

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391547 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/554* (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
C07D 515/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.22

(54) НОВЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
СПИРОПИРОЛИДИНА

(31) 63/117,170; 63/142,663; 17/479,244;
17/479,530

(72) Изобретатель:

(32) 2020.11.23; 2021.01.28; 2021.09.20;
2021.09.20

Ван Гоцянь, Шэнь Жуйчао, Хэ Юн,
Ма Цзюнь, Син Сюечао, Цао Хуэй,
Гао Сюйжи, Пэн Сяовэнь, Лун Цзянь,
Ли Вэй, Чжан Цзяцзюнь, Пэйнэрис
Джозеф Д., Кентон Нэтэниэл Томас,
Барлетт Сэмьюэл, Ор Ят Сан (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/060247

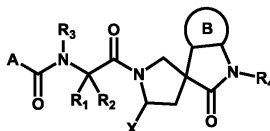
(87) WO 2022/109363 2022.05.27

(71) Заявитель:
ЭНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыты соединения формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемые соли



ингибирующие репликативную активность коронавируса. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль, и к способам лечения или предупреждения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающим в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

A1

202391547

202391547

A1

НОВЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРОПИРРОЛИДИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к соединениям и способам ингибирования репликативной активности коронавирусов путем направленного воздействия на 3С-подобную протеазу (иногда также называемую “3СLpro”, “основной протеазой” или “Mpro”) терапевтически эффективным количеством ингибитора 3С-подобной протеазы. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор 3С-подобной протеазы коронавируса, для применения у млекопитающего путем введения эффективных количеств такого ингибитора 3С-подобной протеазы коронавируса.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Коронавирусы представляют собой семейство оболочечных одноцепочечных РНК-вирусов (англ. RNA, ribonucleic acid – рибонуклеиновая кислота) с положительной цепью, причисляемое к отряду Nidovirales. Семейство коронавирусов включает патогенные микроорганизмы, поражающие многие виды животных, в том числе людей, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, птиц, кошек и обезьян, и известно уже более 60 лет. Например, в 1949 г. сообщалось о выделении прототипного штамма JHM мышинового коронавируса. Коронавирусы встречаются достаточно часто и обычно вызывают у людей слабо- или умеренно выраженные заболевания верхних дыхательных путей; свое название коронавирусы получили из-за короновидных шипов на поверхности оболочки. Существует четыре основные подгруппы, известные как альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы, причем первые коронавирусы были идентифицированы в середине 1960-х годов. Известно, что коронавирусы, поражающие людей, включают альфа-коронавирусы 229E и NL63; и бета-коронавирусы OC43, HKU1, SARS-CoV (коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, или SARS) и MERS-CoV (коронавирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром, или MERS). Люди, как правило, заражаются коронавирусами человека 229E, NL63, OC43 и HKU1, причем симптомы в большинстве случаев включают кратковременные слабо- или умеренно выраженные заболевания верхних дыхательных путей, такие как насморк, кашель, боль в горле и жар. Иногда коронавирусы человека вызывают заболевания нижних дыхательных путей, такие как пневмония, но это чаще встречается у людей с сердечно-легочными заболеваниями или ослабленной иммунной системой либо у людей пожилого возраста. Распространение обычных коронавирусов человека до конца не изучено.

Однако вполне вероятно, что коронавирусы человека передаются от инфицированного человека другим по воздуху при кашле и чихании, а также при тесном личном контакте, таком как прикосновение или рукопожатие. Эти вирусы также могут распространяться путем прикосновения к зараженным объектам или поверхностям и последующего касания рта, носа или глаз.

Коронавирусы представляют собой оболочечные, одноцепочечные РНК-вирусы положительной направленности. Геномная РНК вирусов CoV имеет 5'-кэп структуру и 3'-поли-А хвост и содержит по меньшей мере 6 открытых рамок считывания (англ. ORF). Первая ORF (ORF 1a/b) напрямую транслирует два полипротеина: pp1a и pp1ab. Полипротеины pp1a и pp1ab расщепляются 3С-подобной протеазой (3CLpro), также называемой основной протеазой (Mpro), с образованием 16 неструктурных белков. Эти неструктурные белки участвуют в образовании субгеномных РНК, кодирующих четыре структурных белка, а именно белки оболочки, мембранные белки, спайковые белки и нуклеокапсидные белки, наряду с другими аксессуарными белками. Таким образом, можно предположить, что 3С-подобная протеаза играет важную роль в жизненном цикле коронавирусов.

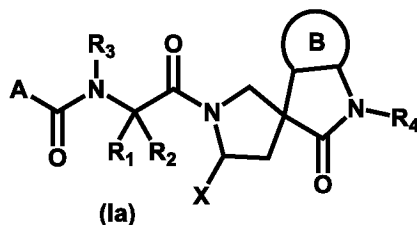
3CLpro является цистеиновой протеазой, участвующей в большинстве процессов расщепления полипротеина-предшественника. Активная 3CLpro представляет собой гомодимер, содержащий два промотера, и имеет диаду Cys-His, расположенную между доменами I и II. 3CLpro является консервативной в ряду коронавирусов, субстраты 3CLpro разных коронавирусов имеют несколько общих признаков. Поскольку человеческого гомолога 3CLpro не существует, она представляет собой идеальную мишень для противовирусной терапии. Хотя сообщалось о соединениях, ингибирующих активность 3CLpro, тем не менее эти соединения не были одобрены для лечения коронавируса (см. патентные документы WO 2004101742 A2, US 2005/0143320 A1, US 2006/0014821 A1, US 2009/0137818 A1, WO 2013/049382 A2, WO 2013/166319 A1, WO2018042343, WO2018023054, WO2005113580 и WO2006061714).

Учитывая столь высокую неудовлетворенную клиническую потребность, необходимы более эффективные способы лечения коронавирусных инфекций. В настоящем изобретении предложены соединения, ингибирующие жизненный цикл коронавирусов, а также способы получения и применения таких соединений. Предлагаемые соединения могут применяться для лечения или предупреждения коронавирусных инфекций и уменьшения частоты таких осложнений заболеваний, как функциональная недостаточность органов или смерть.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым противовирусным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, а также к способам лечения или предупреждения вирусной (в частности, коронавирусной) инфекции у субъекта, нуждающегося в таком лечении, с помощью указанных соединений. Соединения по настоящему изобретению ингибируют белок (белки), кодируемый коронавирусом, или влияют на жизненный цикл коронавируса, а также полезны в качестве противовирусных агентов. Кроме того, в настоящем изобретении предложены способы получения указанных соединений.

Согласно некоторым вариантам осуществления, в настоящем изобретении предложены соединения, представленные Формулой (Ia), и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства



где:

A выбран из:

- 1) $-R_{11}$;
- 2) $-OR_{12}$; и
- 3) $-NR_{13}R_{14}$;

B представляет собой возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил;

X выбран из:

- 1) $-CN$;
- 2) $-C(O)R_{15}$;
- 3) $-CH(OH)SO_3R_{16}$;
- 4) $-C(O)NR_{13}R_{14}$; и
- 5) $-C(O)C(O)NR_{13}R_{14}$;

каждый из R_1 , R_2 , R_3 независимо выбран из:

- 1) водорода;
- 2) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;

- 4) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
- 5) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 6) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 7) возможно замещенного арила;
- 5 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

в качестве альтернативы, R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное карбоциклическое кольцо или возможно замещенное 3–8-членное гетероциклическое кольцо.

R_4 представляет собой водород, возможно замещенный $-C_1-C_4$ алкил, возможно замещенный C_2-C_4 -алкенил или возможно замещенный $-C_3-C_6$ циклоалкил.

Каждый из R_{11} и R_{12} независимо выбран из:

- 1) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 15 2) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;
- 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
- 4) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 5) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 6) возможно замещенного арила;
- 20 7) возможно замещенного арилалкила;
- 8) возможно замещенного гетероарила; и
- 9) возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый из R_{13} и R_{14} независимо выбран из:

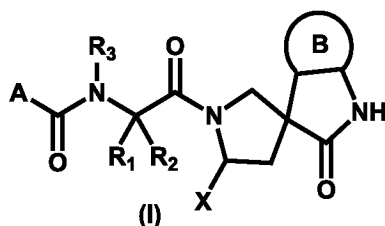
- 1) водорода;
- 25 2) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;
- 4) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
- 5) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 6) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 30 7) возможно замещенного арила;
- 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

в качестве альтернативы, R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное гетероциклическое кольцо;

5 R_{15} представляет собой водород, гидроксил или возможно замещенный $-C_1-C_8$ алкил; а

R_{16} представляет собой водород или Na^+ .

Согласно некоторым вариантам осуществления, в настоящем изобретении предложены соединения, представленные Формулой (I), и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства



где:

A выбран из:

- 15
- 1) $-R_{11}$;
 - 2) $-OR_{12}$; и
 - 3) $-NR_{13}R_{14}$;

B представляет собой возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил;

X выбран из:

- 20
- 1) $-CN$;
 - 2) $-C(O)R_{15}$;
 - 3) $-CH(OH)SO_3R_{16}$;
 - 4) $-C(O)NR_{13}R_{14}$; и
 - 5) $-C(O)C(O)NR_{13}R_{14}$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из:

- 25
- 1) водорода;
 - 2) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
 - 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;
 - 4) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
 - 5) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
 - 6) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 30

- 7) возможно замещенного арила;
- 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

5 в качестве альтернативы, R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное карбоциклическое кольцо или возможно замещенное 3–8-членное гетероциклическое кольцо.

Каждый из R_{11} и R_{12} независимо выбран из:

- 1) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 10 2) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;
- 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
- 4) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 5) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 6) возможно замещенного арила;
- 15 7) возможно замещенного арилалкила;
- 8) возможно замещенного гетероарила; и
- 9) возможно замещенный гетероарилалкила;

каждый из R_{13} и R_{14} независимо выбран из:

- 1) водорода;
- 20 2) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;
- 4) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
- 5) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 6) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 25 7) возможно замещенного арила;
- 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

30 в качестве альтернативы, R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное гетероциклическое кольцо;

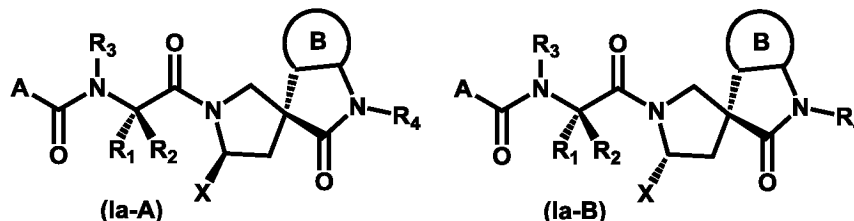
R_{15} представляет собой водород, гидроксил или возможно замещенный $-C_1-C_8$ алкил; а

R_{16} представляет собой водород или Na^+ .

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, предложено соединение Формулы (I) или Формулы (Ia), как описано выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

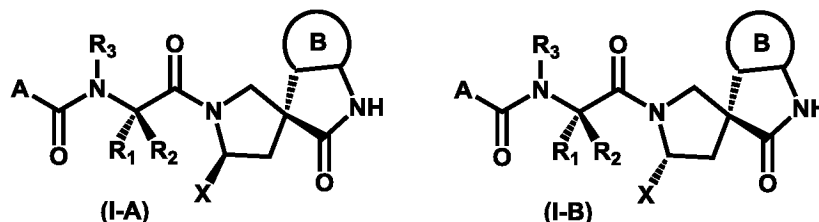
- 5 Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (Ia-A) или Формулой (Ia-B) или их фармацевтически приемлемыми солью, сложным эфиром или пролекарством:



где A, B, X, R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определены ранее.

- 10 Согласно предпочтительному варианту осуществления, соединение Формулы (Ia) имеет стереохимию, изображенную Формулой (Ia-A).

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (I) представлено Формулой (I-A) или Формулой (I-B) или их фармацевтически приемлемыми солью, сложным эфиром или пролекарством:



- 15 где A, B, X, R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определены ранее.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, соединение Формулы (I) имеет стереохимию, изображенную Формулой (I-A).

- 20 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), R₁ представляет собой водород или возможно замещенный –C₁-C₄ алкил; возможно замещенный –C₃-C₆ циклоалкил; возможно замещенный арил; возможно замещенный арилалкил; возможно замещенный гетероарилалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), R₁ представляет собой возможно замещенный –C₁-C₆ алкил; возможно замещенный –C₃-
25 C₆ циклоалкил; возможно замещенный C₃-C₆ циклоалкил–C₁-C₂-алкил-; возможно

замещенный арил; возможно замещенный арилалкил; возможно замещенный гетероарилалкил.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), R_2 представляет собой водород или возможно замещенный $-C_1-C_4$ алкил; возможно замещенный $-C_3-C_6$ циклоалкил; возможно замещенный арил; возможно замещенный арилалкил; возможно замещенный гетероарилалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), R_3 представляет собой водород или возможно замещенный $-C_1-C_4$ алкил; R_4 представляет собой водород или возможно замещенный $-C_1-C_4$ алкил.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), R_3 представляет собой водород, -Me, -Et, -Pr, -*i*-Pr, -аллил, -CF₃, -CD₃ или циклопропил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (Ia), R_4 представляет собой водород, -Me, -Et, -Pr, -*i*-Pr, -аллил, -CF₃ или циклопропил.

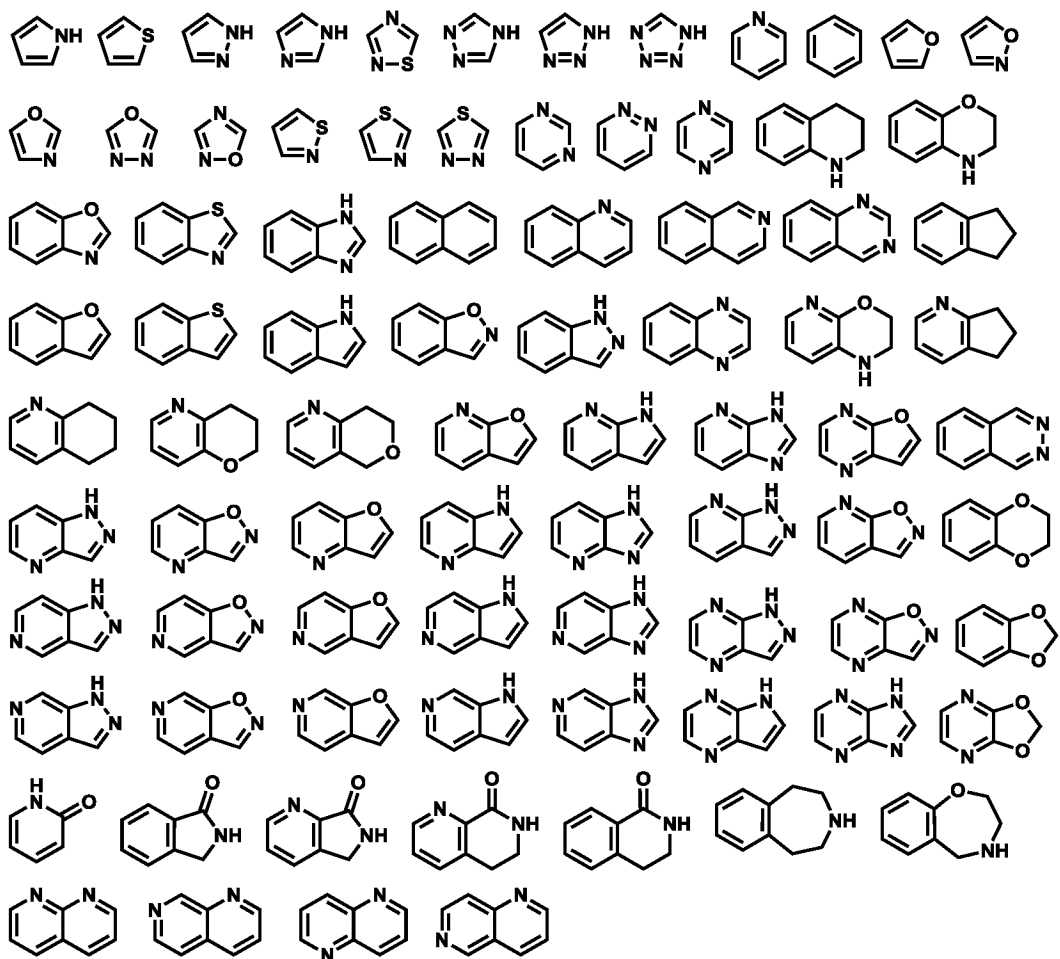
15 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), X представляет собой -CN.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), X представляет собой -C(O)H.

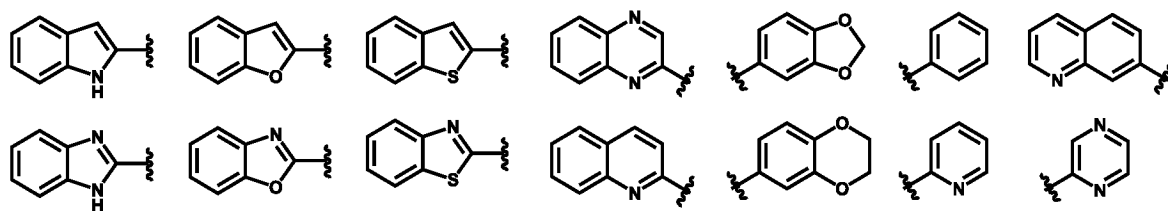
20 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), X представляет собой -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂Cl или -C(O)CH₂F.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), X представляет собой -C(O)C(O)NR₁₃R₁₄, где R₁₃ и R₁₄ определены ранее.

25 Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), A получен из одного из следующих соединений путем удаления атома водорода и возможно является замещенным:



Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:



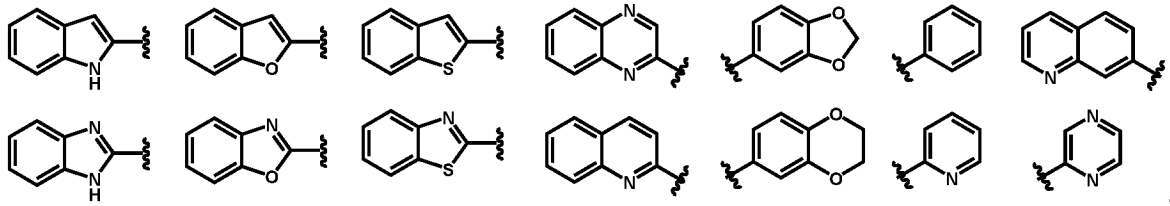
5

предпочтительно, заместители независимо выбраны из галогена, CN, NH₂, возможно замещенного -C₁-C₃ алкокси, возможно замещенного -C₁-C₃ алкила, возможно замещенного -C₃-C₆ циклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила. Предпочтительно, количество заместителей составляет от 0 до 3.

