

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((*S*)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (2) (1 г, 3,17 ммоль) в ТГФ



добавляли 1M LАH (1,32 мл, 3,17 ммоль) при -78 °С и перемешивали в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (**3**). Система ТСХ: 10% MeOH/ДХМ R<sub>f</sub>: 0,3

[002145] Этил(*S, E*)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пент-2-еноат (**5**)

[002146] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (**3**) (250 мг, 0,97 ммоль), этил-2-(трифенил-15-фосфанилиден)ацетата (348 мг, 0,976 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DBU (148 мг, 0,976 ммоль) при комнатной температуре и перемешивании в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% метанолом в дихлорметане, с получением этил(*S, E*)-4-((*трет*-трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пент-2-еноата (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=327,21 (M+H)<sup>+</sup>

[002147] Гидрохлорид этил(*S, E*)-4-амино-5-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пент-2-еноата (фрагмент амина-31)

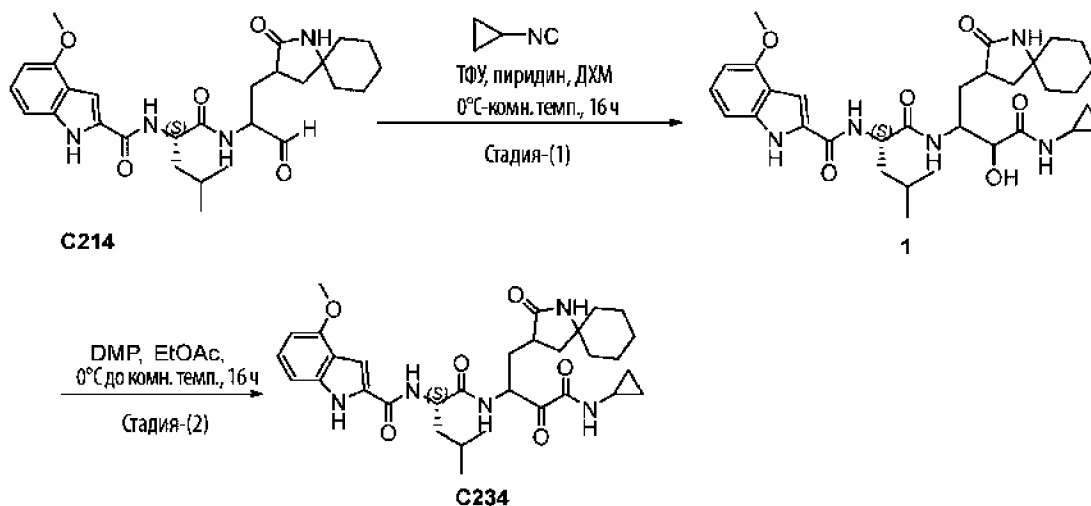
[002148] К перемешиваемому раствору этил(*S, E*)-4-((*трет*-трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пент-2-еноата (**5**) (350 мг, 1,073 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0 °С по каплям добавляли 4N HCl в диоксане (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида этил(*S, E*)-4-амино-5-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пент-2-еноата (**фрагмент амина-31**). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ R<sub>f</sub>: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 227,30 (M+H)<sup>+</sup>

[002149] Этил (*4S, E*)-4-((2*S*)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-5-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пент-2-еноат (соединение C232)

[002150] К перемешиваемому раствору ((1,2-дифенилэтокси)карбонил)-*L*-лейцина (**фрагмент кислоты-22**) (200 мг, 0,563 ммоль) в ДМФА (6 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (161 мг, 0,84 ммоль), HOBT (114 мг, 0,84 ммоль), DIPEA (0,2 мл, 1,68 ммоль) и гидрохлорид этил-(*S, E*)-4-амино-5-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пент-2-еноата (**фрагмент амина-31**) (152 мг, 0,675 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали

препаративной ВЭЖХ с получением этил(4*S*, *E*)-4-((2*S*)-2-(((1,2-дифенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-5-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пент-2-еноата (**соединение C232**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  564,3 [M+H]<sup>+</sup>

[002151] Пример 178: Синтез соединения C234



[002152] *N*-((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамида (1)

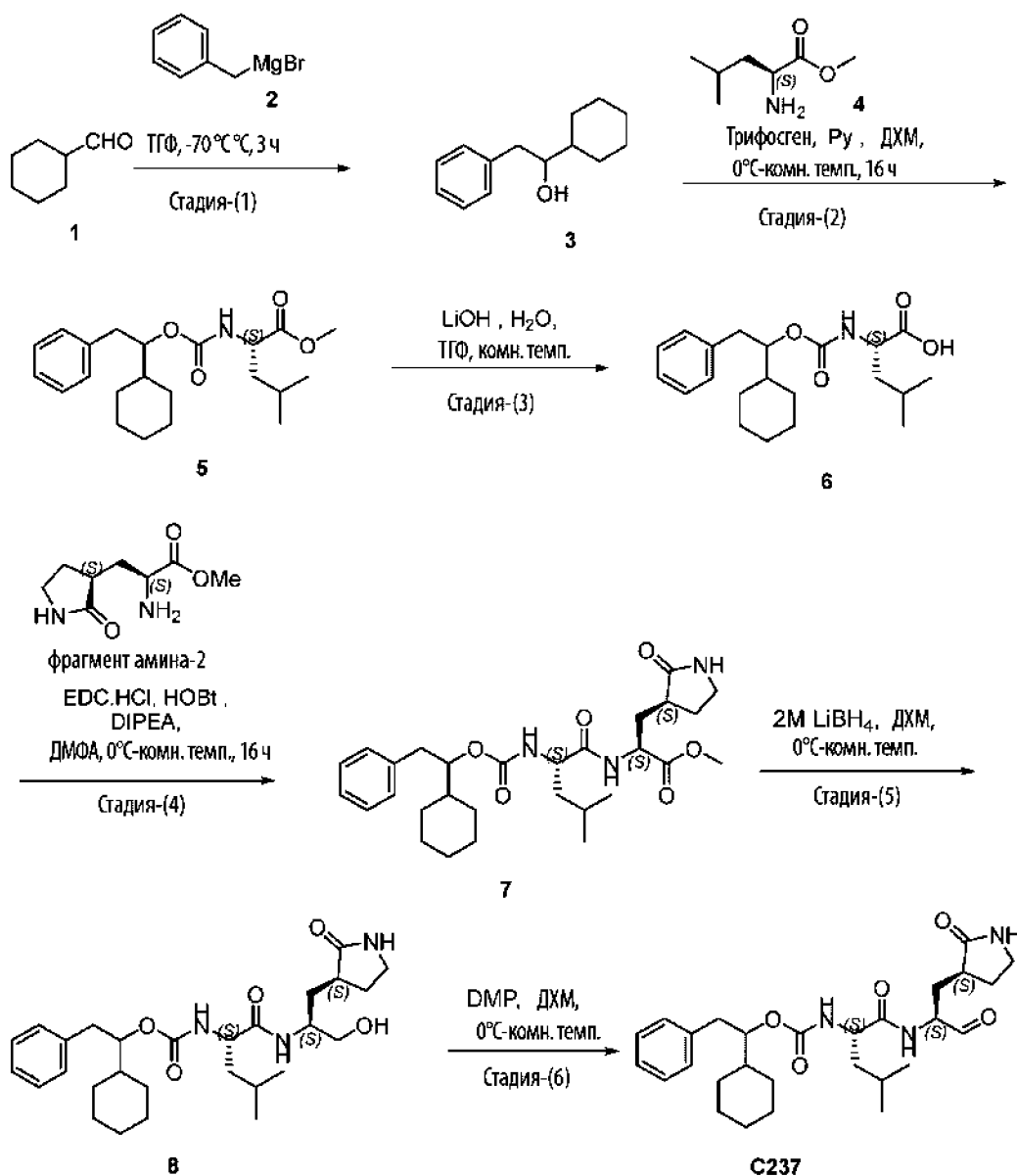
[002153] К перемешиваемому раствору метилового эфира 4-метокси-*N*-((2*S*)-4-метил-1-оксо-1-((1-оксо-3-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамида (**соединение C214**) (350 мг, 0,686 ммоль) в ДХМ 5 мл добавляли изоцианоциклопропан (69 мг, 1,02 ммоль), пиридин (216 мг, 2,74 ммоль), затем перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли ТФУ (80 мг, 0,75 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1*N* раствором HCl (15 мл), затем соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Данный остаток растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) с получением *N*-((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамида (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **R<sub>f</sub>**: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$ =596,63 (M+H)<sup>+</sup>

[002154] *N*-((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамида (**соединение C234**)

[002155] К перемешиваемому раствору *N*-((2*S*)-1-((4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамида (**1**) (140 мг, 0,23 ммоль) в

этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (149 мг, 0,35 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), затем насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((2S)-1-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метокси-1H-индол-2-карбоксиамида (**соединение C234**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане R<sub>f</sub>: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=594,3 (M+H)<sup>+</sup>