10

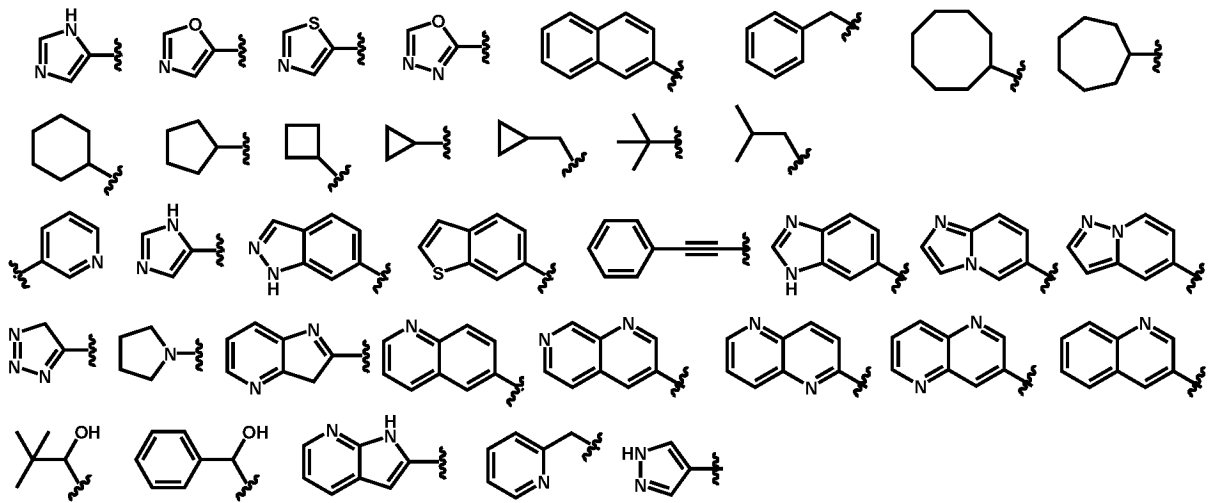
Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является

замещенным:



Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:

5

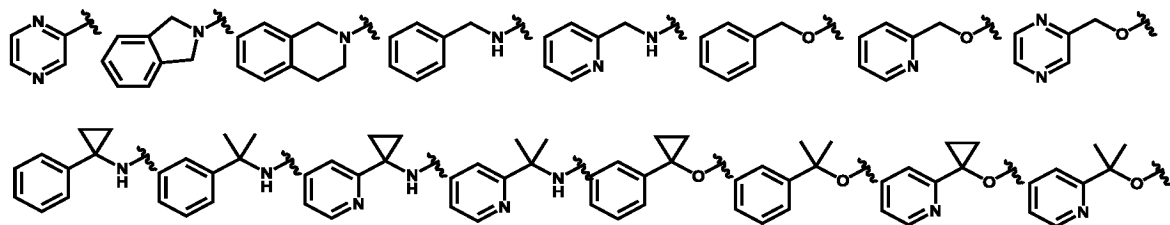


Предпочтительно заместители в А независимо выбраны из галогена, CN, NH₂, возможно замещенного -C₁-C₃ алкокси, возможно замещенного -C₁-C₃ алкила, возможно замещенного -C₃-C₆ циклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила. Предпочтительно, количество заместителей составляет от 0 до 3.

10

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), А выбран из следующих групп, при этом А возможно является замещенным:

15

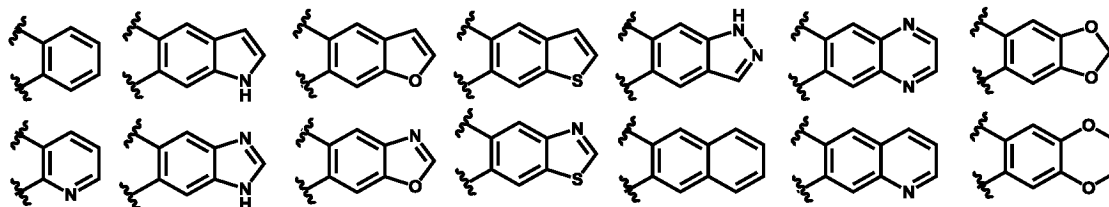


предпочтительно заместители независимо выбраны из галогена, CN, NH₂, возможно замещенного -C₁-C₃ алкокси, возможно замещенного -C₁-C₃ алкила, возможно замещенного -C₃-C₆ циклоалкила, возможно замещенного арила и возможно

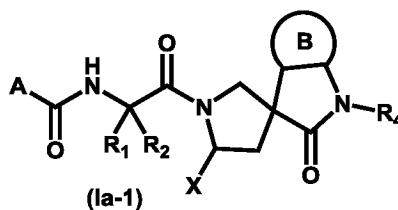
замещенного гетероарила. Предпочтительно, количество заместителей составляет от 0 до 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединений Формулы (I) или Формулы (Ia), В выбран из следующих групп, при этом В возможно является замещенным:

5



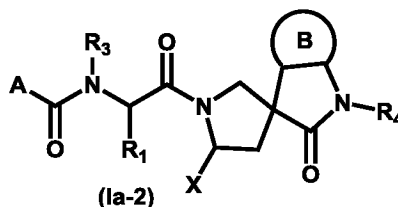
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (Ia-1):



10

где А, В, R₁, R₂, R₄ и X являются такими, как определены ранее.

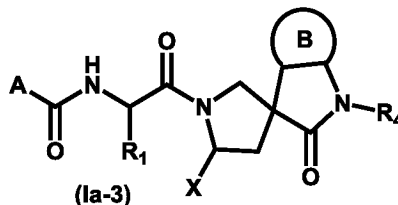
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (Ia-2):



где А, В, R₁, R₃, R₄ и X являются такими, как определены ранее.

15

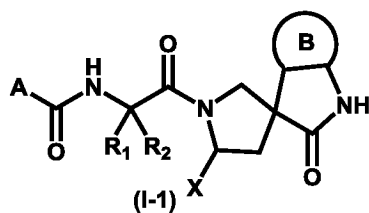
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (Ia-3):



где А, В, R₁, R₄ и X являются такими, как определены ранее.

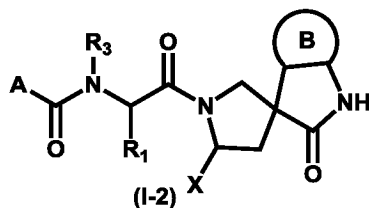
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено Формулой (I-1):

20



где A, B, R₁, R₂ и X являются такими, как определены ранее.

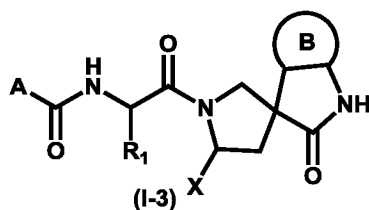
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено Формулой (I-2):



5

где A, B, R₁, R₃ и X являются такими, как определены ранее.

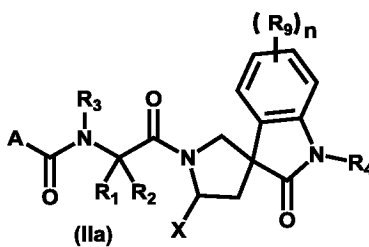
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено Формулой (I-3):



10

где A, B, R₁ и X являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (IIa):



где A, R₁, R₂, R₃, R₄ и X являются такими, как определены ранее,

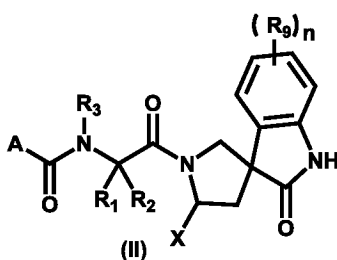
15

каждый R₉ независимо выбран из:

- 1) галогена;
- 2) -CN;
- 3) -OR₁₃;
- 4) -SR₁₃;

- 5) $-NR_{13}R_{14}$;
 6) $-OC(O)NR_{13}R_{14}$;
 7) возможно замещенного $-C_1-C_6$ алкила;
 8) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
 9) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
 10) возможно замещенного арила; и
 11) возможно замещенного гетероарила;
- а n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I)
 10 представлено Формулой (II):



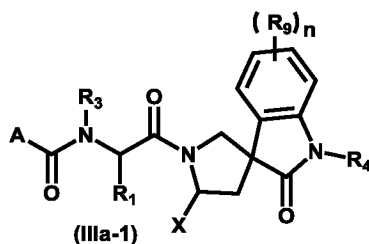
где A, R_1 , R_2 , R_3 и X являются такими, как определены ранее,

каждый R_9 независимо выбран из:

- 1) галогена;
 2) $-CN$;
 3) $-OR_{13}$;
 4) $-SR_{13}$;
 5) $-NR_{13}R_{14}$;
 6) $-OC(O)NR_{13}R_{14}$;
 7) возможно замещенного $-C_1-C_6$ алкила;
 8) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
 9) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
 10) возможно замещенного арила; и
 11) возможно замещенного гетероарила;
- а n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

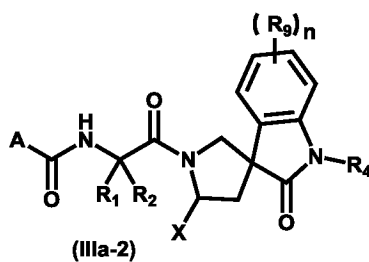
Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый R_9 независимо выбран из хлора, фтора, метокси и трифторметокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia)
 представлено Формулой (IIIa-1):



где A, R₁, R₃, R₄, R₉, n и X являются такими, как определены ранее.

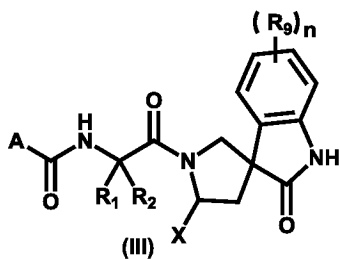
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (IIIa-2):



5

где A, R₁, R₂, R₄, R₉, n и X являются такими, как определены ранее.

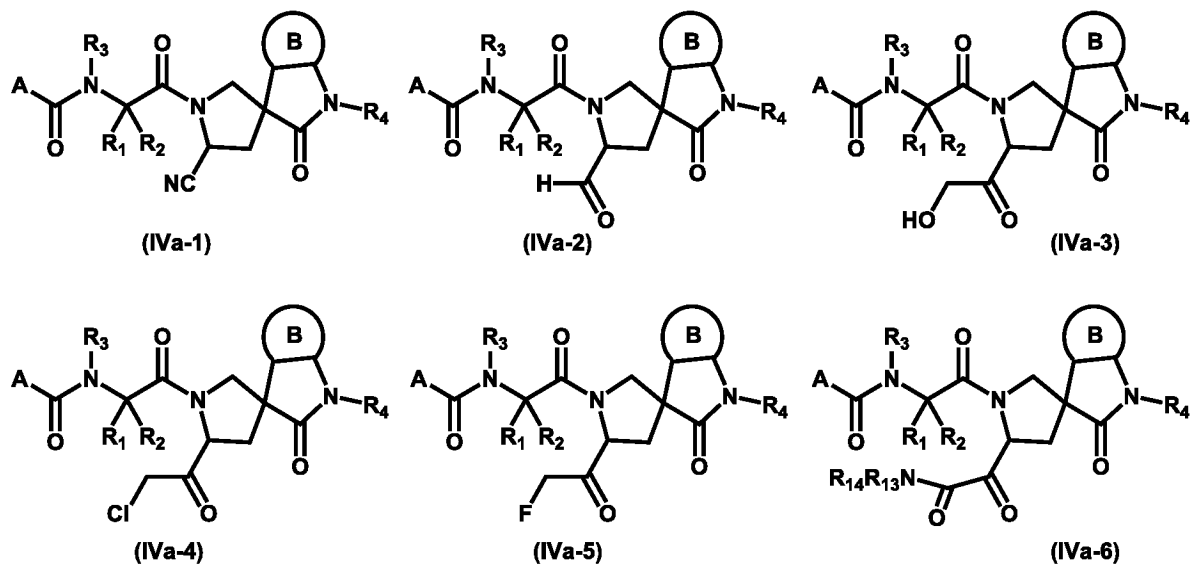
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено Формулой (III):



10

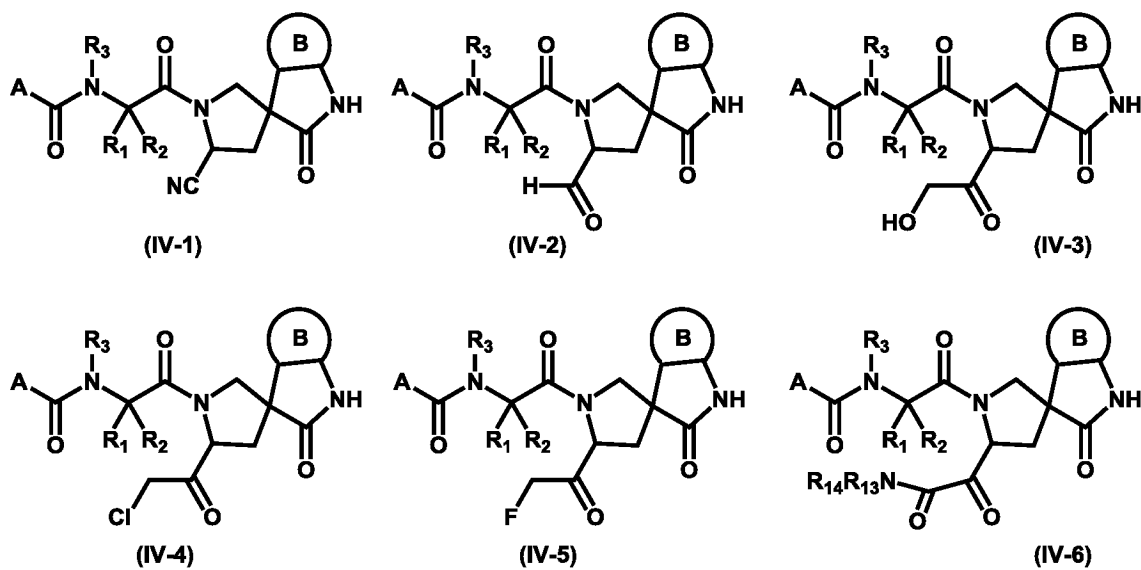
где A, R₁, R₂, R₉, n и X являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (IVa-1) – (IVa-6):



где A, B, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₃ и R₁₄ являются такими, как определены ранее.

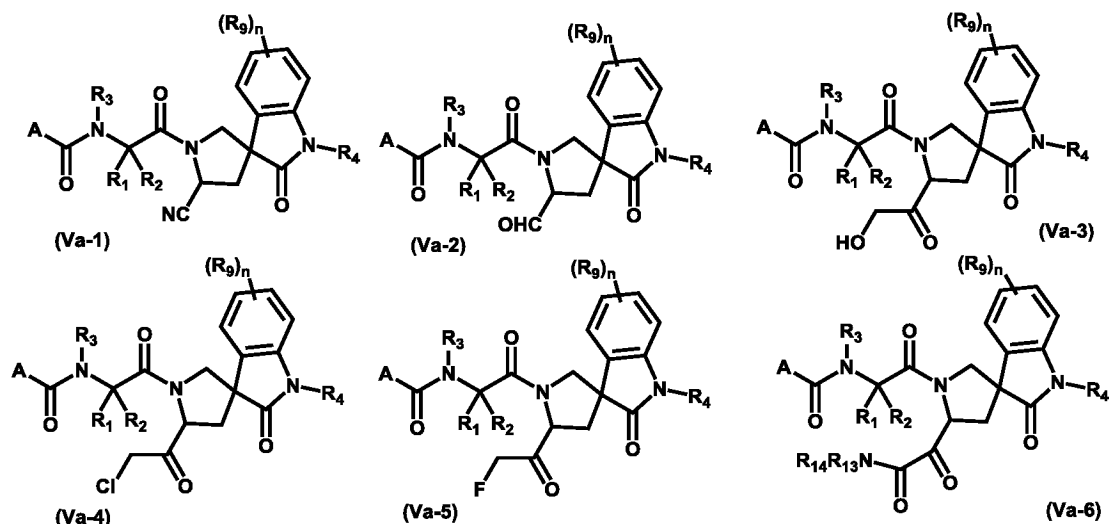
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (IV-1) – (IV-6):



5

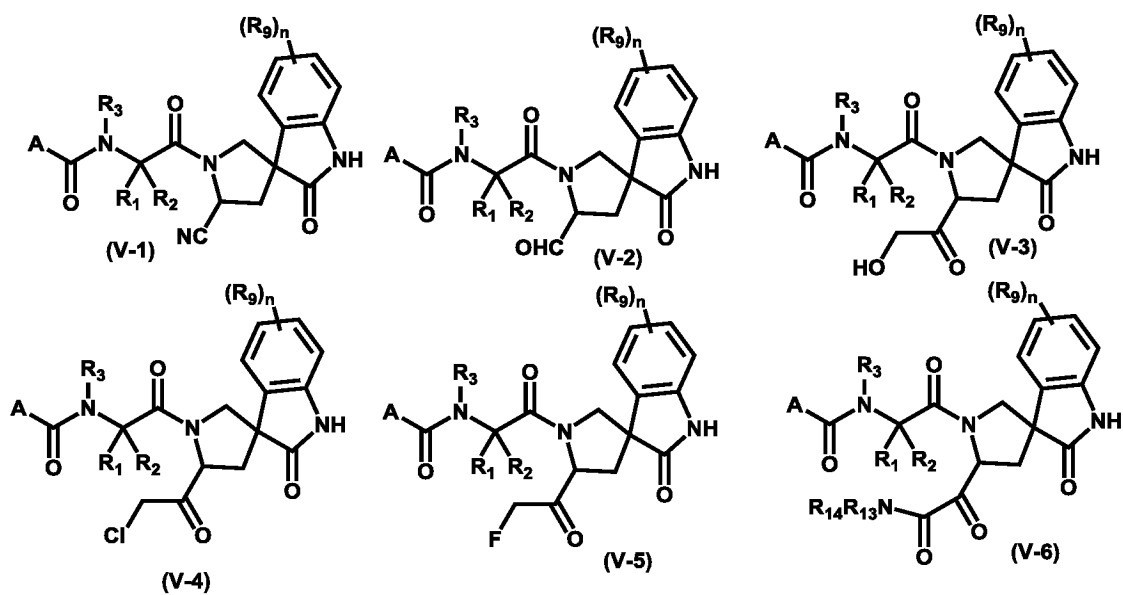
где A, B, R₁, R₂, R₃, R₁₃ и R₁₄ являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia), представлено одной из формул (Va-1) – (Va-6):



где A , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_9 , R_{13} , R_{14} и n являются такими, как определены ранее.