[002156] Пример 179: Синтез соединения C237



[002157] К перемешиваемому раствору циклогексанкарбальдегида (**1**) (10 г, 0,0998 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли бензилмагнийбромид (**2**) (250 мл, 0,2496 ммоль) при -70°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. За ходом реакции следили

с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом ( $2 \times 200$  мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением 1-циклогексил-2-фенилэтан-1-ола (**3**). Система ТСХ: 20% этилацетата в гексане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  187,2 [M-OH]

[002158] Метил-((1-циклогексил-2-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцинат (**5**)

[002159] К перемешиваемому раствору 1-циклогексил-2-фенилэтан-1-ола (**3**) (6 г, 29,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли пиридин (18 мл) гидрохлорид метил-L-лейцината (**4**) (5,1 г, 35,1 ммоль), затем медленно добавляли трифосген (4,4 г, 14,6 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водн. HCl (100 мл), затем экстрагировали ДХМ ( $2 \times 50$  мл), промывали ( $2 \times 50$  мл) раствором  $\text{NaHCO}_3$ , органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением метил-((1-циклогексил-2-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцината (**5**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане; Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=398,35$  [M+Na] +

[002160] ((1-циклогексил-2-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцин (**6**)

[002161] К перемешиваемому раствору метил-((1-циклогексил-2-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцината (**5**) (2,5 г, 6,663 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (600 мг, 13,32 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH  $\sim 2$  и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 30$  мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (((3-метил-1-фенилбутан-2-ил)окси)карбонил)-L-лейцина(**6**). Система ТСХ: 100% EtOAc Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  384,47 [M+Na] +

[002162] Метил(2S)-2-((2S)-2-(((1-циклогексил-2-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**7**)

[002163] К перемешиваемому раствору ((1-циклогексил-2-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцина (**6**) (1 г, 2,7683 ммоль) в ДМФА (20 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (0,79 г, 4,1524 ммоль), HOBT (0,561 г, 4,1524 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 8,3049 ммоль) и метил-(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (0,620 г, 3,3219 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом и дихлорметаном, с получением метил-(2S)-2-((2S)-2-(((1-циклогексил-2-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,6

**ЖХМС (ИЭР):**  $m/z=530,7$   $[M+H]^+$

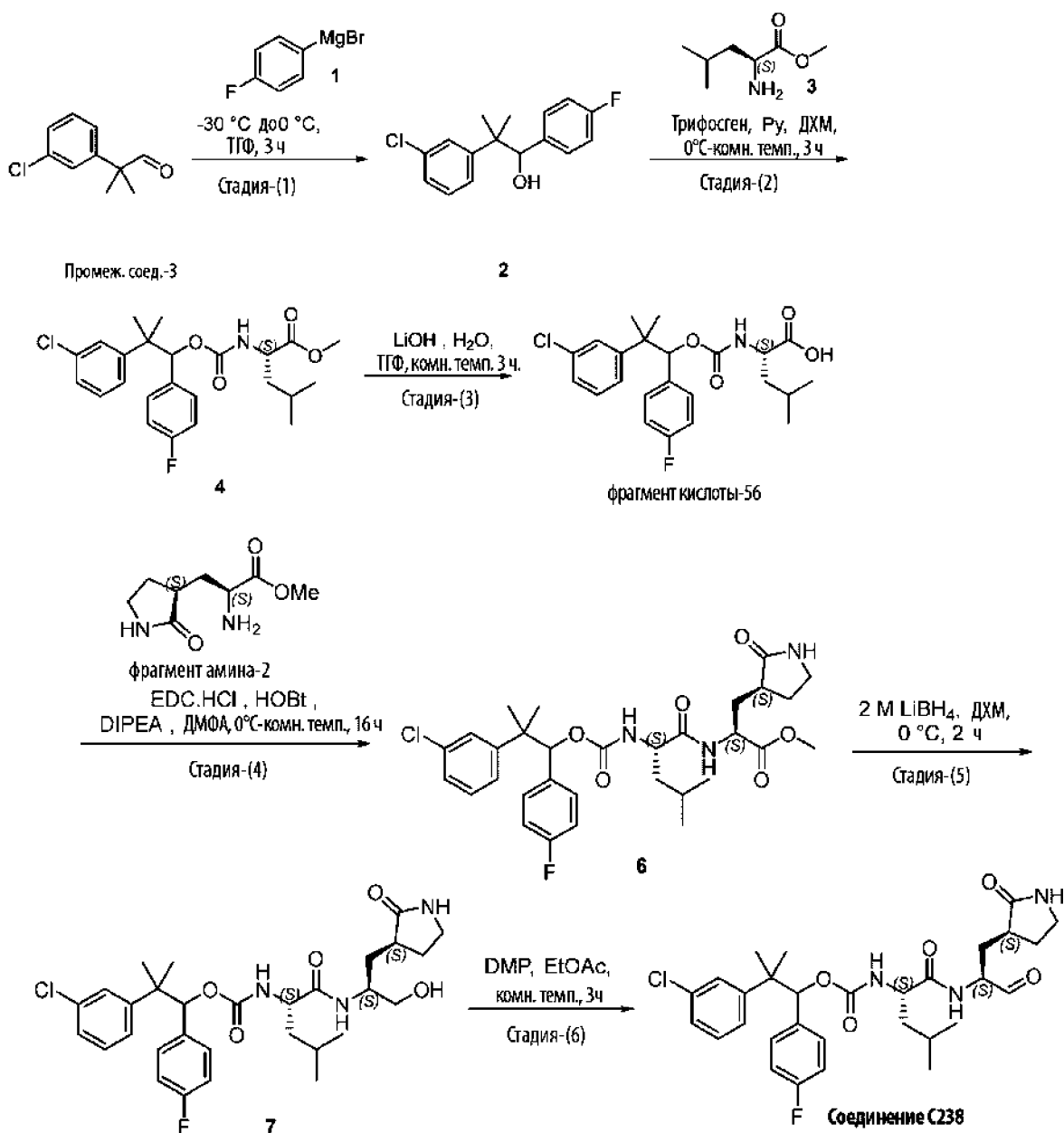
[002164] 1-Циклогексил-2-фенилэтил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**8**)

[002165] К перемешиваемому раствору метилметил(2S)-2-((2S)-2-(((1-циклогексил-2-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**7**) (0,5 г, 0,944 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2 мл, 1,889 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением 1-циклогексил-2-фенилэтил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,2  
**ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  502,48  $[M+H]^+$

[002166] 1-Циклогексил-2-фенилэтил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение C237)

[002167] К перемешиваемому раствору 1-циклогексил-2-фенилэтил((S)-1-(((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**8**) (270 мг, 0,5385 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (685,1 мг, 1,6157 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 20 мл) и соевым раствором (1 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ с получением 1-циклогексил-2-фенилэтил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение C237). **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  500,3  $[M-H]^+$

[002168] Пример 180: Синтез соединения C238



[002169] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ол (2)

[002170] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропаналя (промеж. соед.-3) (10 г, 54,945 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли (4-фторфенил)магнийбромид (54 мл, 109,89 ммоль). при -30 °С, и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и фильтровали через слой целита, и промывали этилацетатом (100 мл). Слои разделяли и сушили над сульфатом натрия, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (2). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 261,28 [M-OH]

[002171] Метил-((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-L-лейцинат (4)

[002172] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (**2**) (5 г, 17,985 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли пиридин (6 мл), метил-*L*-лейцинат (**3**) (4,3 г, 23,381 ммоль), затем медленно добавляли трифосген (2,6 г, 8,992 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили 1N водн. HCl (100 мл), затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл), промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 15% этилацетатом в гексане, с получением метилметил((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-*L*-лейцината (**4**). Система ТСХ: 10% этилацетата в гексане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=472,27 [M+Na]<sup>+</sup>

[002173] ((2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-*L*-лейцин (**5**)

[002174] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-*L*-лейцината (**4**) (3,6 г, 8,017 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1 г, 24,051 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-*L*-лейцина (**5**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 458,23 [M+Na]<sup>+</sup>

[002175] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**6**)

[002176] К перемешиваемому раствору ((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)-*L*-лейцина (**5**) (1,4 г, 3,21 ммоль) в ДМФА (14 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (922 мг, 4,827 ммоль), HOBT (651 мг, 4,827 ммоль), DIPEA (1,4 мл, 9,654 ммоль) и метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (718 мг, 3,862 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 80% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**6**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 604,65 [M+H]<sup>+</sup>