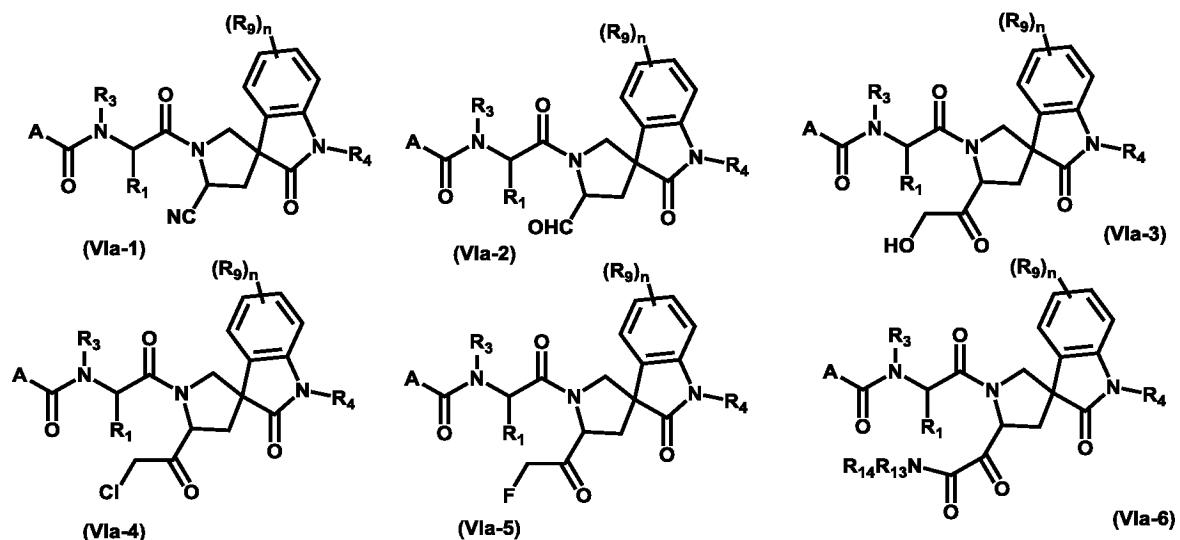
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (V-1) – (V-6):



5

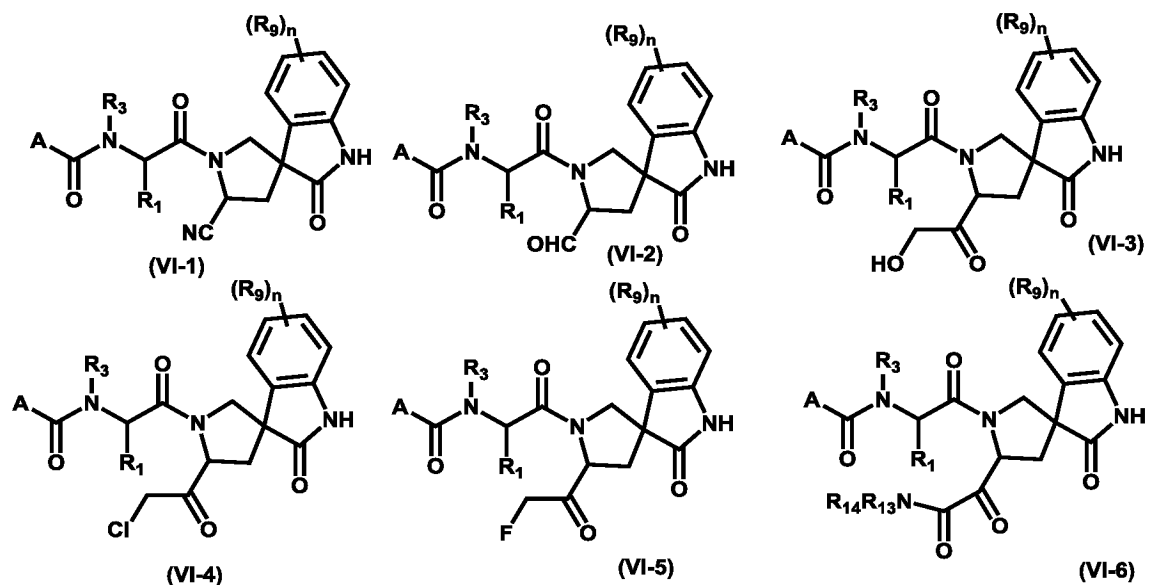
где A , R_1 , R_2 , R_3 , R_9 , R_{13} , R_{14} и n являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (VIa-1) – (VIa-6):



где A, R₁, R₃, R₄, R₉, R₁₃, R₁₄ и n являются такими, как определены ранее.

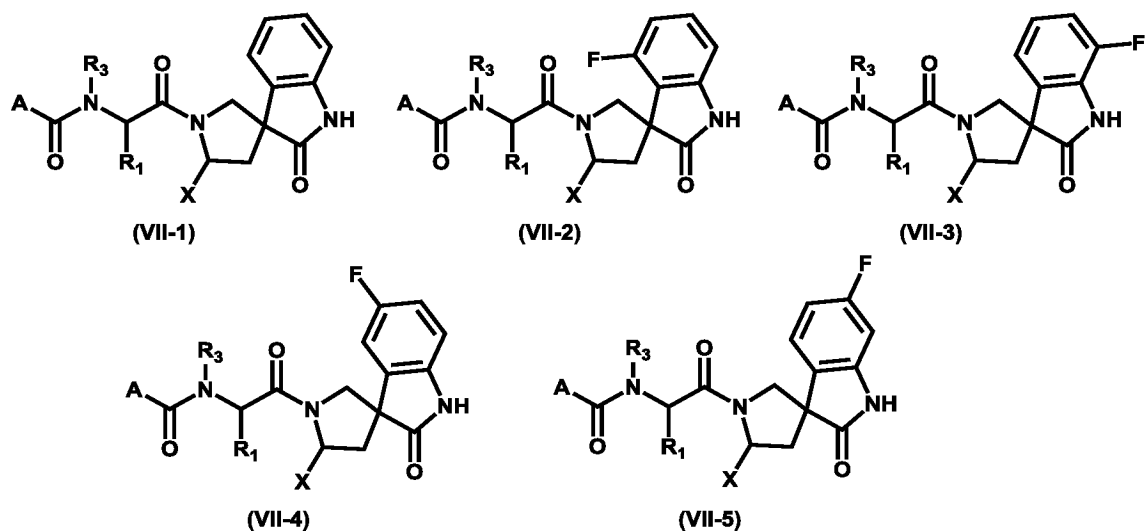
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VI-1) – (VI-6):



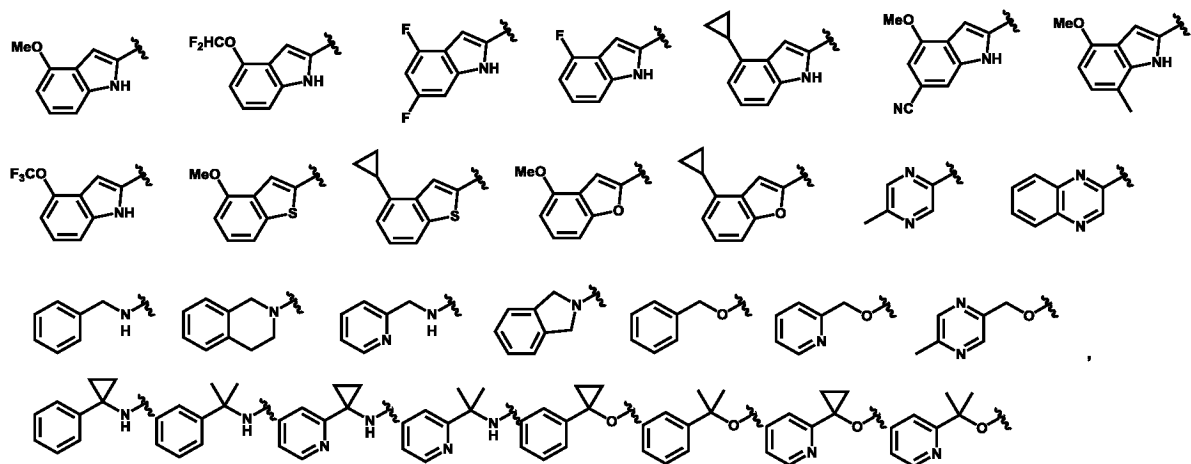
5

где A, R₁, R₃, R₉, R₁₃, R₁₄ и n являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VII-1) – (VII-5):



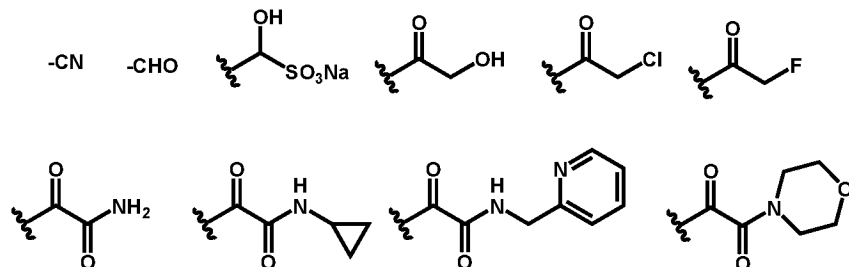
где A, R₁, R₃ и X являются такими, как определены ранее. Предпочтительно, A выбран из следующих фрагментов:



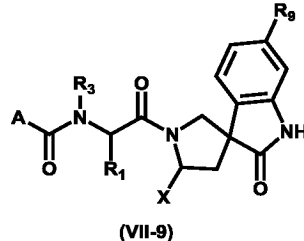
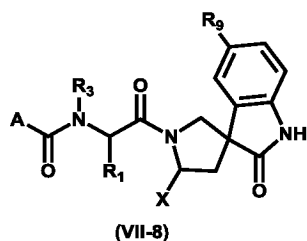
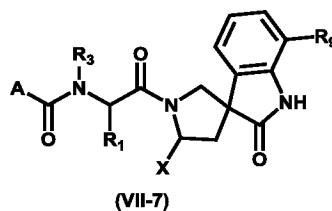
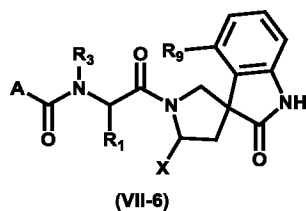
5 R₁ выбран из следующих фрагментов:



а X выбран из следующих фрагментов:

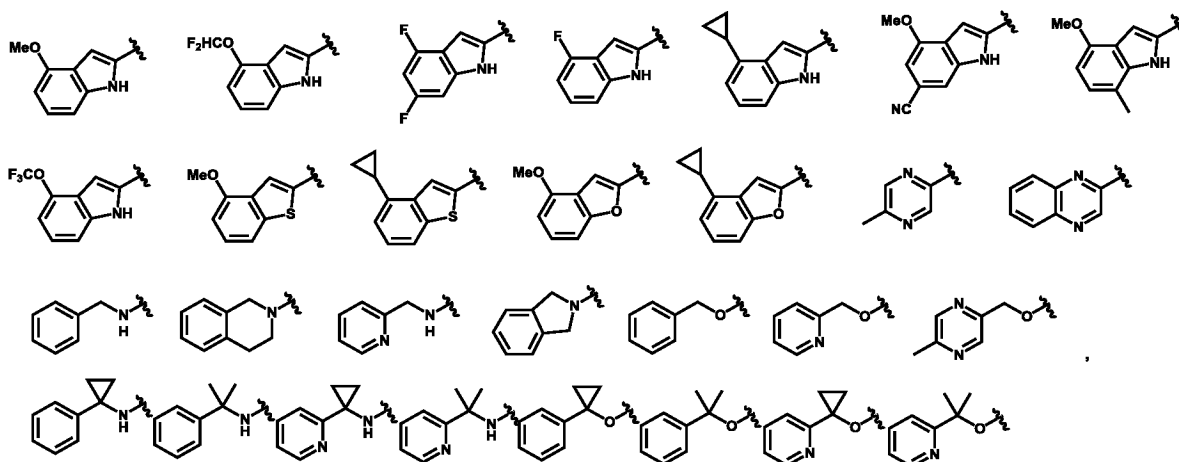


10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VII-6) – (VII-9):



где A, R₁, R₃, R₉ и X являются такими, как определены ранее.

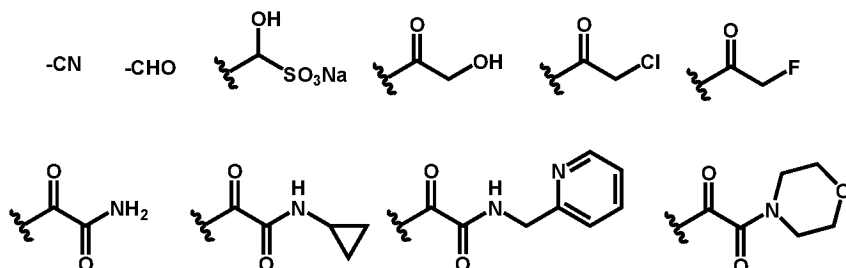
Предпочтительно, A выбран из следующих фрагментов:



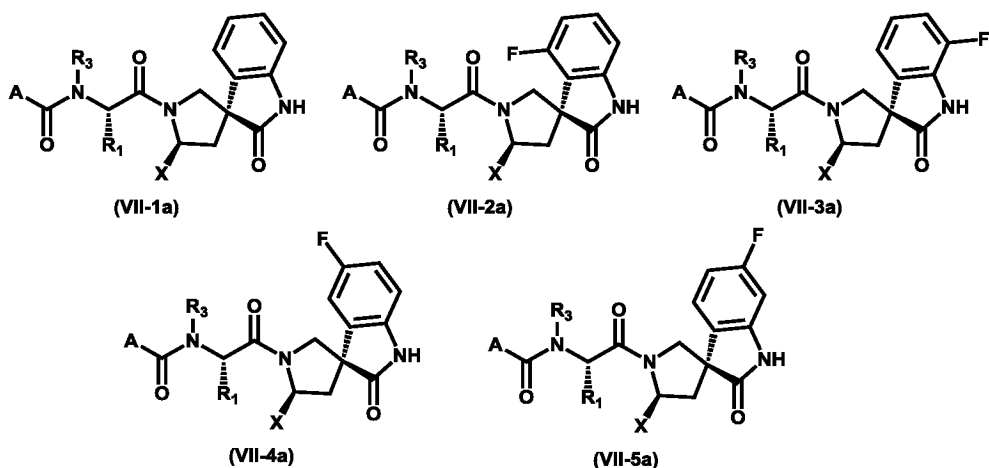
5 R₁ выбран из следующих фрагментов:



а X выбран из следующих фрагментов:

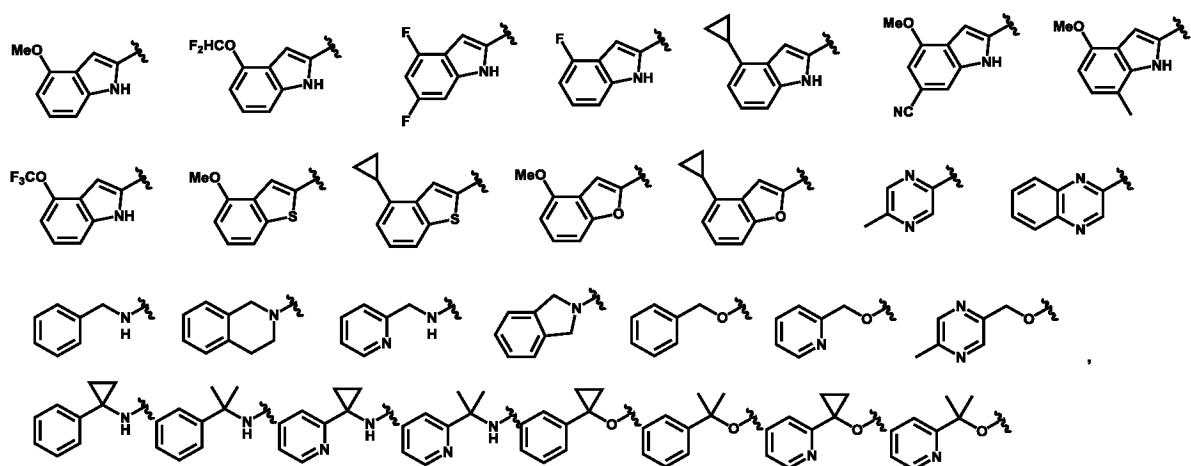


10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VII-1a) ~ (VII-5a):



где A, R₁, R₃ и X являются такими, как определены ранее.

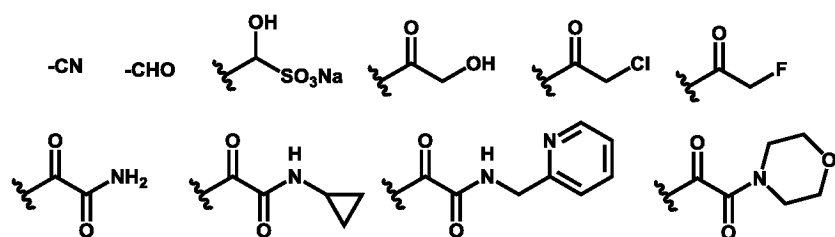
Предпочтительно, A выбран из следующих фрагментов:



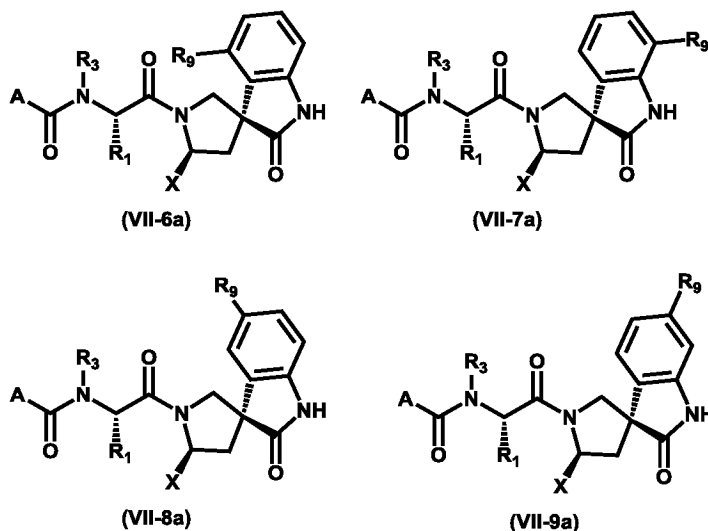
5 R₁ выбран из следующих фрагментов:



а X выбран из следующих фрагментов:

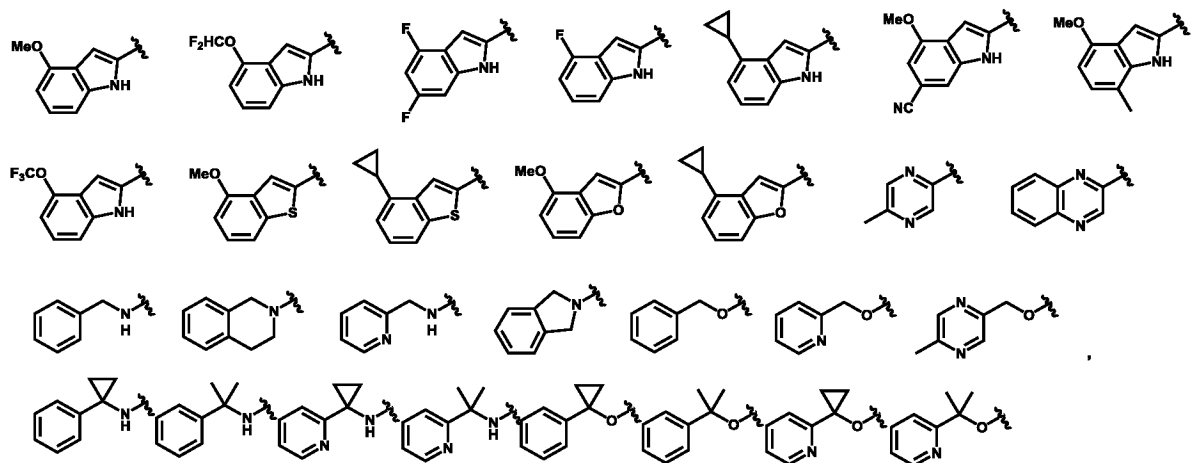


10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VII-6a) ~ (VII-9a):



где A, R₁, R₃, R₉ и X являются такими, как определены ранее.

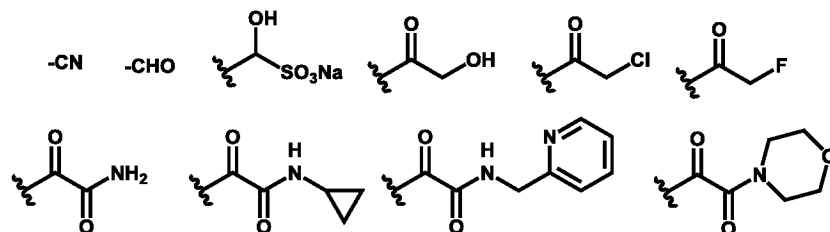
Предпочтительно, A выбран из следующих фрагментов:



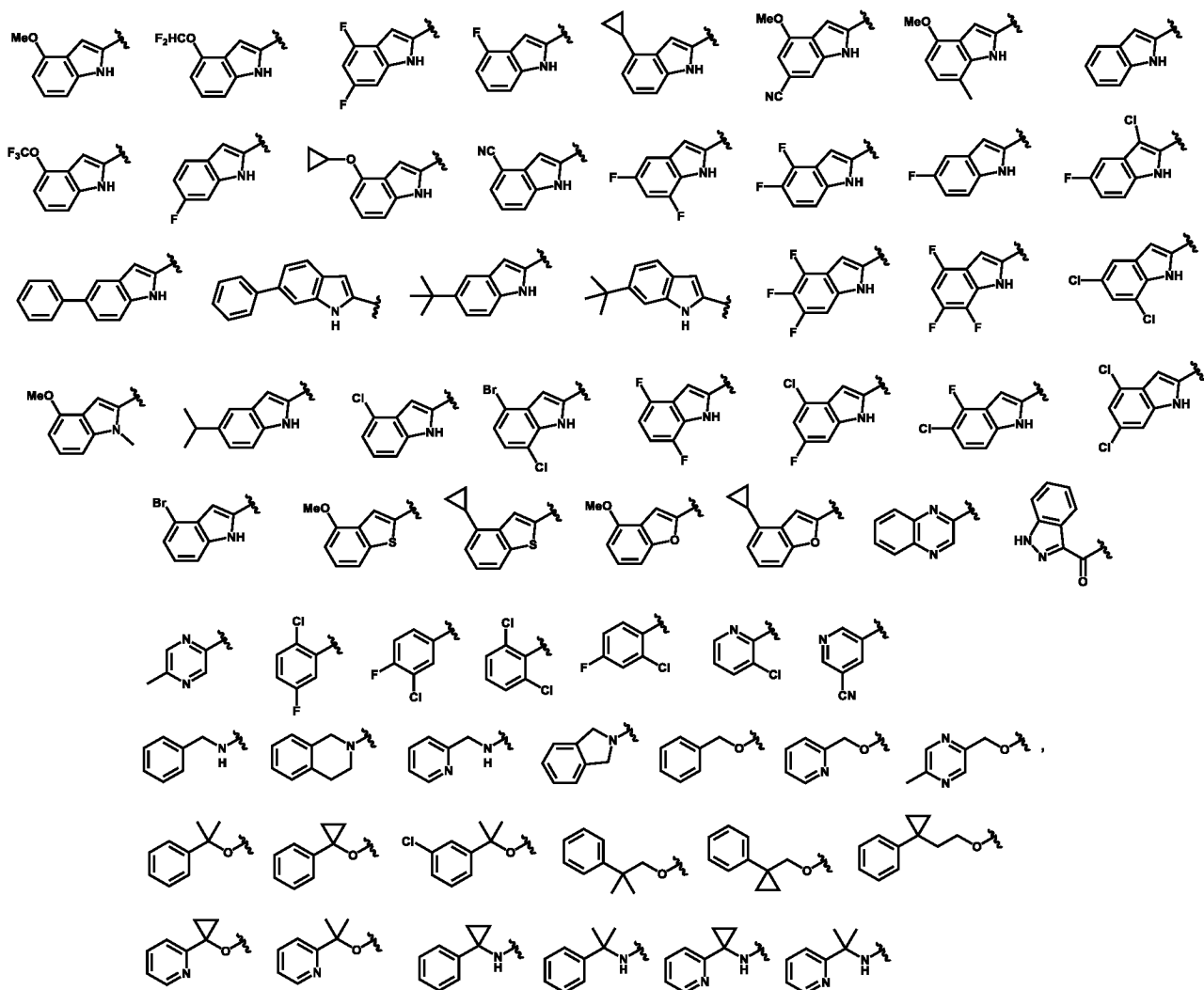
5 R₁ выбран из следующих фрагментов:



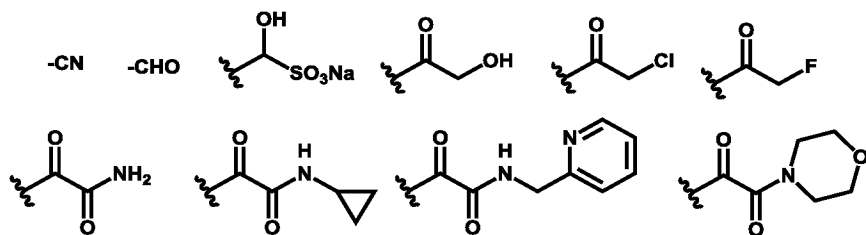
а X выбран из следующих фрагментов:



10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (I) представлено одной из формул (VII-1) – (VII-9) и Формул (VII-1a) – (VII-9a), где A выбран из следующих фрагментов:

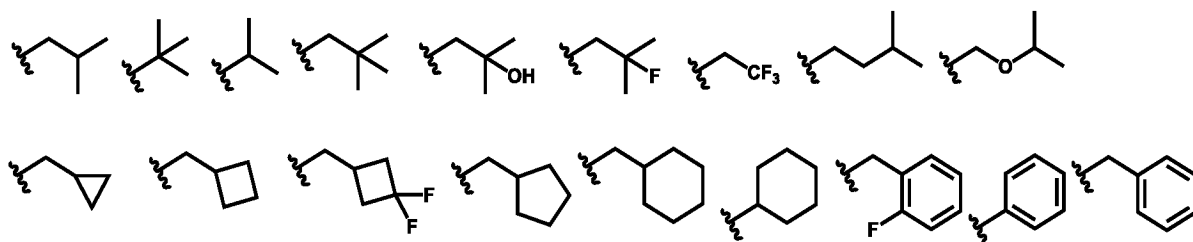


X выбран из следующих фрагментов:

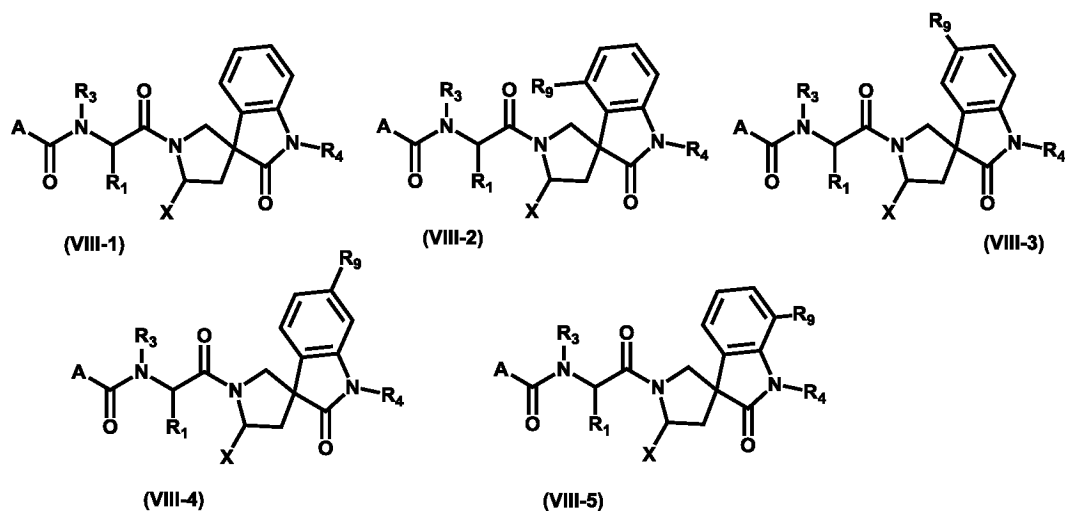


5

а R₁ выбран из следующих фрагментов:

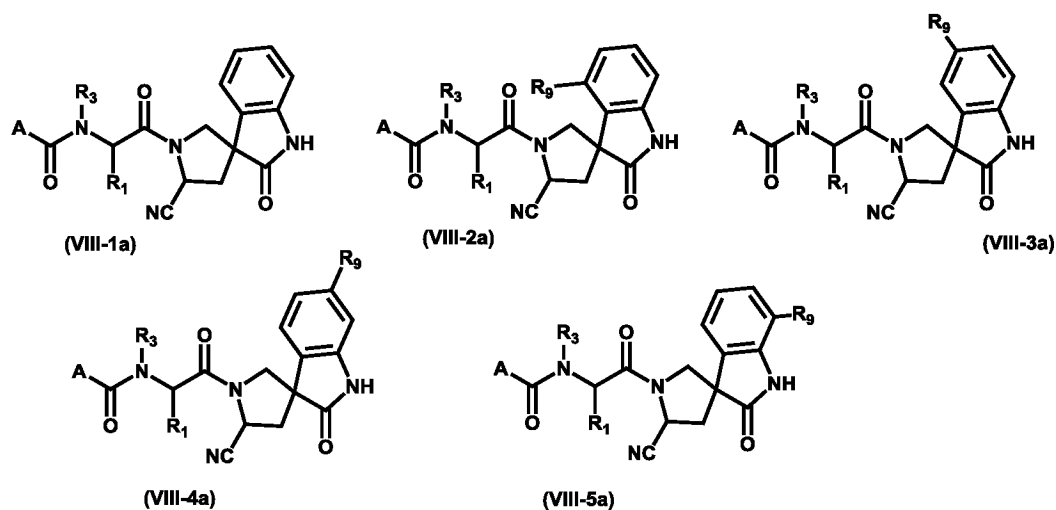


Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (VIII-1) – (VIII-5):



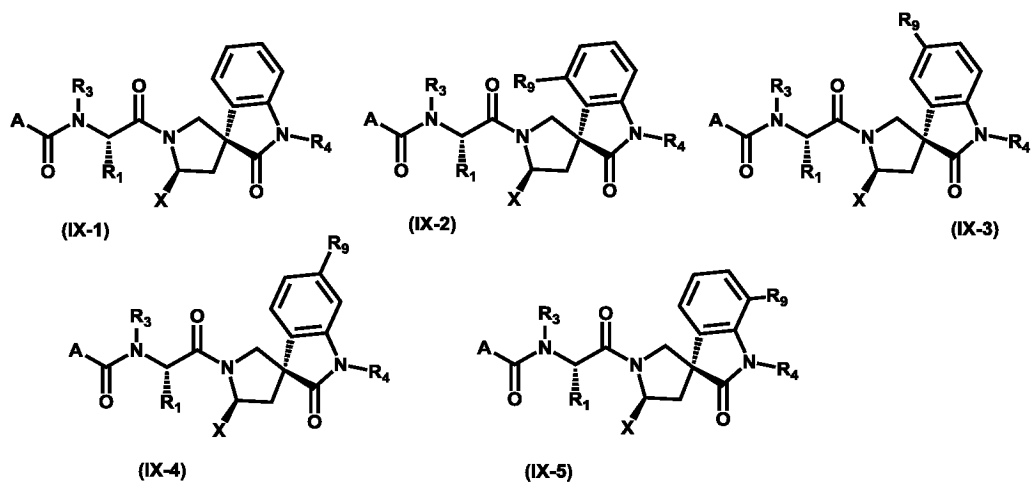
где A, X, R₁, R₃, R₄ и R₉ являются такими, как определены ранее.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (VIII-1a) – (VIII-5a):



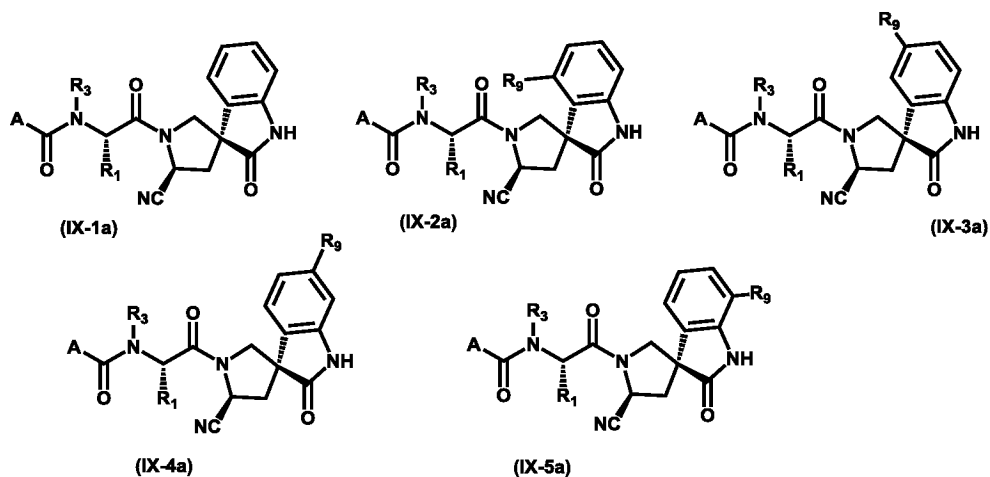
где A, R₁, R₃ и R₉ являются такими, как определены ранее.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (IX-1) – (IX-5):