[002177] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-

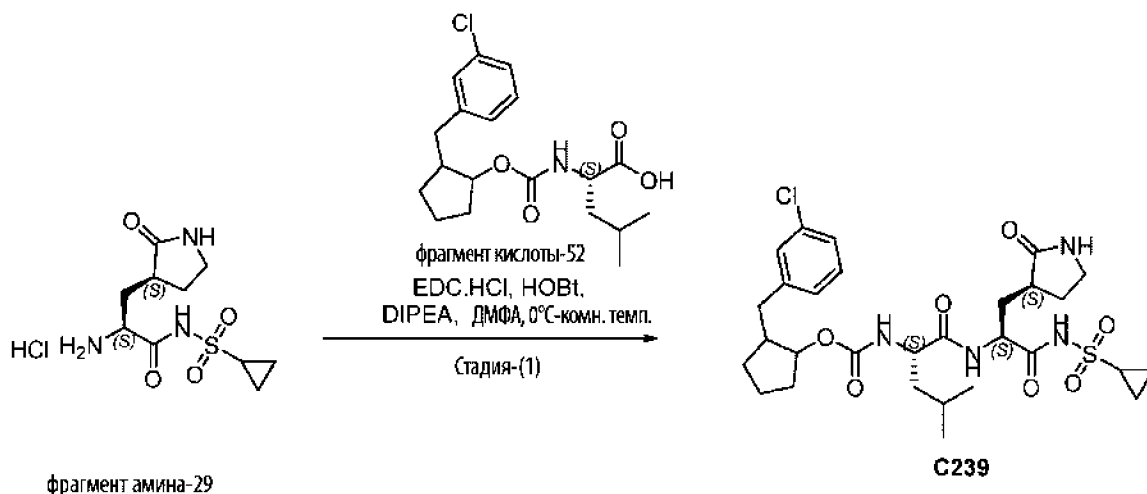
3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (7)

[002178] К перемешиваемому раствору метил(2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (6) (300 мг, 0,497 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2М LiВН<sub>4</sub> в ТГФ (0,5 мл, 0,995 ммоль) при 0 °С, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакцию смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z=576,64 (M+H)<sup>+</sup>

[002179] 2-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С238)

[002180] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (7) (270 мг, 0,469 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (398 мг, 0,939 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, данное неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (соединение С238). Система ТСХ: 10% метанола в ДХМ Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=574,2 (M+H)<sup>+</sup>

[002181] Пример 181: Синтез соединения С239

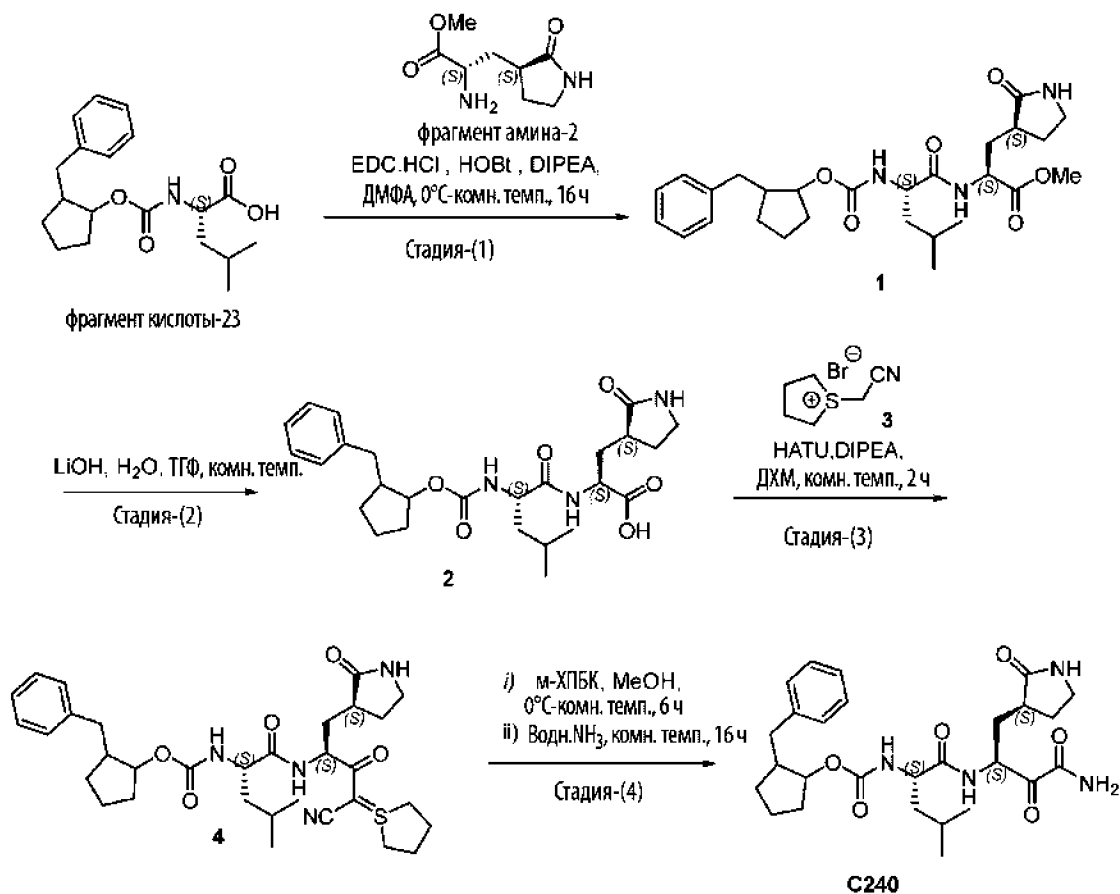




[002182] 2-(3-Хлорбензил)циклопентил(((S)-1-(((S)-1-(циклопропансульфонамидо)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C239)

[002183] К перемешиваемому раствору (((2-(3-хлорбензил)циклопентил)окси)карбонил)-L-лейцина (**фрагмент кислоты-52**) (250 мг, 0,681 ммоль) в ДМФА (6 мл) одновременно добавляли EDC·HCl (195 мг, 1,021 ммоль), HOBT (137 мг, 1,021 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 2,043 ммоль) и гидрохлорид (S)-2-амино-N-(циклопропилсульфонил)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (**фрагмент амина-29**) (254 мг, 0,817 ммоль) при 0 °С и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорбензил)циклопентил(((S)-1-(((S)-1-(циклопропансульфонамидо)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение C239**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z=625,3 [M+H]<sup>+</sup>

[002184] Пример 182: Синтез соединения C240



[002185] Метил-(2S)-2-((2S)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамида)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (1)

[002186] К перемешиваемому раствору (((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)-L-

лейцина (**фрагмент кислоты-23**) (1 г, 3,003 ммоль) в ДМФА (10 мл) одновременно добавляли НАТУ (1,7 г, 4,504 ммоль), DIPEA (2 мл, 9,009 ммоль) и метил(*S*)-2-амино-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**фрагмент амина-2**) (0,656 г, 3,603 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом и петролейным эфиром, с получением метил-(2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 502,94 [M+H]<sup>+</sup>

[002187] (2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (**2**)

[002188] К перемешиваемому раствору метил(2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (700 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (190 мг, 4,1866 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 15% метанола в дихлорметане Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 488,38.31 [M+H]<sup>+</sup>

[002189] 2-бензилциклопентил-(((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**4**)

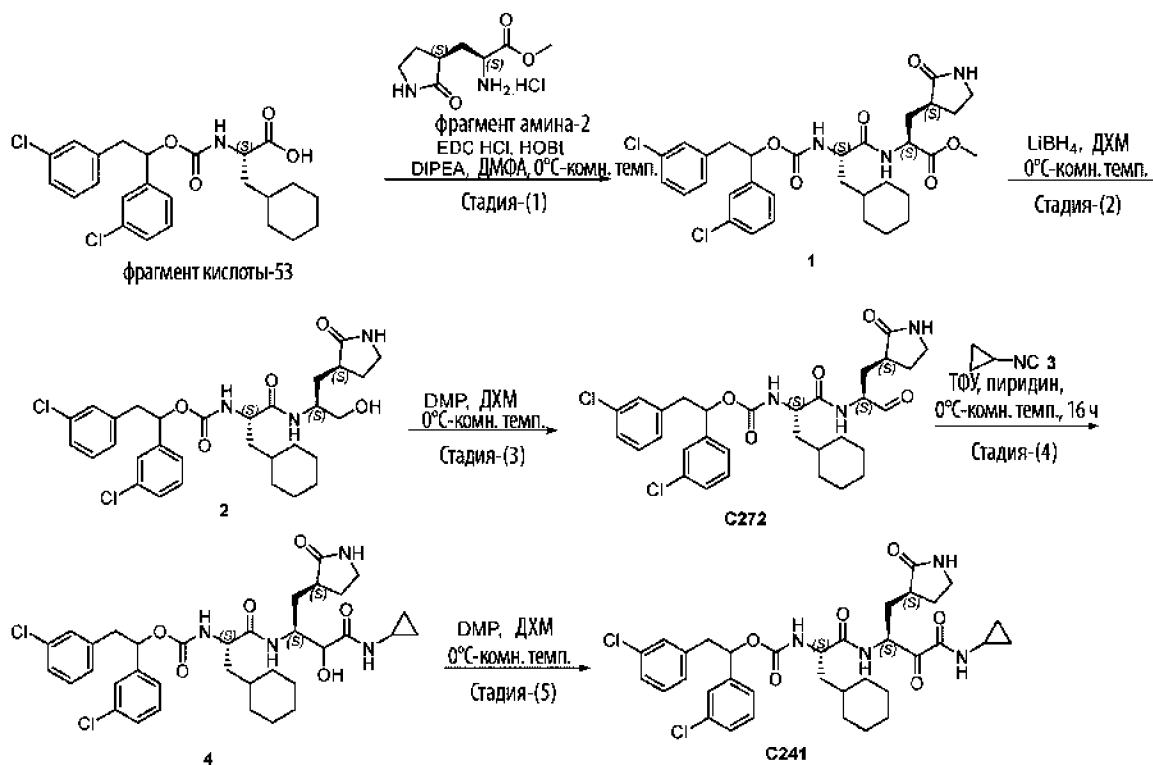
[002190] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(((2*S*)-2-(((2-бензилциклопентил)окси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (500 мг, 1,025 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляя НАТУ (584 мг, 1,538 ммоль), DIPEA (1 мл, 3,076 ммоль) и 1-(цианметил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**3**) (255 мг, 1,23 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-бензилциклопентил-(((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-(((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,4

**ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  597,73 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[002191] 2-Бензилциклопентил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C240)

[002192] К перемешиваемому раствору 2-бензилциклопентил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (430 мг, 0,72 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (190 мг, 1,08 ммоль) при 0 °С, и реакцию перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. К этому добавляли водн. раствор аммиака (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-бензилциклопентил((S)-1-(((S)-4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение C240**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 **ЖХМС (ИЭР):**  $m/z$  515,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[002193] Пример 183: Синтез соединений C272 и C241.