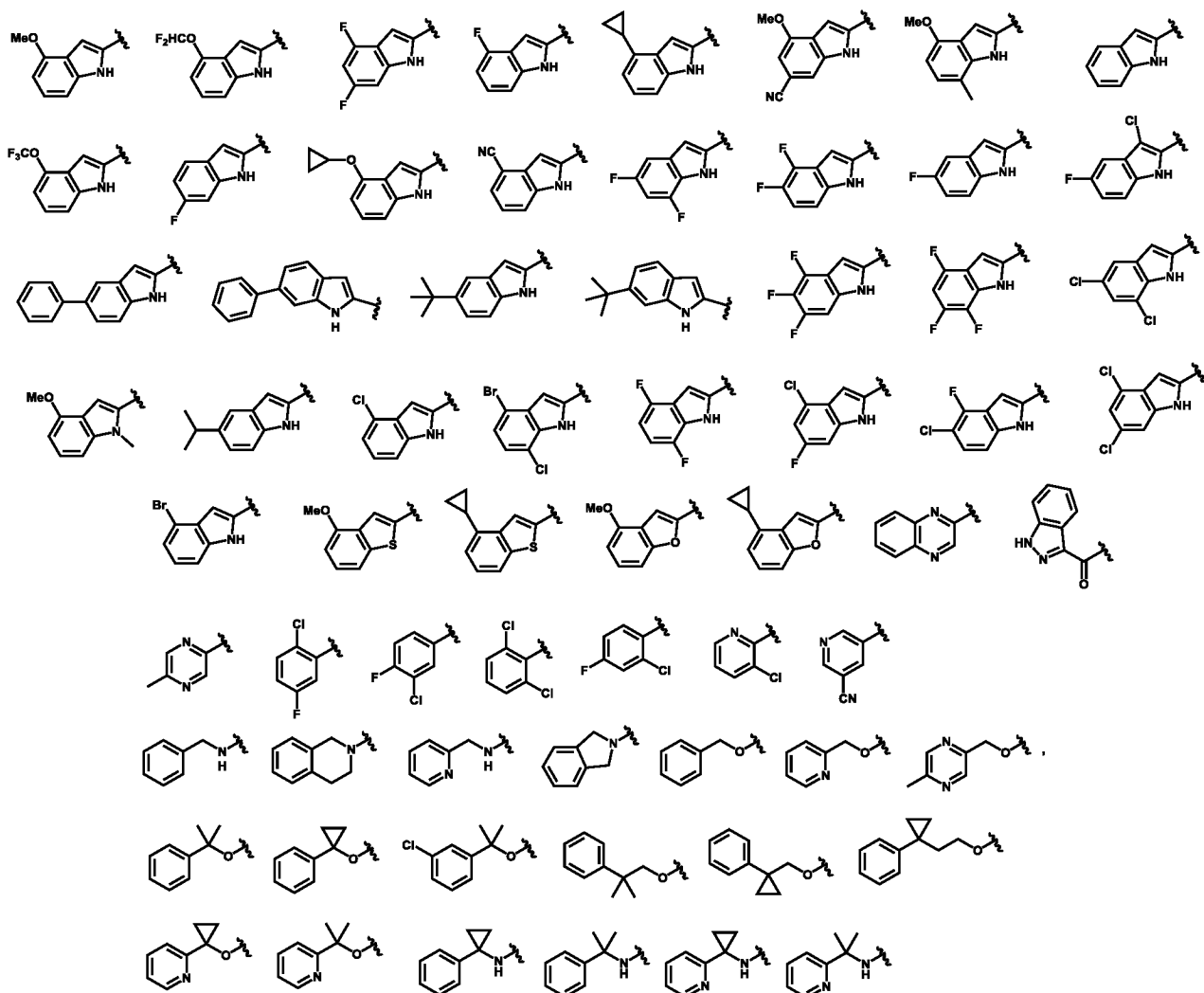
где A, X, R₁, R₃, R₄ и R₉ являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (IX-1a) – (IX-5a):

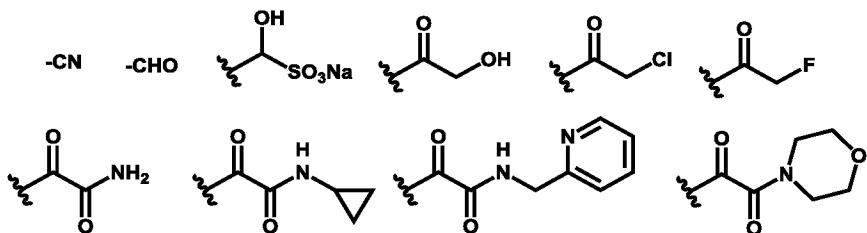


где A, R₁, R₃ и R₉ являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (VIII-1) – (VIII-5) и Формул (IX-1) – (IX-5), где R₃ представляет собой водород, -Me, -Et, -Pr, -i-Pr, -аллил, -CF₃, -CD₃, или циклопропил; R₄ представляет собой водород, -Me, -Et, -Pr, -i-Pr, -аллил, -CF₃ или циклопропил; R₉ представляет собой галоген, -OCH₃, -NH₂, -CH₃ или -CF₃; A выбран из следующих фрагментов

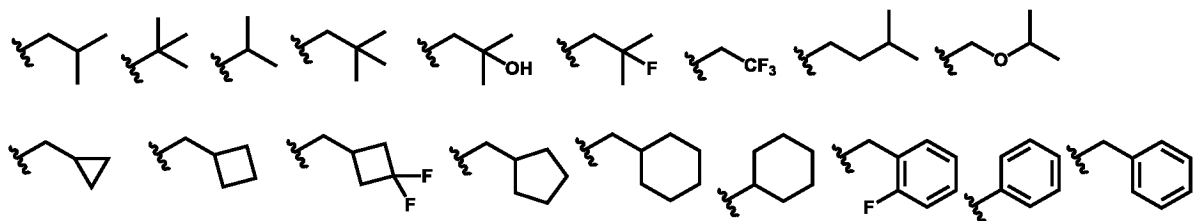


X выбран из следующих фрагментов:

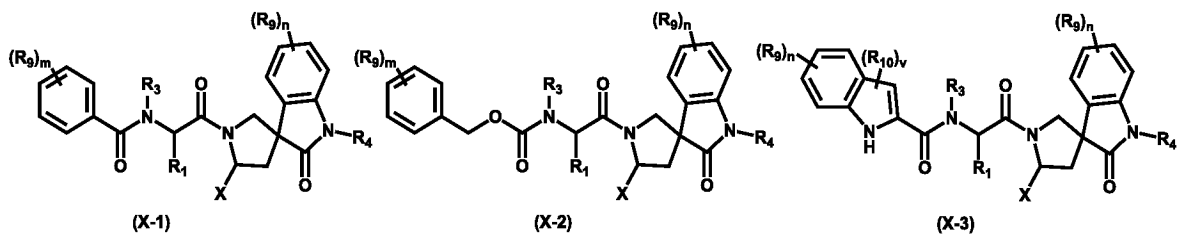


5

a R₁ выбран из следующих фрагментов:

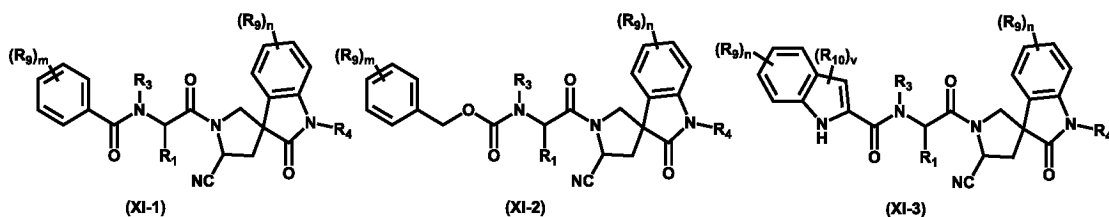


Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (X-1) – (X-3):



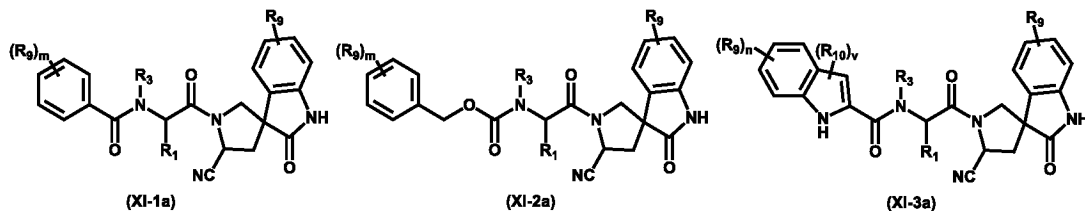
где m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; v равно 0, 1 или 2; R_{10} представляет собой возможно замещенный $-C_1-C_4$ алкил или возможно замещенный $-C_3-C_6$ циклоалкил; X, R_1 , R_3 , R_4 , R_9 , и n являются такими, как определены ранее.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XI-1) – (XI-3):



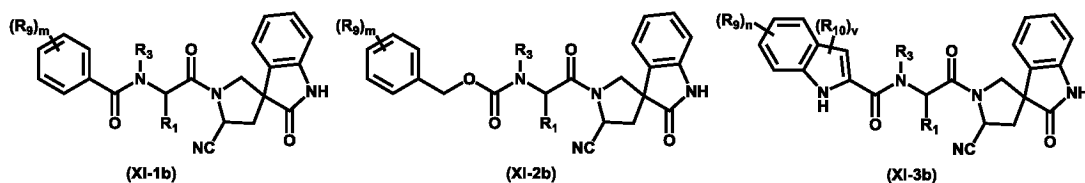
где R_1 , R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XI-1a) – (XI-3a):



где R_1 , R_3 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

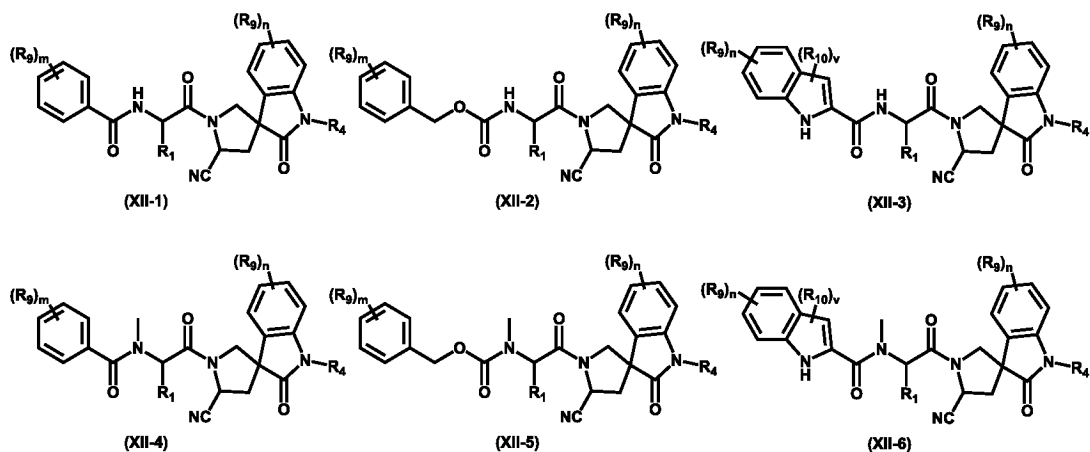
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XI-1b) – (XI-3b):



15

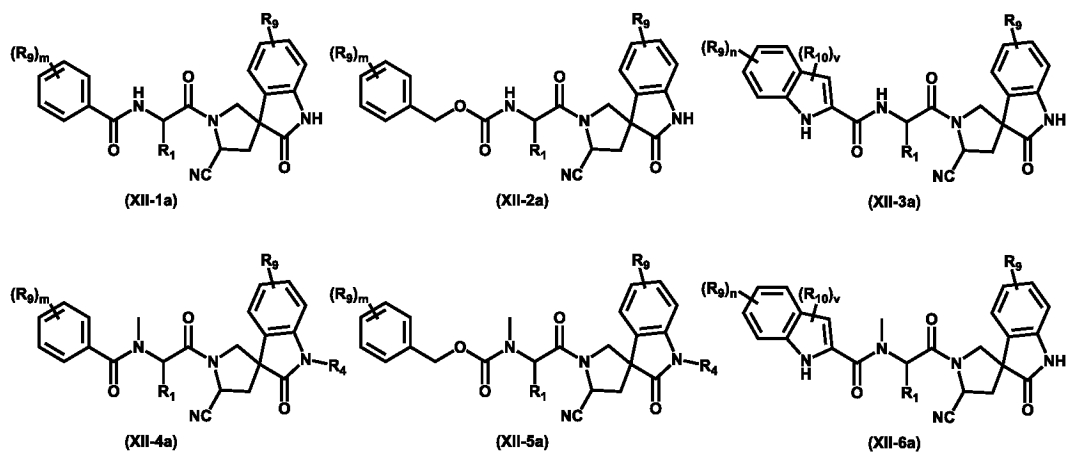
где R_1 , R_3 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XII-1) – (XII-6):



где R_1 , R_4 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

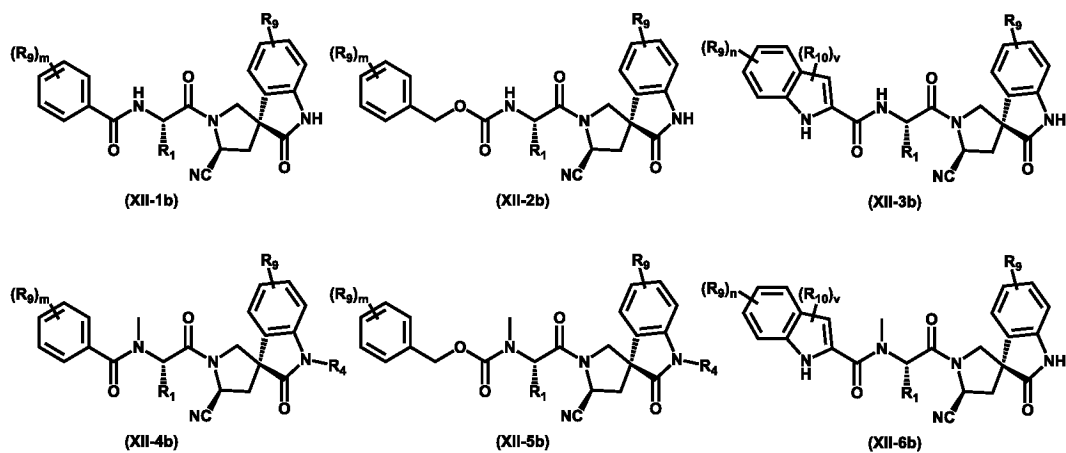
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (1a) представлено одной из формул (XII-1a) – (XII-6a):



5

где R_1 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

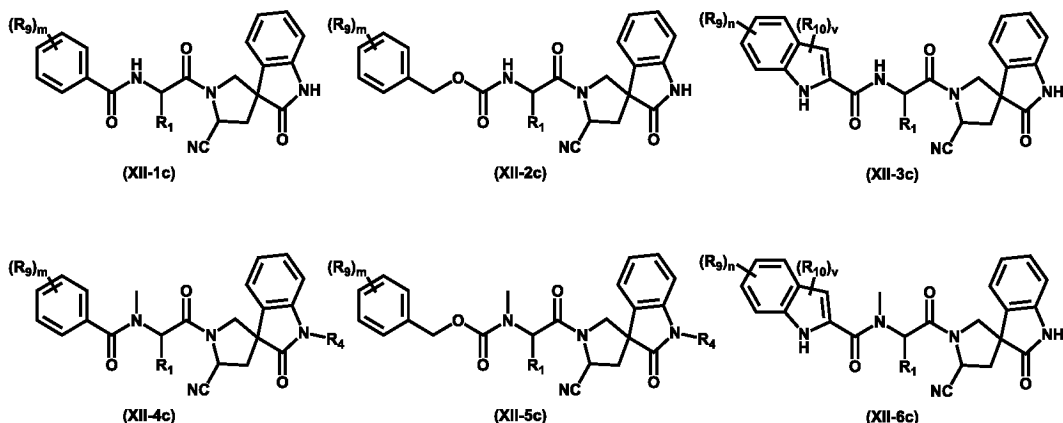
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (1a) представлено одной из формул (XII-1b) – (XII-6b):



10

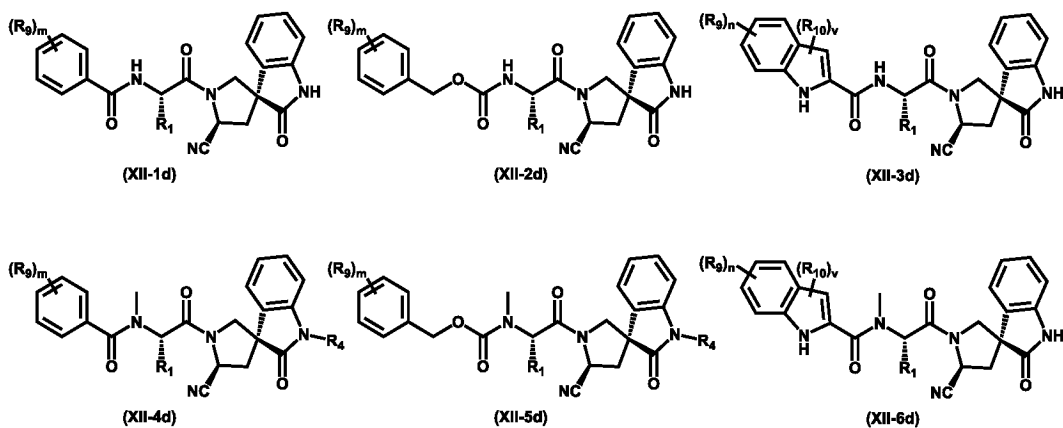
где R_1 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (1a) представлено одной из формул (XII-1c) – (XII-6c):



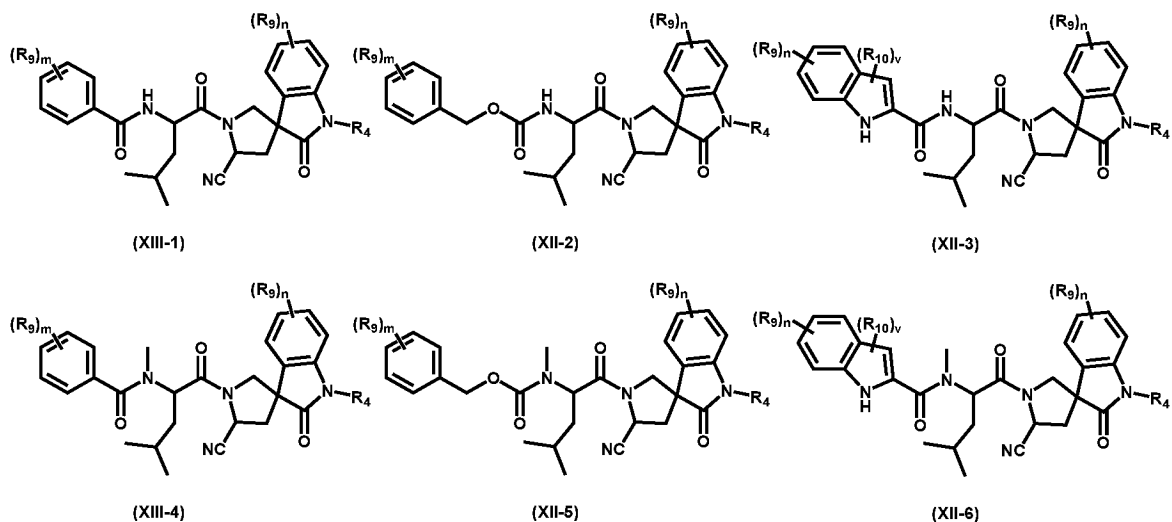
где R_1 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (1a) представлено одной из формул (XII-1c) – (XII-6d):



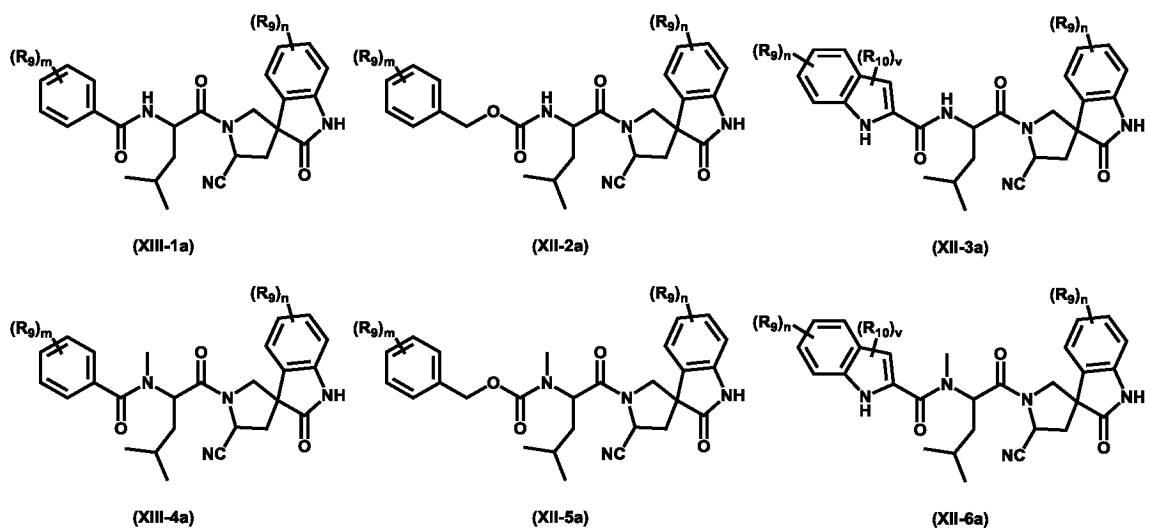
где R_1 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (1a) представлено одной из формул (XIII-1) – (XIII-6):



где R_4 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

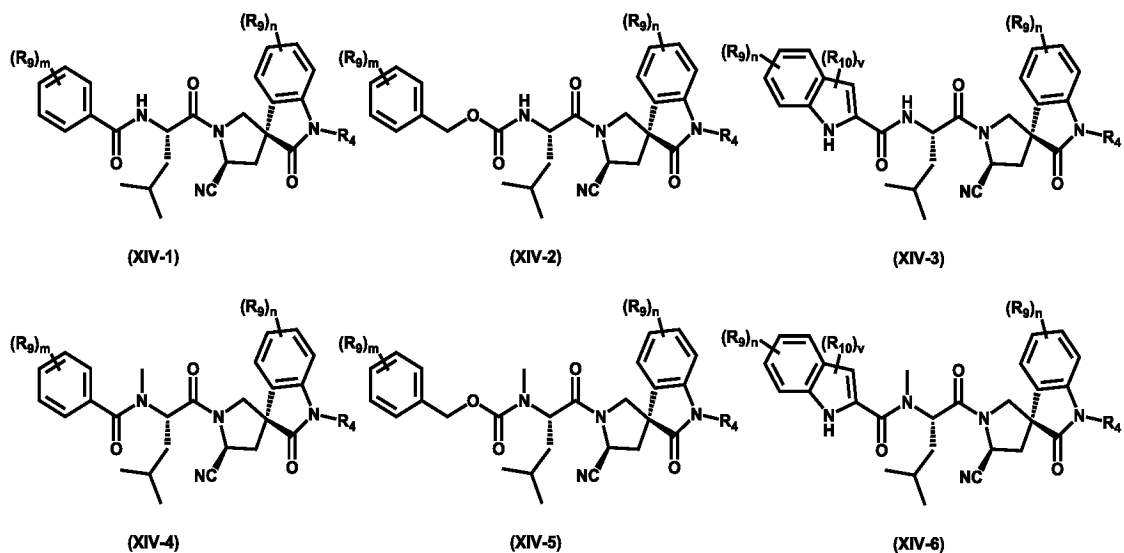
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XIII-1a) – (XIII-6a):



5

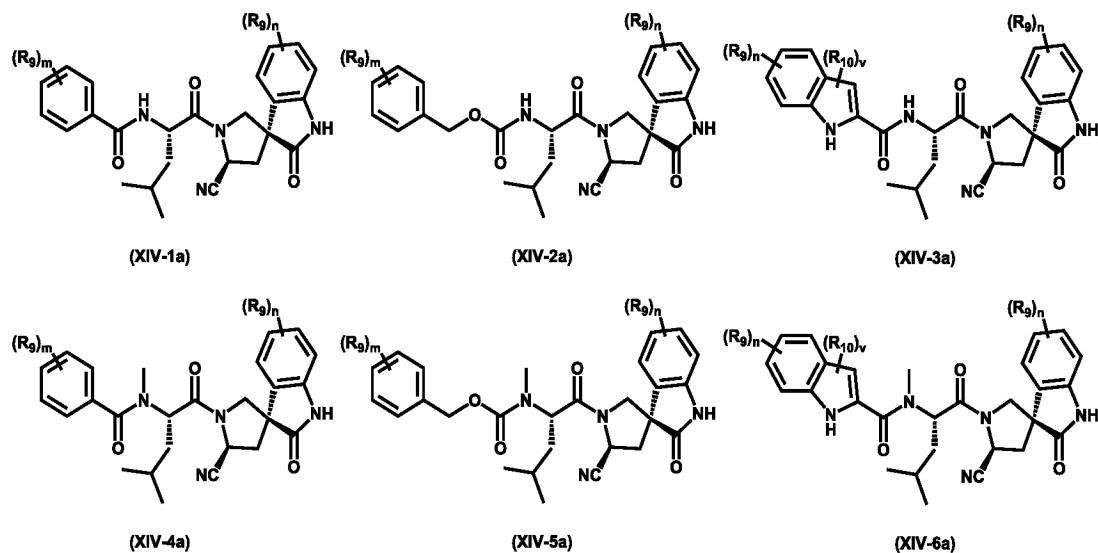
где R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XIV-1) – (XIV-6):



где R_4 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

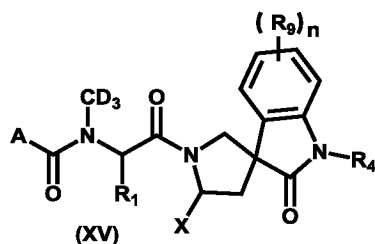
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XIV-1a) – (XIV-6a):



5

где R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

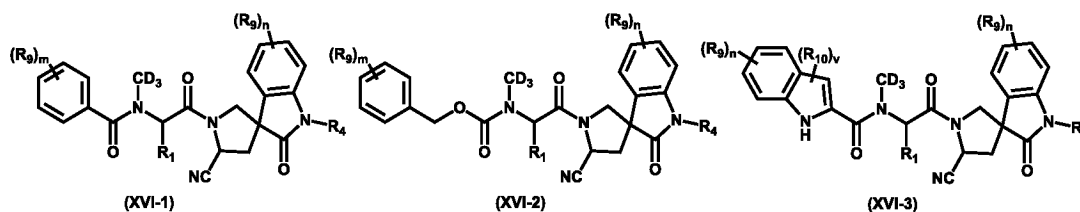
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (XV):



10

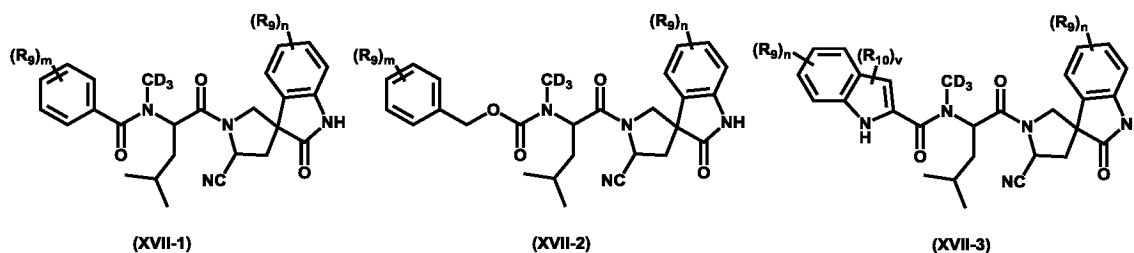
где A , R_1 , R_4 , R_9 , n и X являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XVI-1) – (XVI-3):



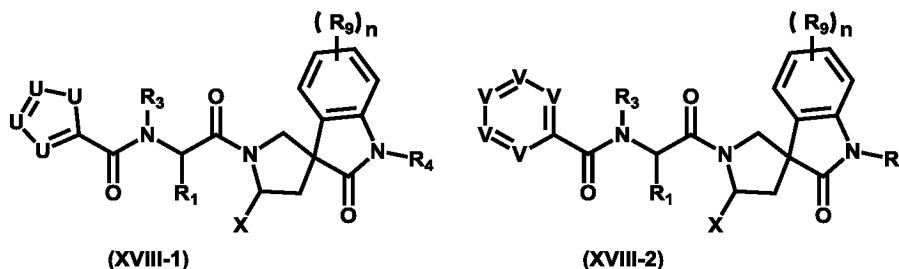
где R_1 , R_4 , R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XVII-1) – (XVII-3):



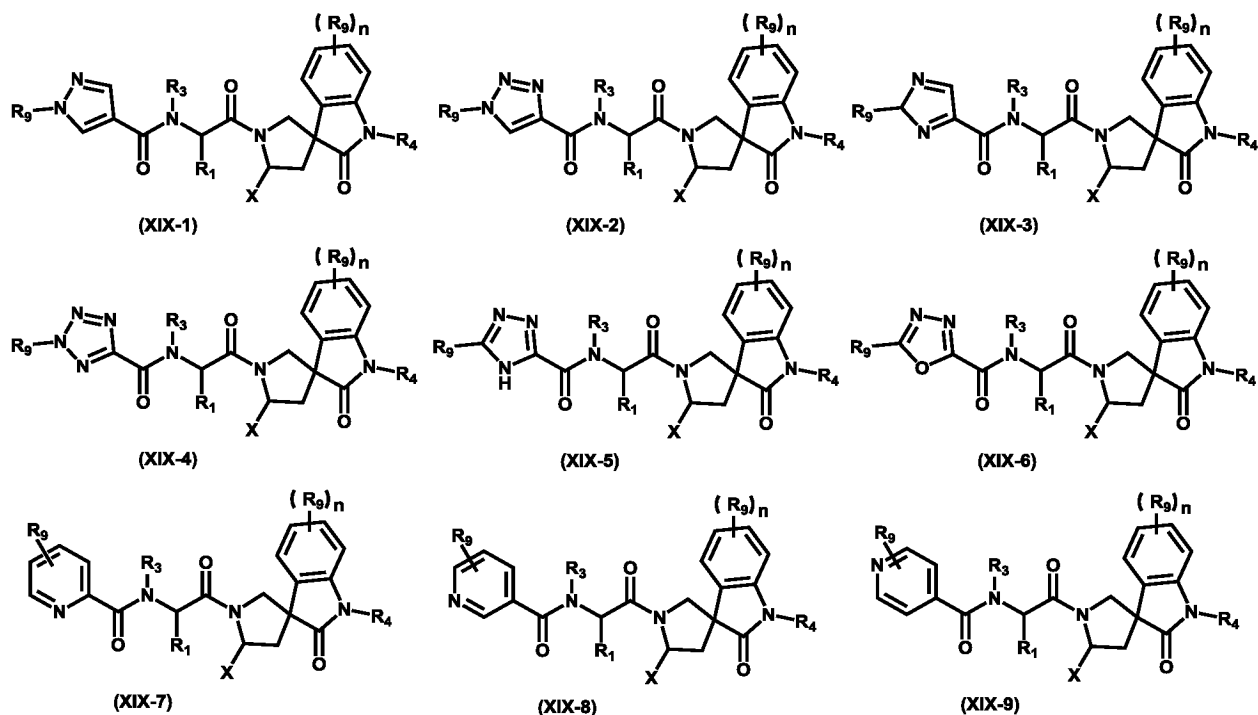
где R_9 , R_{10} , m , n и v являются такими, как определены ранее.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (XVIII-1) или Формулой (XVIII-2):



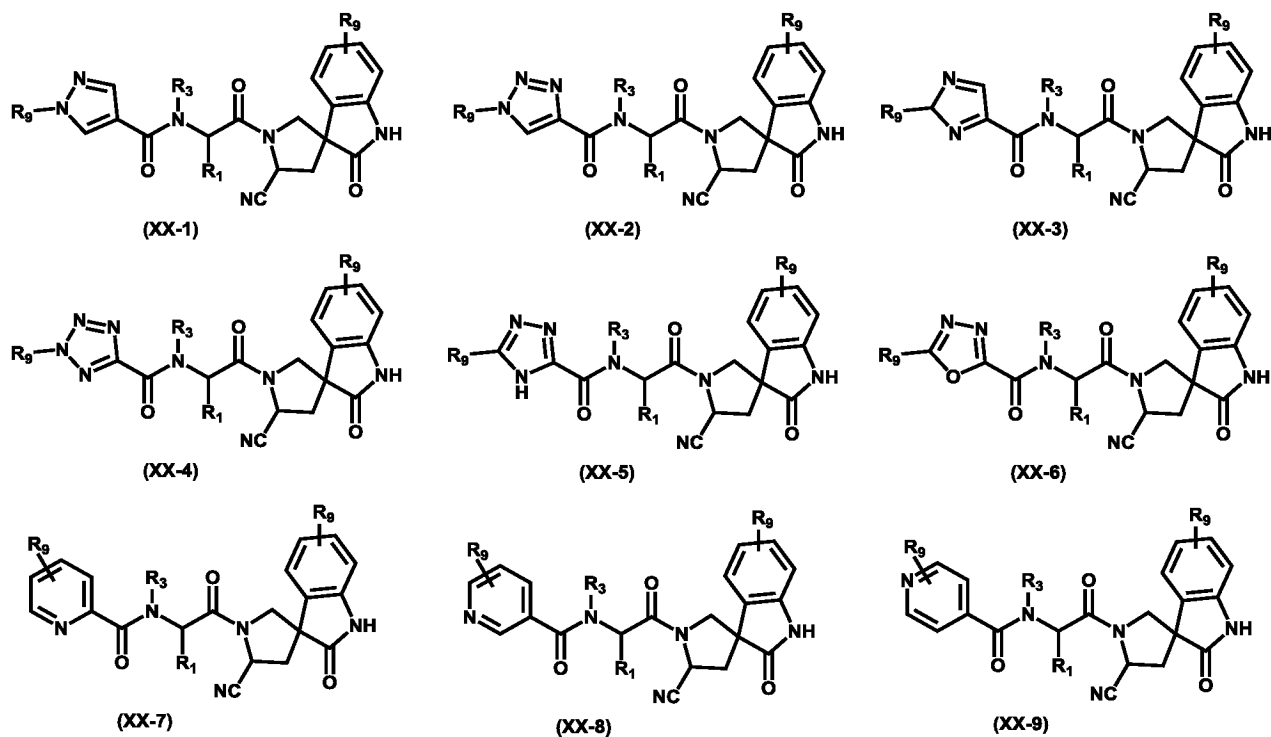
15 где один из U представляет собой N или NR_{13} , другой U представляет собой N , NR_{13} или CR_{13} , еще один U представляет собой N , NR_{13} или CR_{13} , а четвертый U представляет собой O , S , N , NR_{13} или CR_{13} ; каждый из V независимо представляет собой CR_{13} или N ; а R_1 , R_3 , R_4 , R_9 , n и X являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено одной из формул (XIX-1) ~ (XIX-9):



где R_1 , R_3 , R_4 , R_9 , n и X являются такими, как определены ранее.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (1a)
5 представлено одной из формул (XX-1) ~ (XX-9):



где R_1 , R_3 и R_9 являются такими, как определены ранее.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Ниже приведены определения различных терминов, используемых при описании настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам в том виде, в котором они использованы в настоящем описании и формуле изобретения, если иное не ограничено в частных случаях, по отдельности либо как часть более крупной группы.

Термин "арил" в контексте настоящего документа относится к моно- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, включая, но не ограничиваясь перечнем, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и инденил. Полициклический арил представляет собой полициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Полициклические арилы могут содержать конденсированные кольца, кольца, соединенные ковалентными связями, или их комбинацию.

Термин "гетероарил" в контексте настоящего документа относится к моно- или полициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или более кольцевых атомов, выбранных из S, O и N; при этом остальные кольцевые атомы являются атомами углерода, где любой N или S, находящийся в кольце, может быть возможно окисленным. Гетероарил включает, не ограничиваясь перечнем, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, хиноксалинил. Полициклический гетероарил может содержать конденсированные кольца, кольца, соединенные ковалентными связями, или их комбинацию.

В соответствии с настоящим изобретением ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "бициклический арил" или "бициклический гетероарил" относится к кольцевой системе, состоящей из двух колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим; причем эти два кольца могут быть конденсированными или соединенными ковалентной связью.

Термин "алкил" в контексте настоящего документа относится к насыщенным углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью. "C₁-C₄ алкил", "C₁-C₆ алкил", "C₁-C₈ алкил", "C₁-C₁₂ алкил", "C₂-C₄ алкил" или "C₃-C₈ алкил" относятся к алкильным группам, содержащим от одного до четырех, от одного до шести, от одного до восьми, от одного до двенадцати, от двух до четырех и от трех до шести атомов углерода, соответственно. Примеры C₁-C₈ алкильных радикалов включают, не ограничиваясь перечнем, метильный, этильный, пропильный, изопропильный, n-

бутильный, трет-бутильный, неопентильный, н-гексильный, гептильный и октильный радикалы.

5 Термин “алкенил” в контексте настоящего документа относится к углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, имеющим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образованным посредством
удаления одного атома водорода. “C₂-C₈ алкенил”, “C₂-C₁₂ алкенил”, “C₂-C₄ алкенил”,
10 “C₃-C₄ алкенил” или “C₃-C₆ алкенил” относятся к алкенильным группам, содержащим от двух до восьми, от двух до двенадцати, от двух до четырех, от трех до четырех или от трех до шести атомов углерода, соответственно. Алкенильные группы включают, не
ограничиваясь перечнем, например, этенил, пропенил, бутенил, 2-метил-2-бутен-2-ил,
гептенил, октенил и т.п.

15 Термин “алкинил” в контексте настоящего документа относится к углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, имеющим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную {тройную?} связь, образованным посредством
удаления одного атома водорода. “C₂-C₈ алкинил”, “C₂-C₁₂ алкинил”, “C₂-
C₄ алкинил”, “C₃-C₄ алкинил” или “C₃-C₆ алкинил” относятся к алкинильным группам,
содержащим от двух до восьми, от двух до двенадцати, от двух до четырех, от трех до
20 четырех или от трех до шести атомов углерода, соответственно. Примеры алкинильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, например, этинил, 2-
пропинил, 2-бутинил, гептинил, октинил и т.п.