[002194] (2S)-2-(((1,2-Бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановая кислота (фрагмент кислоты-53)

[002195] К перемешиваемому раствору (2S)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропановой кислоты (**фрагмент кислоты-53**) (2 г, 4,31 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°С одновременно добавляли EDC·HCl

(1,2 г, 6,28 ммоль), НОВТ (872 мг, 6,45 ммоль), DIPEA (6 мл, 3 об.) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина 2**) (962 мг, 5,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата. **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 631,2 (M+H)<sup>+</sup>

[002196] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2)

[002197] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-3-циклогексилпропанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (1) (1,5 г, 2,37 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2M LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,37 мл, 4,75 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2). **Система ТСХ:** 5%MeOH в ДХМ **R<sub>f</sub>** 0,2 **ЖХМС (ИЭР):** m/z 604,2 (M+H)<sup>+</sup>

[002198] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение С272)

[002199] К перемешиваемому раствору ((*S*)-3-циклогексил-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2) (500 мг, 0,82 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1 г, 2,48 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-3-циклогексил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С272**). **Система ТСХ:** 5% метанола в ДХМ **R<sub>f</sub>:** 0,4 **ЖХМС (ИЭР):** m/z=602,2 (M+H)<sup>+</sup>

[002200] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-3-циклогексил-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (4)

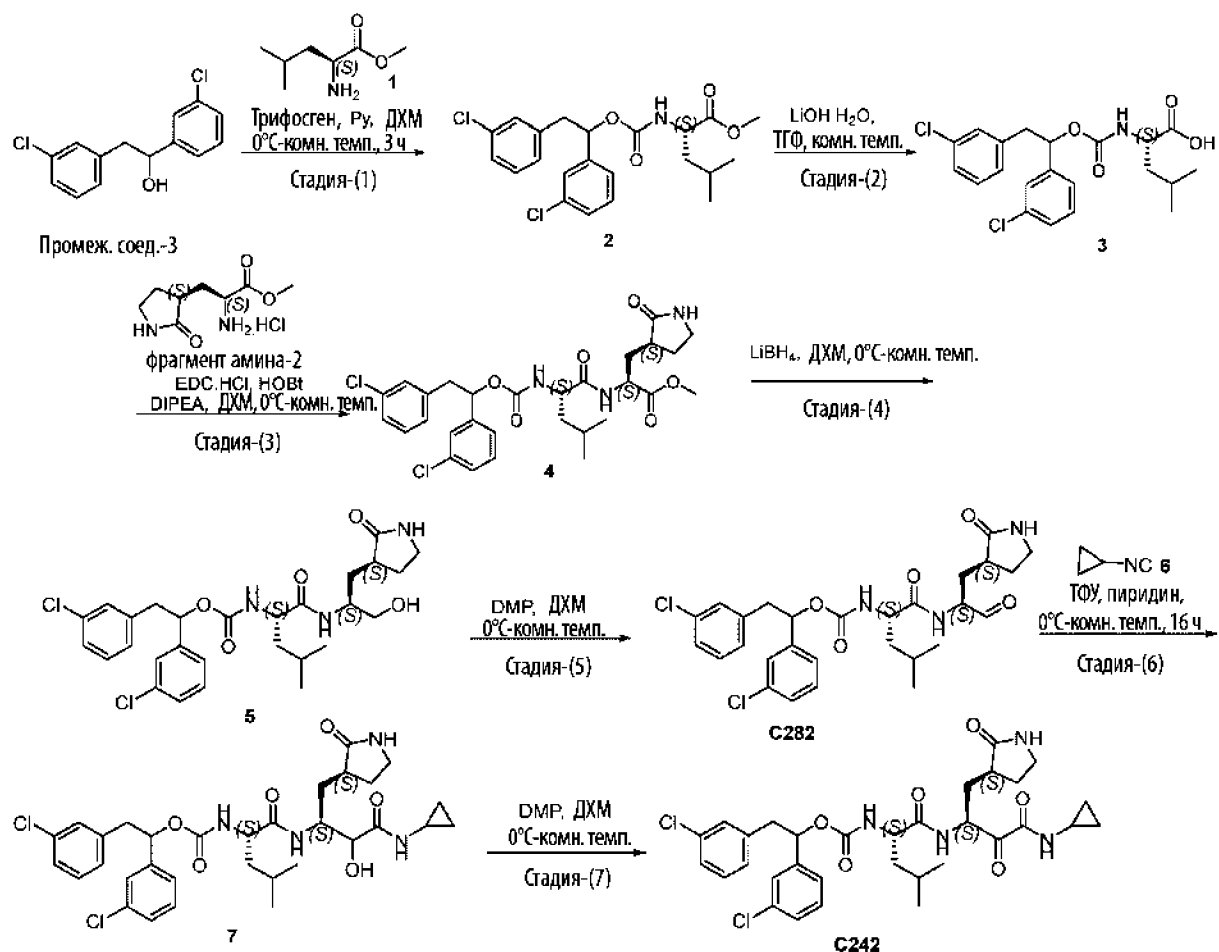
[002201] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-3-

циклогексил-1-оксо-1-(((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (**соединение С272**) (350 мг, 0,69 ммоль) в ДХМ (20 мл) последовательно добавляли пиридин (1 мл, 3 об.), изоцианоциклопропана (**3**) (46 мг, 0,91 ммоль) при 0 °С и перемешивании в течение 10 мин. К этому добавляли ТФУ (0,15 мл, 1,31 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 15 мл), соевым раствором (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 5% метанол/ дихлорметан; Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=687,4 (M+H)<sup>+</sup>

[002202] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С241)

[002203] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2S)-3-циклогексил-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**4**) (250 мг, 0,36 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (308 мг, 0,72 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×10 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((S)-3-циклогексил-1-(((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С241**). Система ТСХ: 10% метанол/ дихлорметан; Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=685,2 (M+H)<sup>+</sup>

[002204] Пример 184: Синтез соединений С282 и С242.



[002205] Метил-((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)-L-лейцинат (2)

[002206] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этан-1-ола (**промеж. соед.-3**) (2,7 г, 10,11 ммоль), метил(*S*)-метил-L-лейцината HCl (2,2 г, 12,13 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пиридин (8,5 мл, 3 об.), затем трифосген (1,4 г, 4,72 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили 2N HCl (50 мл), экстрагировали ДХМ (2×40 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)-L-лейцината (**2**). Система ТСХ: 30% этилацетата в гексане **Rf**: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z=477,1 [M+Na]<sup>+</sup>

[002207] ((1,2-Бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)-L-лейцин (3)

[002208] К перемешиваемому раствору метил-((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)-L-лейцината (**2**) (2,5 г, 5,24 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (20 мл) добавляли гидроксид лития (0,64 г, 15,72 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1N раствором HCl до pH ~ 3 и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с

получением ((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)-L- лейцина (**3**). Система ТСХ: 100% EtOAc  $R_f$ : 0,1 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  423,1  $[M+Na]^+$

[002209] Метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат (**4**)

[002210] К перемешиваемому раствору ((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)-L-лейцина (**3**) (2 г, 4,728 ммоль) в ДМФА при 0°C одновременно добавляли EDC·HCl (1,35 г, 7,092 ммоль), НОВТ (957 мг, 7,092 ммоль), DIPEA (4 мл, 3 об.) и гидрохлорид метил(*S*)-2-амино-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**фрагмент амина 2**) (1,055 г, 5,673 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**4**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  591,9  $(M+Na)^+$

[002211] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**5**)

[002212] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((1,2-бис(3-хлорфенил)этокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**4**) (1,5 г, 2,538 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2М LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2,53 мл, 5,076 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 90% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил ((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**5**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,2 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=564,2$   $(M+H)^+$

[002213] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (соединение С282)

[002214] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил-1,2-бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**5**) (500 мг, 0,888 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,1 г, 2,66 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 мл), затем насыщ. раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали неочищенный

продукт, очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C282**). Система ТСХ: 5% метанола в ДХМ  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=562,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[002215] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (7)

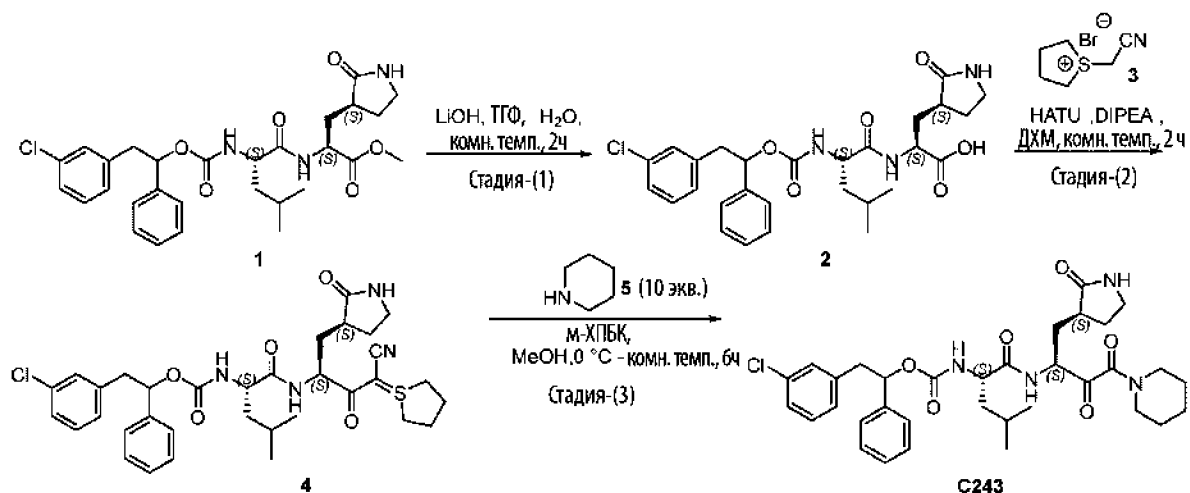
[002216] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-4-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (**соединение C282**) (350 мг, 0,623 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли пиридин (1 мл, 3 об.), изоцианоциклопропан (**6**) (61 мг, 0,91 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 10 мин. К нему добавляли ТФУ (0,14 мл, 2,49 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3 × 15 мл), соевым раствором (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**). Система ТСХ: 5% метанол/дихлорметан  $R_f$ : 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=647,5$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

[002217] 1,2-Бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**соединение C242**)

[002218] К перемешиваемому раствору 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((2*S*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**7**) (200 мг, 0,309 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (393 мг, 0,928 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×10 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,2-бис(3-хлорфенил)этил((*S*)-1-(((*S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**соединение C242**). Система ТСХ: 10% метанол/дихлорметан  $R_f$ : 0,4 ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  645,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[002219] Пример 185: Синтез соединения C243





[002220] (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота (2)

[002221] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноата (**1**) (1,2 г, 2,154 ммоль) в ТГФ (10 мл), воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (271 мг, 6,460 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь полностью перегоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение подкисляли водн. 1*N* раствором HCl до pH ~ 2 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**). Система ТСХ: 100% этилацетата Rf: 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 544,46 [M+H]<sup>+</sup>

[002222] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (**4**)

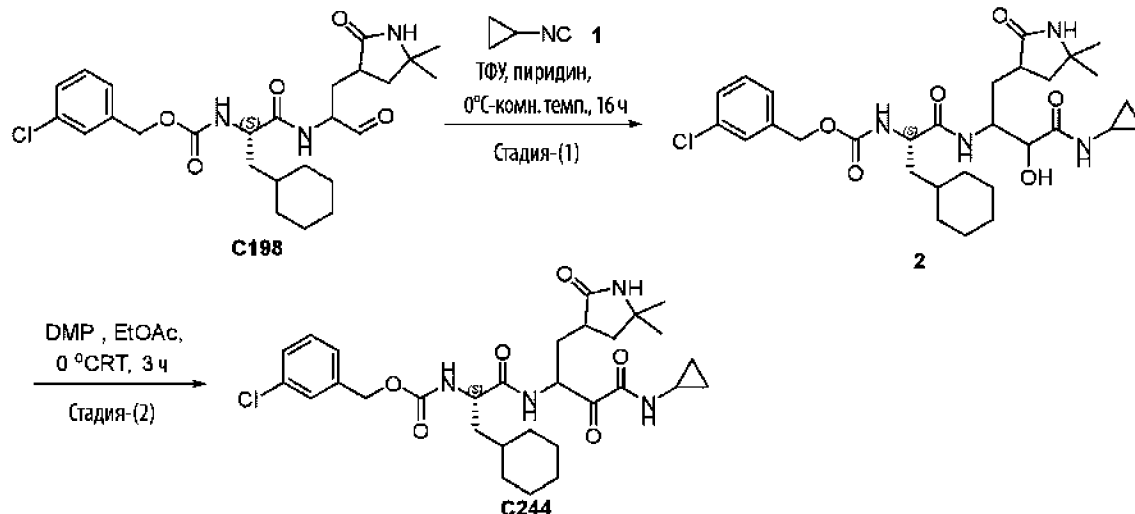
[002223] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-((2*S*)-2-(((2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтокси)карбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановой кислоты (**2**) (800 мг, 1,472 ммоль) в ДХМ (10 мл) одновременно добавляли NHTU (618 мг, 2,209 ммоль), DIPEA (0,81 мл, 4,418 ммоль) и 1-(цианметил)тетрагидро-1*H*-тиофен-1-ия бромид (**3**) (455 мг, 2,209 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью очищали нормально-фазовой хроматографией CombiFlash, соединение элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((*S*)-1-(((*S*)-4-циано-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1*H*-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-

метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР):  $m/z=653,67 [M+H]^+$

[002224] 2-(3-Хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-1-(((S)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (соединение C243)

[002225] К перемешиваемому раствору 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-1-(((S)-4-циано-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (**4**) (350 мг, 0,535 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-ХПБК (185 мг, 1,071 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. К ней добавляли пиперидин (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-1-фенилэтил((S)-1-(((S)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бутан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение C243). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР):  $m/z 639,2 [M+H]^+$

[002226] Пример 186: Синтез соединения C244



[002227] 3-Хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2)

[002228] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2S)-3-циклогексил-1-((1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение C198) (230 мг, 0,455 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли пиридин (1 мл, 4 об.), изоцианоциклопропан (2) (45 мг, 0,682 ммоль), затем ТФУ (0,13 мл, 1,09 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом

реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1N раствором HCl (2×15 мл), а затем соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z=591,35 (M+H)<sup>+</sup>

[002229] 3-Хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (соединение С244)

[002230] К перемешиваемому раствору 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**2**) (100 мг, 0,169 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (143 мг, 0,338 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл), а фильтрат промывали раствором тиосульфата натрия (3×20 мл), а затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлорбензил-((2*S*)-3-циклогексил-1-((4-(циклопропиламино)-1-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**соединение С244**). Система ТСХ: 10% метанола в дихлорметане **Rf**: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z=589,3 (M+H)<sup>+</sup>

Тестирование активности соединений

Анализы противовирусной активности *in vitro*

[002231] Анализ активности против норовируса:

[002232] Противовирусные анализы на основе клеток. Противовирусные эффекты ингибиторов исследуют в клетках, содержащих репликон вируса Норфолк (клетки HG23). Вкратце, конфлюэнтные и полуконфлюэнтные клетки инкубируют со средой, содержащей ДМСО (<0,1%) или каждое соединение (до 100 мкМ) в течение 48 часов. После инкубации выделяли тотальную РНК и количественно определяли вирусный геном с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени (qRT-PCR). Значения EC<sub>50</sub> определяются с помощью программного обеспечения GraphPadPrism. В дополнение к репликону вируса Норфолк, СРЕ (цитопатический эффект) противовирусную активность ингибиторов определяют с использованием FCoV (коронавирус кошек), MERS-CoV (коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом), SARS-CoV (коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом), коронавируса человека 229E, норовируса мыши и риновируса человека.

[002233] Анализ вирусной протеазы. Противовирусную активность ингибиторов определяли с помощью анализа FRET (Ферстеровский перенос энергии). Очищенную

вирусную протеазу инкубировали с пептидом-субстратом протеазы (Edans-DFHLQ/GP-DabcyI) и ингибитором, и значения  $IC_{50}$  впоследствии определяли по сигналам флуоресценции.

[002234] Анализ FRET протеазы норо-Норфолк проводили в 50 мМ HEPES-Na, pH 8, 50 мМ NaCl, 0,4 мМ ЭДТА, 4% глицерина и 6 мМ DTT. Самогасящийся пептидный субстрат [5-FAM]-EPDFHL QG PEDLAKK-[TAMRA] был специально синтезирован Anaspec. Соединения разводили 3-кратными серийными разведениями до конечных концентраций от 200 мкМ до 10,2 нМ. Норопротеазу добавляли до конечной концентрации 1-7 мкМ в зависимости от уровня активности фермента, а пептидный субстрат добавляли до конечной концентрации 10 мкМ. Анализ инкубировали в течение 90 минут при 37°C и считывали в приборе Perkin Elmer Envision с возбуждением при 473 нм и измерением эмиссии при 519 нм.