25 Термин “циклоалкил” в контексте настоящего документа относится к моноциклическому или полициклическому насыщенному карбоциклическому кольцу либо би- или трициклической группе конденсированной, мостиковой или спиро-
системы, при этом атомы углерода могут быть возможно оксозамещенными или
возможно замещенными экзоциклической олефиновой двойной связью.
Предпочтительные циклоалкильные группы включают C₃-C₁₂ циклоалкил, C₃-C₆
циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкил и C₄-C₇ циклоалкил. Примеры C₃-C₁₂ циклоалкила
30 включают, не ограничиваясь перечнем, циклопропил, циклобутил, циклопентил,
циклогексил, циклопентил, циклооктил, 4-метилен-циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил,
бицикло[3.1.0]гексил, спиро[2.5]октил, 3-метиленбицикло[3.2.1]октил,
спиро[4.4]нонанил и т.п.

35 Термин “циклоалкенил” в контексте настоящего документа относится к моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу либо би- или трициклической группе конденсированной, мостиковой или спиро-системы,
содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, при этом

атомы углерода могут быть возможно оксозамещенными или возможно замещенными экзоциклической олефиновой двойной связью. Предпочтительные циклоалкенильные группы включают C_3 - C_{12} циклоалкенильные, C_3 - C_8 циклоалкенильные или C_5 - C_7 циклоалкенильные группы. Примеры C_3 - C_{12} циклоалкенила включают, не ограничиваясь перечнем, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[3.1.0]гекс-2-енил, спиро[2.5]окт-4-енил, спиро[4.4]нон-2-енил, бицикло[4.2.1]нон-3-ен-12-ил и т.п.

В контексте настоящего документа термин “арилалкил” означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к арильной группе, например, $-CH_2CH_2$ -фенил или бензил. Термин “замещенный арилалкил” означает арилалкильную функциональную группу, в которой арильная группа является замещенной. Аналогично, термин “гетероарилалкил” означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к гетероарильной группе. Термин “замещенный гетероарилалкил” означает гетероарилалкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа является замещенной. В контексте настоящего документа арилалкил предпочтительно представляет собой арил- C_1 - C_6 алкил, а гетероарилалкил представляет собой гетероарил- C_1 - C_6 алкил.

В контексте настоящего документа термин “алкокси”, используемый самостоятельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную группу, содержащую указанное количество атомов углерода, соединенную с остальной частью молекулы через посредство атома кислорода, такую как, например, метокси, этокси, 2-пропокси, 2-пропокси (изопропокси) и высшие гомологи и изомеры. Предпочтительными алкоксильными группами являются (C_2 - C_3) алкокси.

Следует понимать, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, гетероциклический и циклоалкенильный фрагмент, описанный в контексте настоящего документа, также может представлять собой алифатическую группу или алициклическую группу.

“Алифатическая” группа представляет собой неароматический фрагмент, включающий любую комбинацию атомов углерода, атомов водорода, атомов галогенов, атомов кислорода, азота или других атомов, и возможно содержит один или более элементов ненасыщенности, например, одну или более двойных и/или тройных связей. Примерами алифатических групп являются такие функциональные группы, как алкил, алкенил, алкинил, O, OH, NH, NH_2 , C(O), $S(O)_2$, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O,

OC(O)NH , OC(O)NH_2 , $\text{S(O)}_2\text{NH}$, $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)C(O)NH , $\text{NHS(O)}_2\text{NH}$, $\text{NHS(O)}_2\text{NH}_2$, C(O)NHS(O)_2 , $\text{C(O)NHS(O)}_2\text{NH}$ или $\text{C(O)NHS(O)}_2\text{NH}_2$ и т.п., группы, содержащие одну или более функциональных групп, неароматические углеводороды (возможно замещенные) и группы, в которых один или более атомов углерода неароматического углеводорода (возможно замещенного) заменены функциональной группой. Атомы углерода алифатической группы могут быть возможно оксозамещенными. Алифатическая группа может быть линейной, разветвленной, циклической или представлять собой их комбинацию и предпочтительно содержит приблизительно от 1 до 24 атомов углерода, как правило, приблизительно от 1 до 12 атомов углерода. В дополнение к алифатическим углеводородным группам, используемым в контексте настоящего документа, алифатические группы явным образом включают, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, например, такие как полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины. Алифатические группы могут быть возможно замещенными.

Термины "гетероциклический" или "гетероциклоалкил" могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к неароматическому кольцу либо би- или трициклической группе конденсированной, мостиковой или спиро-системы, где (i) каждая кольцевая система содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, (ii) каждая кольцевая система может быть насыщенной или ненасыщенной, (iii) гетероатомы азота и серы могут быть возможно окисленными, (iv) гетероатом азота может быть возможно кватернизованным, (v) любое из указанных выше колец может быть сконденсировано с ароматическим кольцом, а (vi) остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода, которые могут быть возможно оксозамещенными или возможно замещенными экзоциклической олефиновой двойной связью. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, 1,3-диоксолан, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазанил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалинил, пиридазинонил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 5-азаспиро[2.5]октил, 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонанил, 7-оксооксепан-4-ил и тетрагидрофурил. Такие гетероциклические группы могут быть дополнительно замещены. Гетероарильные или гетероциклические группы могут быть присоединены к атомам С или N (где это возможно).

Следует понимать, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, алициклический, циклоалкильный, циклоалкенильный, арильный, гетероарильный, гетероциклический, алифатический фрагмент или тому подобное, описанный в

контексте настоящего документа, также может быть двухвалентной или многовалентной группой при его использовании в качестве связующего звена для соединения двух или более групп или заместителей, которые могут находиться при одном атоме или при разных атомах. Специалист в данной области сможет легко
 5 определить валентность любой такой группы в зависимости от каждой отдельной ситуации.

Термин “замещенный” относится к замещению посредством независимой замены одного, двух, трех или более атомов водорода заместителями, включая, но не ограничиваясь перечнем, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C₁-C₁₂-алкил; C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-
 10 алкинил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, защищенную гидроксильную группу, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, защищенную аминогруппу, оксо, тиоксо, -NH-C₁-C₁₂-алкил, -NH-C₂-C₈-алкенил, -NH-C₂-C₈-алкинил, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, -O-C₁-C₁₂-алкил, -O-C₂-C₈-алкенил, -O-C₂-C₈-алкинил, -O-C₃-C₁₂-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-
 15 гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₁₂-алкил, -C(O)-C₂-C₈-алкенил, -C(O)-C₂-C₈-алкинил, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкил, -CONH-C₂-C₈-алкенил, -CONH-C₂-C₈-алкинил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -OCO₂-C₂-C₈-алкенил, -OCO₂-C₂-C₈-алкинил, -OCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -
 20 OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкил, -CO₂-C₁-C₁₂ алкил, -CO₂-C₂-C₈ алкенил, -CO₂-C₂-C₈ алкинил, CO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CO₂-арил, CO₂-гетероарил, CO₂-гетероциклоалкил, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкил, -OCONH-C₂-C₈-алкенил, -OCONH-C₂-C₈-алкинил, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH- гетероциклоалкил, -NHC(O)H, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)-
 25 C₂-C₈-алкенил, -NHC(O)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHCO₂-C₂-C₈-алкенил, -NHCO₂-C₂-C₈-алкинил, -NHCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂- гетероциклоалкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(O)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -
 30 NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-
 35 арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-

циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₈-алкенил, -S(O)-C₂-C₈-алкинил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкинил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHSO₂-C₂-C₈-алкенил, -NHSO₂-C₂-C₈-алкинил, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксииалкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₈-алкенил, -S-C₂-C₈-алкинил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил. Согласно некоторым вариантам осуществления, заместители независимо выбраны из галогена, предпочтительно, Cl и F; C₁-C₄-алкила, предпочтительно, метила и этила; галоген-C₁-C₄-алкила, такого как фторметил, дифторметил и трифторметил; C₂-C₄-алкенила; галоген-C₂-C₄-алкенила; C₃-C₆-циклоалкила, такого как циклопропил; C₁-C₄-алкокси, такого как метокси и этокси; галоген-C₁-C₄-алкокси, такого как фторметокси, дифторметокси и трифторметокси; ацетила; -CN; -OH; NH₂; C₁-C₄-алкиламино; ди(C₁-C₄-алкил)амино; и NO₂. Следует понимать, что арилы, гетероарилы, алкилы и т.п. могут быть дополнительно замещенными. В некоторых случаях каждый заместитель в замещенном фрагменте дополнительно возможно замещен одной или более группами, при этом каждая группа независимо выбрана из C₁-C₄-алкила; -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN и -NH₂. Предпочтительно, замещенная алкильная группа замещена одним или более атомами галогенов, более предпочтительно, одним или более атомами фтора или хлора.

Термин “гало” или “галоген” по отдельности или как часть другого заместителя в контексте настоящего документа относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Термин “возможно замещенные” в контексте настоящего документа означает, что указанная группа может быть замещенной или незамещенной. Согласно одному из вариантов осуществления, указанная группа возможно замещена нулем заместителей, т.е. указанная группа является незамещенной. Согласно другому варианту осуществления, указанная группа возможно замещена одной или более дополнительными группами, в каждом случае отдельно и независимо выбранными из групп, описанных в контексте настоящего документа.

Термин “водород” включает водород и дейтерий. Кроме того, упоминание атома включает другие изотопы данного атома при условии, что получаемое соединение является фармацевтически приемлемым.

5 Термин “гидроксиактивирующая группа” в контексте настоящего документа относится к лабильному химическому фрагменту, который, как известно в данной области техники, активирует гидроксильную группу таким образом, что она отделяется во время процессов синтеза, таких как реакция замещения или элиминирования. Примеры гидроксиактивирующей группы включают, не ограничиваясь перечнем, мезилат, тозилат, трифлат, п-нитробензоат, фосфонат и т.п.

10 Термин “активированный гидроксил” в контексте настоящего документа относится к гидроксильной группе, активированной с помощью гидроксиактивирующей группы, как определена выше, включая, например, мезилат, тозилат, трифлат, п-нитробензоат, фосфонат.

15 Термин “защитная группа для гидроксильной группы” в контексте настоящего документа относится к лабильному химическому фрагменту, который, как известно в данной области техники, защищает гидроксильную группу от нежелательных реакций в ходе синтеза. После проведения указанной процедуры (процедур) синтеза защитная группа для гидроксильной группы, как описана в контексте настоящего документа, может быть селективно удалена. Защитные группы для гидроксильной группы, 20 известные в данной области техники, в общих чертах раскрыты в работе T.H. Greene и P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Защитные группы в органическом синтезе), 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры защитных групп для гидроксильной группы включают бензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2- 25 трихлорэтоксикарбонил, аллилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, аллил, бензил, трифенилметил (тритил), метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, метансульфонил, триметилсилил, триизопропилсилил и т.п.

30 Термин “защищенная гидроксильная группа” в контексте настоящего документа относится к гидроксильной группе, защищенной защитной группой для гидроксильной группы, как определена выше, включая, например, бензоил, ацетил, триметилсилил, триэтилсилил, метоксиметил.

35 Термин “гидроксильная пролекарственная группа” в контексте настоящего документа относится к вспомогательной группе, которая, как известно в данной

области техники, временно изменяет физико-химические и, следовательно, биологические свойства исходного лекарственного средства, закрывая или маскируя гидроксильную группу. После проведения процедуры (процедур) синтеза гидроксильная пролекарственная группа, как описана в контексте настоящего документа, должна
5 быть способна превращаться обратно в гидроксильную группу *in vivo*. Гидроксильные пролекарственные группы, известные в данной области техники, в общих чертах раскрыты в работе Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery (Пролекарства, местная и внутриглазная доставка лекарственных средств) (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992).

10 Термин “защитная группа для аминогруппы” в контексте настоящего документа относится к лабильному химическому фрагменту, который, как известно в данной области техники, защищает аминогруппу от нежелательных реакций в ходе синтеза. После проведения процедуры (процедур) синтеза защитная группа для аминогруппы, как описана в контексте настоящего документа, может быть селективно удалена.
15 Защитные группы для аминогруппы, известные в данной области техники, в общих чертах раскрыты в работе T.H. Greene и P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Защитные группы в органическом синтезе), 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры защитных групп для аминогруппы включают, не ограничиваясь перечнем, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил 12-
20 флуоренилметоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п.

Термин “защищенная аминогруппа” в контексте настоящего документа относится к аминогруппе, защищенной защитной группой для аминогруппы, как определена выше.

Термин “уходящая группа” означает функциональную группу или атом, которые
25 могут быть заменены другой функциональной группой или атомом в реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. Например, типичные уходящие группы включают хлор, бром и йод; сульфоновые сложноэфирные группы, такие как мезилат, тозилат, брозилат, нозилат и т.п.; и ацилоксигруппы, такие как ацетокси, трифторацетокси и т.п.

30 Термин “апротонный растворитель” в контексте настоящего документа относится к растворителю, являющемуся относительно инертным в отношении протонной активности, т.е. не выступающему в качестве донора протонов. Примеры включают, не ограничиваясь перечнем, углеводороды, например, такие как гексан и толуол, галогенированные углеводороды, например, такие как метиленхлорид,
35 этиленхлорид, хлороформ и т.п., гетероциклические соединения, например, такие как

тетрагидрофуран и N-метилпирролидинон, и простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, бис-метоксиметилловый эфир. Такие соединения хорошо известны специалистам в данной области техники, для которых будет очевидно, что определенные растворители или их смеси могут быть предпочтительными для
5 конкретных соединений и условий реакции в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные диапазоны температур. Дополнительные обсуждения апротонных растворителей можно найти в учебных пособиях по органической химии или специализированных монографиях, например: *Organic Solvents Physical Properties and*
10 *Methods of Purification* (Физические свойства и методы очистки органических растворителей), 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, в серии *Techniques of Chemistry*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Термин “протонный растворитель” в контексте настоящего документа относится к растворителям, способным образовывать протоны, таким как спирт, например,
15 метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол и т.п. Такие растворители хорошо известны специалистам в данной области техники, для которых будет очевидно, что определенные растворители или их смеси могут быть предпочтительными для конкретных соединений и условий реакции в зависимости от таких факторов, как, например, растворимость реагентов, реакционная способность
20 реагентов и предпочтительные диапазоны температур. Дополнительные обсуждения протонных растворителей можно найти в учебных пособиях по органической химии или в специализированных монографиях, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, в серии *Techniques of Chemistry*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные настоящим изобретением, являются только такими, которые приводят к образованию стабильных соединений. Термин “стабильный” в контексте настоящего документа относится к соединениям, обладающим стабильностью, достаточной для их производства, и сохраняющим свою целостность в течение периода времени, достаточного для
30 применения по назначениям, подробно описанным в контексте настоящего документа (например, для терапевтического или профилактического введения субъекту).

Синтезированные соединения могут быть выделены из реакционной смеси и дополнительно очищены с помощью такого способа, как колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография или перекристаллизация.
35 Дополнительные способы синтеза соединений Формулы, описанной в контексте настоящего документа, будут очевидными для специалистов средней квалификации в

данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или порядке с получением требуемых соединений. Преобразования синтетической химии и методология защитных групп (введение и снятие защиты), подходящие для синтеза соединений, описанных в контексте настоящего документа, известны в данной области техники и включают, например, те, что раскрыты в работах R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (Комплексные органические преобразования), 2nd Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Защитные группы в органическом синтезе), 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (Реагенты для органического синтеза), John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Энциклопедия реагентов для органического синтеза), John Wiley and Sons (1995), и их последующих изданиях.

Термин "субъект" в контексте настоящего документа относится к животному. Предпочтительно, животное является млекопитающим. Более предпочтительно, млекопитающее является человеком. Субъект также относится, например, к собакам, кошкам, лошадям, коровам, свиньям, морским свинкам, рыбам, птицам и т.п.

Соединения по настоящему изобретению могут быть модифицированы путем добавления соответствующих функциональных групп для усиления отдельных биологических свойств. Такие модификации известны в данной области техники и могут включать модификации, которые улучшают биологическое проникновение в данную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), увеличивают пероральную доступность, повышают растворимость, делая возможным введение путем инъекции, изменяют метаболизм и скорость экскреции.

Соединения, описанные в контексте настоящего документа, содержат один или более асимметрических центров, что обуславливает наличие у них энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые с точки зрения абсолютной стереохимии могут быть определены как (R)- или (S)-, либо как (D)- или (L)- в случае аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптические изомеры могут быть получены из их соответствующих оптически активных предшественников с помощью описанных выше способов или путем разделения рацемических смесей. Разделение может быть выполнено в присутствии разделяющего агента, хроматографическим способом, путем многократной кристаллизации или с использованием какой-либо комбинации таких способов,

известных специалистам в данной области техники. Дополнительные подробности, касающиеся способов разделения, можно найти в работе Jacques, *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Энантиомеры, рацематы и их разделение) (John Wiley & Sons, 1981). В случае, когда соединения, описанные в контексте настоящего документа, содержат олефиновые двойные связи, другую ненасыщенность или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, подразумевается, что соединения включают оба E- и Z-геометрических изомера или оба цис- и транс-изомера. Аналогичным образом подразумевается, что также включены все таутомерные формы. Таутомеры могут быть циклическими или ациклическими. Конфигурация любой углерод-углеродной двойной связи, фигурирующей в контексте настоящего документа, выбрана исключительно для удобства и не предназначена для обозначения конкретной конфигурации, кроме случаев, когда это указано в тексте; поэтому углерод-углеродная двойная связь или двойная связь углерод-гетероатом, условно обозначенная в контексте настоящего документа как транс-, может быть цис-конфигурацией, транс-конфигурацией либо смесью двух конфигураций в любом соотношении.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут также существовать в виде различных стабильных конформационных форм, которые могут быть разделимыми. Торсионная асимметрия, возникающая из-за ограниченного вращения вокруг асимметрической одинарной связи, например, вследствие стерического затруднения или напряжения кольца, может позволить разделить разные конформеры. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер данных соединений и их смеси.