[002235] Анализ протеазы SARS2 FRET проводили в 20 мМ HEPES-Na, pH 7, 120 мМ NaCl, 0,4 мМ ЭДТА, 0,01% Тритона, 5% глицерина и 4 мМ DTT. Самогасящийся пептидный субстрат 5-FAM-TSA VLQ SGF RKK (5TAMRA)-NH<sub>2</sub> был специально синтезирован Anaspec. Соединения разводили 3-кратными серийными разведениями до конечных концентраций от 20 мкМ до 1,0 нМ. SARS2 протеазу добавляли до конечной концентрации 25 нМ в зависимости от уровня активности фермента, а пептидный субстрат добавляли до конечной концентрации 1,3 мкМ. Анализ инкубировали в течение 30 минут при 30°C и считывали в приборе Perkin Elmer Envision с возбуждением при 473 нм и измерением эмиссии при 519 нм.

[002236] Результаты анализа ингибирования протеазы норовируса представлены в таблице D ниже.

**ТАБЛИЦА D**

Соединение №	$IC_{50}$ (мкМ)
C32	4,2 мкМ
C37	26,0 мкМ
C38	3,7 мкМ
C43	5,9 мкМ
C52	9,2 мкМ
C54	7,0 мкМ
C66	10,9 мкМ
C67	9,1 мкМ
C68	>200
C69	>200
C70	5,2 мкМ
C71	87,0 мкМ

Соединение №	$IC_{50}$ (мкМ)
C72	2,3 мкМ
C73	39,1 мкМ
C74	16,4 мкМ
C75	8,1 мкМ
C76	10,5 мкМ
C77	32,6 мкМ
C78	>200
C79	>200
C80	>200
C81	23,9 мкМ
C82	126,6 мкМ
C83	>200

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C84	190,5 мкМ
C85	143,4 мкМ
C86	>200
C87	208,7 мкМ
C88	>200
C89	99,2 мкМ
C90	136,2 мкМ
C91	>200
C92	36,3 мкМ
C93	209,3 мкМ
C94	156,3 мкМ
C95	115,9 мкМ
C96	4,1 мкМ
C97	66,9 мкМ
C98	>200
C99	>200
C100	>200
C101	>200
C102	6,9 мкМ
C103	21,3 мкМ
C104	2,8 мкМ
C105	2,7 мкМ
C106	1,8 мкМ
C107	85,5 мкМ
C108	0,979 мкМ
C109	1,4 мкМ
C110	1,3 мкМ
C111	40,7 мкМ
C112	109,2 мкМ
C113	104,5 мкМ
C114	1,7 мкМ
C115	2,2 мкМ
C116	98,1 мкМ

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C117	77,7 мкМ
C118	118,8 мкМ
C119	67,6 мкМ
C120	62,6 мкМ
C121	106,8 мкМ
C122	35,2 мкМ
C123	121,5 мкМ
C124	36,5 мкМ
C125	47,2 мкМ
C126	>200
C127	5,7 мкМ
C128	155,6 мкМ
C129	>200
C130	>200
C131	193,1 мкМ
C132	6,0 мкМ
C133	0,743 мкМ
C134	171,3 мкМ
C135	191,5 мкМ
C136	3,2 мкМ
C137	9,9 мкМ
C138	92,9 мкМ
C139	162,8 мкМ
C140	76,0 мкМ
C141	9,6 мкМ
C142	>200
C143	3,7 мкМ
C144	140,2 мкМ
C145	>200
C146	>200
C147	>200
C148	58,7 мкМ
C149	>200

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C150	>200
C151	130,7 мкМ
C152	2,9 мкМ
C153	>200
C154	76,1 мкМ
C155	86,4 мкМ
C156	6,1 мкМ
C157	3,1 мкМ
C158	100,4 мкМ
C159	75,3 мкМ
C160	4,3 мкМ
C161	>200
C162	8,3 мкМ
C163	62,8 мкМ
C164	142,6 мкМ
C165	5,5 мкМ
C166	13,9 мкМ
C167	38,6 мкМ
C168	>200
C169	>200
C170	52,5 мкМ
C171	>200
C172	>200
C173	44,0 мкМ
C174	57,9 мкМ
C175	38,3 мкМ
C176	69,7 мкМ
C177	100,0 мкМ
C178	3,5 мкМ
C179	3,1 мкМ
C180	6,1 мкМ
C181	3,3 мкМ
C182	106,1 мкМ

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C183	16,2 мкМ
C184	81,7 мкМ
C185	28,2 мкМ
C186	30,8 мкМ
C187	81,9 мкМ
C188	46,6 мкМ
C189	3,3 мкМ
C190	37,1 мкМ
C191	91,9 мкМ
C192	27,7 мкМ
C193	3,8 мкМ
C194	>200
C195	>200
C196	26,3 мкМ
C197	155,0 мкМ
C198	3,3 мкМ
C199	92,8 мкМ
C200	1,2 мкМ
C201	2,7 мкМ
C202	7,3 мкМ
C203	1,5 мкМ
C204	1,8 мкМ
C205	183,8 мкМ
C206	76,3 мкМ
C207	106,0 мкМ
C208	>200
C209	88,0 мкМ
C210	>200
C211	57,8 мкМ
C212	5,3 мкМ
C213	18,9 мкМ
C214	4,6 мкМ
C215	>200

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C216	>200
C217	>200
C218	>200
C219	>200
C220	>200
C221	>200
C222	13,8 мкМ
C223	22,6 мкМ
C224	7,8 мкМ
C225	7,0 мкМ
C226	169,2 мкМ
C227	>200
C228	25,8 мкМ
C229	4,6 мкМ
C230	13,4 мкМ
C231	204,1 мкМ
C232	>200
C233	>200
C234	124,4 мкМ
C235	8,9 мкМ
C236	185,1 мкМ
C237	8,6 мкМ
C238	1,6 мкМ
C239	Действует
C240	>200
C241	85,7 мкМ
C242	33,9 мкМ
C243	>200
C244	97,6 мкМ
C245	>200
C246	52,1 мкМ
C247	182,7 мкМ
C248	>200

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C249	>200
C250	11,7 мкМ
C251	58,2 мкМ
C252	0,973 мкМ
C253	1,8 мкМ
C254	>200
C255	>200
C256	>200
C257	>200
C258	42,9 мкМ
C259	4,4 мкМ
C260	>200
C261	192,6 мкМ
C262	3,2 мкМ
C263	1,0 мкМ
C264	12,7 мкМ
C265	10,4 мкМ
C266	0,796 мкМ
C267	7,5 мкМ
C268	0,549 мкМ
C269	2,2 мкМ
C270	105,8 мкМ
C271	>200
C272	16,4 мкМ
C273	>200
C274	>200
C275	1,5 мкМ
C276	3,5 мкМ
C277	33,4 мкМ
C278	3,5 мкМ
C279	>200
C280	>200
C281	>200

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C282	1,0 мкМ
C283	>200
C284	201,6 мкМ
C285	27,1 мкМ
C286	15,2 мкМ
C287	>200
C288	119,1 мкМ
C289	86,0 мкМ
C290	93,2 мкМ

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C291	2,5 мкМ
C292	90,5 мкМ
C293	8,7 мкМ
C294	177,3 мкМ
C295	5,1 мкМ
C296	115,5 мкМ
C297	217,1 мкМ
C298	217,9 мкМ

[002237] Результаты анализа ингибирования протеазы SARS-CoV-2 представлены в таблице Е ниже.

**ТАБЛИЦА Е**

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C1	>200
C2	71,0 мкМ
C3	>200
C4	>200
C5	>200
C6	>200
C7	>200
C8	>200
C9	>200
C10	>200
C11	>200
C12	>200
C13	>200
C14	>200
C15	>200
C16	37,8 мкМ
C17	2,7 мкМ
C18	49,25 мкМ
C19	94,3 мкМ
C20	>200

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C21	>200
C22	3,8 мкМ
C23	>200
C24	>200
C25	11,1 мкМ
C26	>200
C27	>200
C28	>200
C29	>200
C30	42,3 мкМ
C31	>200
C32	0,023
C33	>200
C34	0,1 мкМ
C35	18,9 мкМ
C36	2,5 мкМ
C37	0,1373 0,2621
C38	0,016 мкМ
C39	0,153 мкМ
C40	0,1735 0,2214



Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C41	0,308 мкМ
C42	0,356 мкМ
C43	0,056 мкМ
C44	0,331 мкМ
C45	0,304 мкМ
C46	1,382 мкМ
C47	0,073 мкМ
C48	0,241 мкМ
C49	0,266 мкМ
C50	0,119 мкМ
C51	0,115 мкМ
C52	0,5 мкМ
C53	0,04 мкМ
C54	0,1 мкМ
C55	0,3 мкМ
C56	0,6 мкМ
C57	0,8 мкМ
C58	0,1 мкМ
C59	0,1 мкМ
C60	0,6 мкМ
C61	0,0 мкМ
C62	4,6 мкМ
C63	1,6 мкМ
C64	0,1 мкМ
C65	26,9 мкМ
C66	0,1 мкМ
C67	0,3 мкМ
C68	2,1 мкМ
C69	26,8 мкМ
C70	0,1 мкМ
C71	1,6 мкМ
C72	0,01 мкМ
C73	0,60 мкМ

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C74	0,14 мкМ
C75	0,0012
C76	0,38 мкМ
C77	0,6 мкМ
C78	0,5 мкМ
C79	3,8 мкМ
C80	0,9 мкМ
C81	0,2 мкМ
C82	4,4 мкМ
C83	1,3 мкМ
C84	9,2 мкМ
C85	17,8 мкМ
C86	0,9 мкМ
C87	0,7 мкМ
C88	1,3 мкМ
C89	0,3 мкМ
C90	0,1 мкМ
C91	>20
C92	0,2 мкМ
C93	>20
C94	2,6 мкМ
C95	7,0 мкМ
C96	0,0 мкМ
C97	0,1 мкМ
C98	2,2 мкМ
C99	2,8 мкМ
C100	1,0 мкМ
C101	>20
C102	0,118 мкМ
C103	0,736 мкМ
C104	0,006 мкМ
C105	0,0006
C106	0,0001

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C107	6,792 мкМ
C108	0,0012
C109	0,002
C110	0,0014
C111	0,4911
C112	0,1850
C113	0,1333
C114	0,0111
C115	0,0157
C116	4,8437
C117	0,0553
C118	0,8685
C119	0,7962
C120	1,0555
C121	0,1775
C122	0,4559
C123	0,2945
C124	0,3245
C125	0,0201
C126	1,1927
C127	0,0036
C128	0,8984
C129	>20
C130	>20
C131	15,81
C132	0,060
C133	0,0000855
C134	0,767
C135	1,8901
C136	0,00045
C137	0,0436
C138	0,2454
C139	3,1425

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C140	0,4049
C141	0,0308
C142	0,0351
C143	0,0036
C144	2,0192
C145	4,3001
C146	>20
C147	2,998
C148	0,9733
C149	3,965
C150	>20
C151	3,669
C152	0,0118
C153	>20
C154	1,480
C155	1,5618
C156	0,0528
C157	0,0001
C158	2,6117
C159	3,4899
C160	0,0247
C161	2,9937
C162	0,0922
C163	1,8127
C164	0,1440
C165	0,1057
C166	0,014
C167	2,0544
C168	5,441
C169	5,9886
C170	1,8397
C171	10,9692
C172	1,6704

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C173	1,4331
C174	0,0082
C175	0,3862
C176	1,5674
C177	4,3893
C178	0,0710
C179	0,000015
C180	0,0566
C181	0,000076
C182	2,4676
C183	0,2490
C184	2,3188
C185	0,1426
C186	1,2417
C187	0,1086
C188	1,8928
C189	0,3398
C190	0,0445
C191	0,3052
C192	0,6169
C193	0,0007
C194	0,4850
C195	2,0137
C196	0,1082
C197	0,6200
C198	0,0047
C199	0,1961
C200	0,00065
C201	0,0044
C202	0,6444
C203	0,0105
C204	0,224 мкМ
C205	2,559 мкМ

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C206	5,109 мкМ
C207	0,315 мкМ
C208	1,046 мкМ
C209	1,875 мкМ
C210	2,647 мкМ
C211	0,339 мкМ
C212	0,194 мкМ
C213	0,257 мкМ
C214	0,011 мкМ
C215	20 000 мкМ
C216	3,102 мкМ
C217	3,991 мкМ
C218	1,847 мкМ
C219	20 000 мкМ
C220	1,832 мкМ
C221	20 000 мкМ
C222	0,235 мкМ
C223	0,781 мкМ
C224	0,183 мкМ
C225	1,01 мкМ
C226	0,057 мкМ
C227	0,059 мкМ
C228	0,12 мкМ
C229	0,0008 мкМ
C230	0,07 мкМ
C231	1,8 мкМ
C232	15,1 мкМ
C233	0,020 мкМ
C234	0,0008 мкМ
C235	0,071 мкМ
C236	0,271 мкМ
C237	0,003 мкМ
C238	0,0001 мкМ

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C239	>20
C240	0,23 мкМ
C241	2,35 мкМ
C242	0,074 мкМ
C243	>20
C244	1,73 мкМ
C245	1,98 мкМ
C246	0,52 мкМ
C247	0,08 мкМ
C248	6,93 мкМ
C249	>20
C250	0,01 мкМ
C251	0,000008 мкМ
C252	0,00010 мкМ
C253	0,000030 мкМ
C254	4,27 мкМ
C255	0,07 мкМ
C256	0,32 мкМ
C257	>20
C258	0,09 мкМ
C259	0,05 мкМ
C260	1,14 мкМ
C261	16,97 мкМ
C262	0,02 мкМ
C263	0,02 мкМ
C264	0,68 мкМ
C265	0,84 мкМ
C266	0,02 мкМ
C267	0,10 мкМ
C268	0,02 мкМ
C269	0,07 мкМ
C270	4,41 мкМ
C271	2,00 мкМ

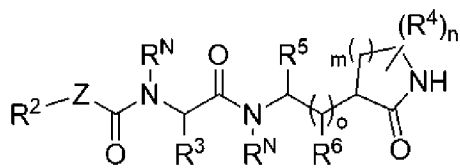
Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
C272	0,32 мкМ
C273	5,35 мкМ
C274	12,02 мкМ
C275	0,02 мкМ
C276	0,06 мкМ
C277	0,71 мкМ
C278	0,02 мкМ
C279	6,59 мкМ
C280	>20
C281	2,48 мкМ
C282	0,04 мкМ
C283	>20
C284	1,57 мкМ
C285	0,08 мкМ
C286	0,07 мкМ
C287	>20
C288	2,23 мкМ
C289	0,37 мкМ
C290	0,508 мкМ

[002238] Все ссылки, представленные в данном документе, включены в него в полном объеме посредством ссылки. Используемые в данном документе все сокращения, символы и условные обозначения соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

[002239] Следует понимать, что хотя раскрытие было описано в связи с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема раскрытия, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически



приемлемая соль:

(I) где Z представляет собой O, NR<sup>1</sup> или

связь; каждый R<sup>N</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>5-8</sub>карбоцикл, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арилом или 5-8-членный N-гетероцикл, причем атом азота в кольце необязательно замещен COO-C<sub>1-6</sub>алкилом; R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-8</sub>карбоцикл, 4-10-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>0-6</sub>алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, причем C<sub>1-6</sub>алкилен необязательно замещен 1-3 R<sup>7</sup>, и карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арила, O-C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арила и CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила; R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-8</sub>карбоцикл, C<sub>0-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный 1-2 галогенами, или боковую цепь аминокислоты; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген, OH, CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>алкилоксиалкил, оксо (=O), NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, COOR<sup>A</sup>, C<sub>0-4</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>0-4</sub>алкилен-(5-12 членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или C<sub>0-4</sub>алкилен-(4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила, или два R<sup>4</sup> с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро- или конденсированного 3-12-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранных из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкилен-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила; R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен-OH, C<sub>1-6</sub>алкилен-OH, замещенный PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилен-OH, замещенный SO<sub>3</sub>H, -[C(O)]<sub>1-2</sub>-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), -[C(O)]<sub>1-2</sub>-NR<sup>N</sup>R<sup>N</sup>, C(O)-Y-N или -[C(O)]<sub>1-2</sub>-NR<sup>N</sup>-Y-X-A, где A представляет собой H, C<sub>3-8</sub>карбоцикл, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-10</sub>арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно

замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила; Y представляет собой связь,  $C_{1-6}$ алкилен,  $C_{1-6}$ алкилен- $OC_{1-6}$ алкилен или  $C_{1-6}$ алкенилен, где  $C_{1-6}$ алкилен и  $C_{1-6}$ алкенилен необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH,  $NR^N R^N$  и  $C_{1-6}$ алкокси; X представляет собой связь,  $NR^N R^N$ ,  $C(O)$ ,  $SO_2$  или  $OC(O)$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкилен-OH,  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкилен-OH, замещенный  $SO_3H$ , CHO или  $C(O)$ -(4-8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); каждый  $R^7$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{3-5}$ карбоцикл или  $C_{0-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил и  $C_{6-10}$ арил необязательно замещен 1-2 галогенами, или два  $R^7$  с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро- или конденсированного  $C_{3-6}$ карбоциклического кольца; каждый  $R^A$  и  $R^B$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{0-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил,  $C_{0-6}$ алкилен-5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S; n равно 0-3; m равно 0-5; а также o равно 0-5.

2. Соединение или соль по п. 1, где каждый  $R^N$  представляет собой H.
3. Соединение или соль по п. 1 или 2, где Z представляет собой  $NR^1$ .
4. Соединение или соль по п. 3, где  $R^1$  представляет собой  $C_{5-8}$ карбоцикл, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом.
5. Соединение или соль по п. 4, где  $R^1$  представляет собой незамещенный  $C_{5-8}$ карбоцикл.
6. Соединение или соль по п. 5, где  $R^1$  представляет собой незамещенный  $C_{5-6}$ карбоцикл.
7. Соединение или соль по п. 3, где  $R^1$  представляет собой  $C_{5-8}$ карбоцикл, замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом.
8. Соединение или соль по п. 7, где  $R^1$  представляет собой  $C_{5-6}$ карбоцикл, замещенный  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арилом.
9. Соединение или соль по п. 7 или 8, где  $R^1$  представляет собой  $C_{5-6}$ карбоцикл, замещенный бензилом.
10. Соединение или соль по п. 3, где  $R^1$  представляет собой 5-8-членный N-гетероцикл, причем атом азота в кольце замещен  $COO-C_{1-6}$ алкилом.
11. Соединение или соль по п. 10, где  $R^1$  представляет собой 6-членный N-гетероцикл, причем атом азота в кольце замещен  $COO-C_{1-6}$ алкилом.
12. Соединение или соль по п. 10 или 11, где азот гетероциклического кольца замещен  $COO$ -*трет*-бутилом.
13. Соединение или соль по п. 1 или 2, где Z представляет собой O.
14. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.
15. Соединение или соль по п. 12, где  $R^2$  представляет собой метил.

16. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил.
17. Соединение или соль по п. 16, где  $R^2$  представляет собой бензил.
18. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-8}$ карбоциклил.
19. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S.
20. Соединение или соль по любому из пп. 16-19, где  $R^2$  замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $CO_2C_{1-6}$ алкила.
21. Соединение или его соль по любому из пп. 1-20, где  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.
22. Соединение или соль по п. 21, где  $R^3$  представляет собой.
23. Соединение или соль по любому из пп. 1-20, где  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-8}$ карбоциклил.
24. Соединение или соль по п. 23, где  $R^3$  представляет собой.
25. Соединение или соль по любому из пп. 1-20, где  $R^3$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкилен или  $C_{2-6}$ алкинил.
26. Соединение или соль по любому из пп. 1-20, где  $R^3$  представляет собой  $C_{0-6}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил.
27. Соединение или соль по любому из пп. 1-20, где  $R^3$  представляет собой боковую цепь аминокислоты.
28. Соединение или соль по п. 27, где  $R^3$  представляет собой метил, изопропил, изобутил, втор-бутил,  $CH_2CH_2SCH_3$ ,  $CH_2$ -индолил, бензил,  $CH_2OH$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2SH$ ,  $CH_2$ -(4-ОН-фенил),  $CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$  или имидазолил.
29. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-28, где n равно 0.
30. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-28, где n равно 1, 2 или 3.
31. Соединение или соль по п. 30, где n равно 1 или 2.
32. Соединение или соль по п. 30 или 31, где каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, оксо (=O),  $C_{0-4}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил,  $C_{0-4}$ алкилен-(5-12-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), или  $C_{0-4}$ алкилен-(4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S); и арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO-C_{1-6}$ алкила.
33. Соединение или соль по п. 30 или 31, где по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой галоген, OH, CN,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ алкилоксиалкил,  $NR^A SO_2 R^B$ ,  $SO_2 NR^A R^B$  или  $COOR^A$ .
34. Соединение или соль по п. 31, где n равно 2, и два  $R^4$  с углеродом или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро или



конденсированного 5-12-членного карбоцикла или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила.

35. Соединение или соль по п. 34, где два R<sup>4</sup> с углеродом, к которому они присоединены, объединяются с образованием спиро 5-12-членного карбоцикла или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила.

36. Соединение или соль по п. 34, где два R<sup>4</sup> с атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием конденсированного 5-12-членного карбоцикла или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, которое необязательно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила.

37. Соединение или соль по любому из пп. 1-36, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен-ОН, C<sub>1-6</sub>алкилен-ОН, замещенный PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкилен-ОН, замещенный SO<sub>3</sub>H, C(O)-(4-8-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S), CONR<sup>N</sup>R<sup>N</sup>, C(O)-C(O)N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, CHO или C(O)-C(O)NR<sup>N</sup>-Y-X-A, где A представляет собой C<sub>3-8</sub>карбоцикл, 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-10</sub>арил или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными независимо из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и COO-C<sub>1-6</sub>алкила.

38. Соединение или соль по любому из пп. 1-37, где Y представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, NR<sup>N</sup>R<sup>N</sup> и C<sub>1-6</sub>алкокси.

39. Соединение или соль по любому из пп. 1-38, где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-8</sub>карбоцикл, 4-10-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил, 5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-6</sub>алкилен-5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где C<sub>1-6</sub>алкилен замещен 1-3 R<sup>7</sup>.

40. Соединение или соль по п. 39, где C<sub>1-6</sub>алкилен замещен 1 R<sup>7</sup>.

41. Соединение или соль по п. 39, где C<sub>1-6</sub>алкилен замещен 2 R<sup>7</sup>.

42. Соединение или соль по п. 39, где C<sub>1-6</sub>алкилен замещен 3 R<sup>7</sup>.

43. Соединение или соль по любому из пп. 39-42, где по меньшей мере один R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>0-6</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный 1-2 галогенами.

44. Соединение или соль по п. 43, где по меньшей мере один R<sup>7</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 галогенами.

45. Соединение или соль по п. 43 или 44, где по меньшей мере один R<sup>7</sup> представляет

собой фенил, необязательно замещенный 1 галогеном.

46. Соединение или соль по любому из пп. 1-39, 41 и 42, где два  $R^7$  с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием спиро- или конденсированного  $C_{3-6}$ карбоциклического кольца.

47. Соединение или соль по п. 46, где два  $R^7$  с углеродом, к которому они присоединены, объединяются с образованием спиро- $C_{3-6}$ карбоциклического кольца.

48. Соединение или соль по п. 46, где два  $R^7$  с атомами углерода, к которым они присоединены, объединяются с образованием конденсированного  $C_{3-6}$ карбоциклического кольца.

49. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-48, где  $o$  равно 0.

50. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-48, где  $o$  равно 1-5.

51. Соединение или соль по п. 50, где  $o$  равно 1 или 2.

52. Соединение или соль по п. 50 или 51, где каждый  $R^6$  представляет собой H.

53. Соединение или соль по п. 50 или 51, где по меньшей мере один  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-ОН,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $SO_3H$ ,  $CHO$  или  $C(O)$ -(4-8-членным гетероциклом, имеющим 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S).

54. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-53, где  $m$  равно 0.

55. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-53, где  $m$  равно 1.

56. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-53, где  $m$  равно 2.

57. Соединение или соль по любому из пп. 1-56, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен-ОН,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $PO(OCH_2CH_2)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкилен-ОН, замещенный  $SO_3H$ ,  $CHO$ ,  $C(O)$ -(4-8-членным гетероциклом, имеющим 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S) или  $CONR^NR^N$ .

58. Соединение или соль по любому из пп. 1-56, где  $R^5$  представляет собой  $C(O)$ - $C(O)NR^N$ -Y-X-A.

59. Соединение или соль по п. 58, где Y представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен.

60. Соединение или соль по п. 58 или 59, где X представляет собой связь.

61. Соединение или соль по п. 58 или 59, где X представляет собой  $NR^NR^N$ ,  $C(O)$ ,  $SO_2$  или  $OC(O)$ .

62. Соединение или соль по любому из пп. 58-61, где A представляет собой  $C_{5-8}$ карбоциклил или  $C_{6-10}$ арил и необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO$ - $C_{1-6}$ алкила.

63. Соединение или соль по любому из пп. 58-61, где A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5-8-членный гетероарил, имеющий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенные 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $COO$ - $C_{1-6}$ алкила.

64. Соединение или соль по п. 63, где A содержит пиридил.

65. Соединение, указанное в таблице A, или его фармацевтически приемлемая соль.

66. Соединение, указанное в таблице В, или его фармацевтически приемлемая соль.
67. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп. 1-66, и фармацевтически приемлемый эксципиент.
68. Способ лечения или профилактики вирусной инфекции у хозяина, включающий введение хозяину терапевтического количества соединения или соли по любому из пп. 1-66.
69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию, калицивирусную инфекцию или пикорнавирусную инфекцию.
70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой калицивирусную инфекцию.
71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что калицивирусная инфекция представляет собой норовирусную инфекцию.
72. Способ по п. 69, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.
73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что коронавирусная инфекция представляет собой тяжелый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS) или коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19).
74. Способ по п. 69, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой пикорнавирусную инфекцию.
75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию.
76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что риновирусная инфекция представляет собой инфекцию риновируса А, риновируса В или риновируса С.
77. Способ по п. 72, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой альфа-коронавирус.
78. Способ по п. 72, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой бета-коронавирус.

По доверенности