В контексте настоящего документа термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соответствуют разумному соотношению пользы и рисков. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в работе S. M. Berge, *et al.* J. Pharmaceutical Sciences, 66: 2-19 (1977). Соли могут быть получены *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединений по изобретению или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, не ограничиваясь перечнем, нетоксичные соли присоединения кислоты, представляющие собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как

соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные другими способами, используемыми в данной области техники, такими как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, не ограничиваясь перечнем, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п.

Типичные примеры солей щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные соли катионов аммония, четвертичного аммония и аминов, образованные с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат.

В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложным эфирам, гидролизующимся *in vivo*, и включает те из них, которые легко распадаются в организме человека с образованием исходного соединения или его соли. Подходящие сложноэфирные группы включают, например, группы, полученные из фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности, алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкендионовых кислот, в которых каждый алкильный или алкенильный фрагмент молекулы предпочтительно содержит не более 6 атомов углерода. Примеры конкретных сложных эфиров включают, не ограничиваясь перечнем, формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, объединенное с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами.

В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" означает нетоксичный, инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, материал для инкапсулирования или вспомогательное вещество любого типа. Некоторыми примерами веществ, выполняющих функцию фармацевтически приемлемых носителей, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, при этом и другие нетоксичные совместимые смазывающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, высвобождающие агенты, агенты для нанесения покрытия, подсластители, вкусо-ароматические добавки, консерванты и антиокислители тоже могут присутствовать в композиции по решению специалиста, готовящего композицию.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, в виде спрея для ингаляций, местно, ректально, через нос, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительным является пероральное введение или введение путем инъекции. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или основы. В некоторых случаях величина pH композиции может быть скорректирована с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности приготовленного соединения или его формы доставки. Термин «парентеральный» в контексте настоящего документа включает способы подкожных, внутрикожных, внутривенных, внутримышечных, внутрисуставных, внутриартериальных, интрасиновиальных, внутригрудинных, интратекальных, внутриочаговых и внутричерепных инъекций или инфузий.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие лекарственные формы

могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, 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 масла, 5 масло из проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения могут также включать вспомогательные вещества, такие как 10 увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматические агенты.

Инъекционные формы, например, стерильные инъекционные водные или маслянистые суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным 15 уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная форма может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном, приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, такой как раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор 20 Рингера, приготовленный в соответствии с Фармакопеей США (англ. U.S.P., United States Pharmacopoeia), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные, нелетучие масла. Для данной цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления 25 инъекционных форм используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, путем 30 фильтрования через фильтр, задерживающий бактерии, или включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые перед применением могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

Для того, чтобы продлить действие лекарственного средства, часто желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто посредством использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с плохой растворимостью в воде. 35 Скорость абсорбции лекарственного средства в таком случае будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и

формы кристалла. В качестве альтернативы, замедленная абсорбция парентерально вводимой лекарственной формы достигается за счет растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе. Инъекционные депо-формы получают путем приготовления микрокапсулированных матриц лекарственного средства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера, а также от природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-композиции также получают посредством включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости, высвобождая активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или гидрофосфат кальция, и/или: а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) агентами для улучшения распадаемости, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) увлажняющими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, а также их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и туго наполненных желатиновых капсулах с такими вспомогательными веществами, как лактоза или молочный сахар, высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

5 Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области разработки фармацевтических препаратов. Они могут возможно содержать опалесцирующие агенты, а также могут представлять собой композицию, в которой
10 активный ингредиент (ингредиенты) высвобождается исключительно или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта возможно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения по
15 настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологическая композиция, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы
20 также входят в объем настоящего изобретения.

Мази, пасты, кремы и гели помимо активного соединения по настоящему изобретению могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и
25 оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи помимо соединений по настоящему изобретению могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные распыляющие вещества,
30 такие как хлорфторуглероды.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока
35 соединения через кожу также могут быть использованы усилители абсорбции.

Скорость можно контролировать либо с помощью мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

5 Для доставки в легкие терапевтическую композицию по изобретению готовят и вводят пациенту в твердой или жидкой дисперсной форме путем прямого введения, например, ингаляции, в дыхательную систему. Твердые или жидкие дисперсные формы активного соединения, полученные для практического осуществления настоящего изобретения, включают частицы пригодного для вдыхания размера: то есть частицы размера, достаточно малого, чтобы проходить через рот и гортань при 10 вдыхании и попадать в бронхи и альвеолы легких. Доставка аэрозольных терапевтических средств, в частности, антибиотиков в форме аэрозоля, известна в данной области техники (см., например, патентный документ США No. 5767068, авторы Van Devanter *et al.*, патентный документ США No. 5508269, авторы Smith *et al.*, и патентный документ WO 98/43650, автор Montgomery, все из которых включены в 15 настоящий документ посредством ссылки).

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

Согласно некоторым вариантам осуществления, в настоящем изобретении предложен способ лечения или предупреждения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически 20 эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Вирусная инфекция предпочтительно представляет собой коронавирусную инфекцию. Согласно некоторым вариантам осуществления, коронавирус представляет собой SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 или MERS-CoV. Предпочтительно коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

25 Количество или доза соединений по настоящему изобретению, ингибирующие вирус, могут варьироваться приблизительно от 0,01 мг/кг до 500 мг/кг, в качестве альтернативы, приблизительно от 1 до 50 мг/кг. Ингибирующие количества или дозы будут также варьироваться в зависимости от способа введения и возможности совместного применения с другими агентами.

30 В соответствии со способами лечения по настоящему изобретению, вирусные инфекции лечат или предупреждают у пациента, такого как человек или другое животное, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению в таких количествах и в течение такого периода времени, как это необходимо для достижения требуемого результата.

Под "терапевтически эффективным количеством" соединения по изобретению подразумевается количество соединения, оказывающее терапевтическое действие на субъекта, подвергаемого лечению, при разумном соотношении пользы и рисков, применимом к любому медицинскому лечению. Терапевтическое действие может быть объективным (т.е. измеримым при помощи какого-либо теста или маркера) либо субъективным (т.е. субъект указывает на эффект или ощущает его). Терапевтически эффективное количество соединения, описанного выше, может варьироваться, например, приблизительно от 0,1 мг/кг до 500 мг/кг, предпочтительно, приблизительно от 1 до 50 мг/кг. Эффективные дозы будут также варьироваться в зависимости от способа введения и возможности совместного применения с другими агентами. Однако следует понимать, что общее суточное потребление соединений и композиций по настоящему изобретению будет определено лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень терапевтически эффективной дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и питание пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Общая суточная доза соединений по настоящему изобретению, вводимых человеку или другому животному однократно или разделенными дозами, может составлять, например, от 0,01 до 50 мг/кг массы тела или чаще от 0,1 до 25 мг/кг массы тела. Композиции в виде однократной дозы могут содержать такие количества или их кратные доли, которые составляют суточную дозу. В общем случае схемы лечения в соответствии с настоящим изобретением включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, приблизительно от 10 мг до 1000 мг соединения (соединений) по настоящему изобретению в сутки однократно или в виде многократных доз.

Соединения по настоящему изобретению, описанные в контексте настоящего документа, могут быть введены, например, посредством инъекции, внутривенно, внутриартериально, субдермально, внутривентриально, внутримышечно или подкожно; либо перорально, трансбуккально, через нос, трансмукозально, местно, в виде офтальмологического препарата или путем ингаляции, в дозировках, варьирующихся приблизительно от 0,1 до 500 мг/кг массы тела, в качестве альтернативы, в

дозировках в диапазоне от 1 мг до 1000 мг/дозу, каждые 4–120 часов или в соответствии с требованиями для конкретного лекарственного средства. Способы в контексте настоящего документа подразумевают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения желаемого или заявленного эффекта. Как правило, фармацевтические композиции по настоящему изобретению следует вводить приблизительно от 1 до 6 раз в сутки или, в качестве альтернативы, в виде непрерывной инфузии. Подобное введение может быть использовано в качестве продолжительной или интенсивной терапии. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с фармацевтическими вспомогательными веществами или носителями с получением единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению организма и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать приблизительно от 5% до 95% активного соединения (масс./масс.). В качестве альтернативы, такие препараты могут содержать приблизительно от 20% до 80% активного соединения.

Могут потребоваться более низкие или высокие дозы, чем те, что указаны выше. Конкретная дозировка и схемы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность пациента к заболеванию, состоянию или симптомам, а также мнение лечащего врача.

По улучшении состояния пациента при необходимости может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации по настоящему изобретению. Впоследствии дозировка или частота введения, либо и то и другое, могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы облегчены до требуемого уровня. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов заболевания.

КОМБИНИРОВАННАЯ И ЧЕРЕДУЮЩАЯСЯ ТЕРАПИЯ

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одним или более противовирусными терапевтическими агентами или противовоспалительными агентами, используемыми для предупреждения или лечения вирусных заболеваний или связанных с ними патофизиологических процессов. Таким образом, соединения по настоящему изобретению и их соли, сольваты или другие их фармацевтически приемлемые производные могут применяться отдельно или в

комбинации с другими противовирусными или противовоспалительными терапевтическими агентами. Соединения в контексте настоящего документа и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в комбинации с одним или более другими агентами, используемыми, например, для предупреждения или

5 лечения респираторного заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания; антигистаминными препаратами, кортикостероидами (например, с пропионатом флутиказона, фууроатом флутиказона, дипропионатом беклометазона, будесонидом, циклесонидом, будесонидфууроатом мометазона, триамцинолоном, флунизолидом), НПВС (англ. NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs –

10 нестероидные противовоспалительные средства), модуляторами лейкотриена (например, с монтелукастом, зафирлукастом, пранлукастом), ингибиторами триптазы, ингибиторами IKK2, ингибиторами p38, ингибиторами Syk, ингибиторами протеазы, такими как ингибиторы эластазы, антагонистами интегрина (например, с антагонистами бета-2 интегрина), агонистами аденозина A2a, ингибиторами

15 высвобождения медиаторов, такими как кромогликат натрия, ингибиторами 5-липоксидазы (Zyflo), антагонистами DP1, антагонистами DP2, ингибиторами P13K-дельта, ингибиторами ITK, ингибиторами LP (лизофосфатидной кислоты) или ингибиторами FLAP (белка, активирующего 5-липоксидазу) (например, с 3-(3-(трет-бутилтио)-1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-5-((5-этилпиридин-2-ил)метокси)-1H-

20 индол-2-ил)-2,2-диметилпропаноатом натрия), бронходилататорами (например, с антагонистами мускарина, бета-2-агонистами), метотрексатами и аналогичными средствами; с терапией моноклональными антителами, такими как анти-IgE, анти-TNF, анти-IL-5, анти-IL-6, анти-IL-12, анти-IL-1 и аналогичные средства; терапией цитокиновыми рецепторами, например, этанерцептом и аналогичными средствами;

25 антигеннеспецифической иммунотерапией (например, интерфероном или другими цитокинами/хемокинами, модуляторами хемокиновых рецепторов, такими как антагонисты CCR3, CCR4 или CXCR2, другими агонистами или антагонистами цитокинов/хемокинов, агонистами TLR и аналогичными средствами), подходящими противоинфекционными средствами, включая антибиотические средства,

30 противогрибковые средства, противогельминтные средства, противомаларийные средства, противопротозойные средства, противотуберкулезные средства и противовирусные средства, включая перечисленные на сайте <https://www.drugs.com/drug-class/anti-infectives.html>. В целом, комбинированная терапия обычно предпочтительнее чередующейся терапии, поскольку приводит к

35 множественным одновременным воздействиям на вирус.

Когда композиции по настоящему изобретению содержат комбинацию соединения формулы, описанной в контексте настоящего документа, и одного или более терапевтических или профилактических агентов, соединение и дополнительный агент должны присутствовать в дозировках, составляющих приблизительно от 1 до 100% и, более предпочтительно, приблизительно от 5 до 95% от дозы, обычно вводимой в режиме монотерапии. Дополнительные агенты можно вводить отдельно от соединений по настоящему изобретению в рамках схемы введения многократных доз. В качестве альтернативы, такие агенты могут быть частью единичной лекарственной формы, будучи объединены с соединением по настоящему изобретению в единую композицию.

“Дополнительные терапевтические или профилактические агенты” включают, не ограничиваясь перечнем, иммунотерапию (например, интерферон), терапевтические вакцины, антифибротические средства, противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды или НПВС, бронходилататоры, такие как бета-2-адренергические агонисты и ксантины (например, теofilлин), муколитические средства, антимускариновые средства, антилейкотриены, ингибиторы клеточной адгезии (например, антагонисты ICAM (англ. intercellular adhesion molecule – молекула межклеточной адгезии), антиокислители (например, N-ацетилцистеин), агонисты цитокинов, антагонисты цитокинов, легочные сурфактанты и/или противомикробные и противовирусные средства (например, рибавирин и амантидин). Композиции в соответствии с изобретением также могут быть использованы в комбинации с генной заместительной терапией.

СОКРАЩЕНИЯ

В описаниях схем и в примерах могут быть использованы следующие сокращения: Ac для ацетила; AcOH для уксусной кислоты; Coc_2O для ди-трет-бутилдикарбоната; Coc для трет-бутоксикарбонила; Bz для бензоила; Bn для бензила; $t\text{-BuOK}$ для трет-бутоксидкалия; «солевой раствор» для водного раствора хлорида натрия; CDI для карбонилдиимидазола; ДХМ (англ. DCM) или CH_2Cl_2 для дихлорметана; CH_3 для метила; CH_3CN для ацетонитрила; Cs_2CO_3 для карбоната цезия; CuCl для хлорида меди (I); CuI для йодида меди (I); dba для дибензилиденацетона; DBU для 1,8-диазабицикло[5.4.0]-ундек-7-ена; DEAD для диэтилазодикарбоксилата; DIAD для диизопропилазодикарбоксилата; DIPEA или $(i\text{-Pr})_2\text{EtN}$ для N,N-диизопропилэтиламина; DMP или периодинан Десса-Мартина для 1,1,2-трис(ацетилокси)-1,2-дигидро-1,2-бензойдокси-3-(1H)-она; DMAP для 4-диметиламинопиридина; DME для 1,2-диметоксиэтана; ДМФА (англ. DMF) для N,N-

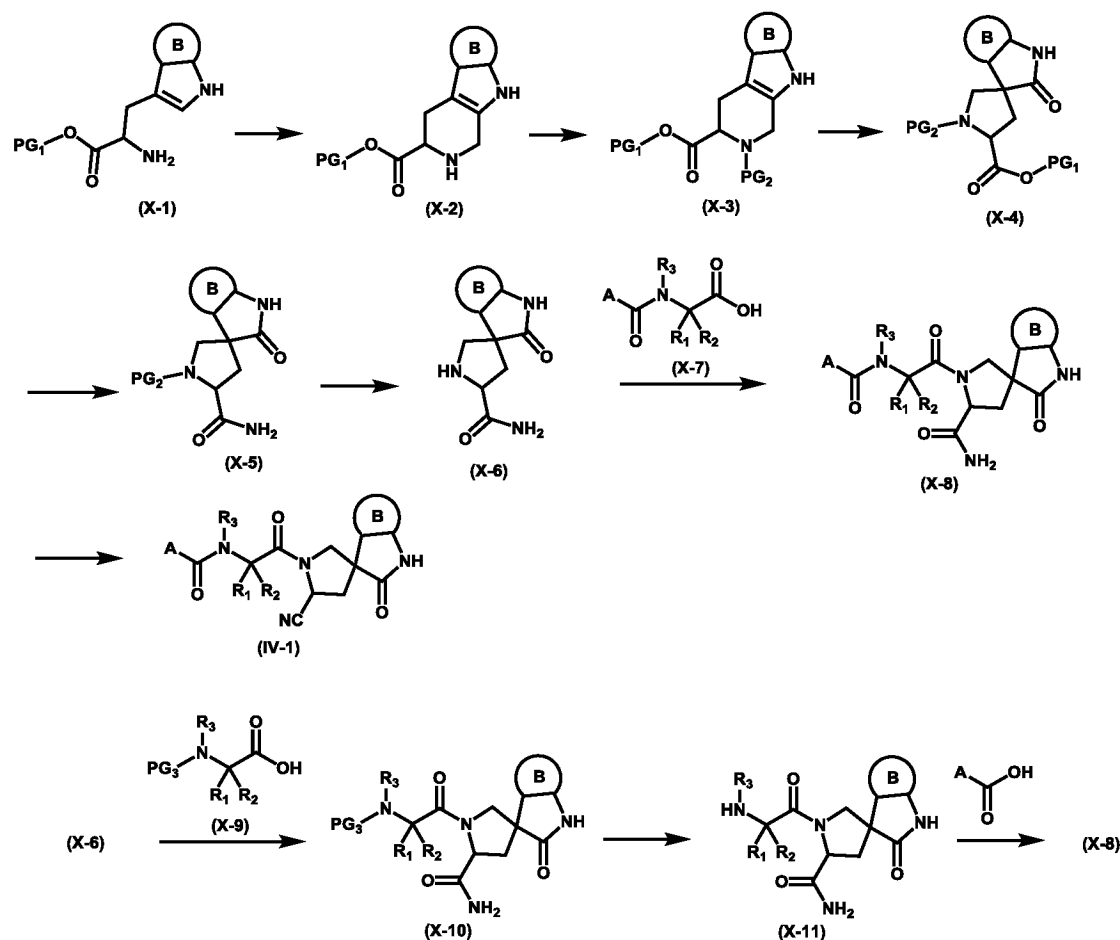
диметилформаида; ДМСО (англ. DMSO) для диметилсульфоксида; EtOAc для этилацетата; EtOH для этанола; Et₂O для диэтилового эфира; HATU для гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-2-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия; HCl для хлористого водорода; K₂CO₃ для карбоната калия; n-BuLi для n-бутиллития; DDQ для 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона; LDA для диизопропиламида лития; LiTMP для 2,2,6,6-тетраметилпиперидината лития; MeOH для метанола; Mg для магния; MOM для метоксиметила; Ms для мезила или -SO₂-CH₃; NaHMDS для бис(триметилсилил)амида натрия; NaCl для хлорида натрия; NaN для гидрида натрия; NaHCO₃ для бикарбоната натрия или гидрокарбоната натрия; Na₂CO₃ для карбоната натрия; NaOH для гидроксида натрия; Na₂SO₄ для сульфата натрия; NaHSO₃ для бисульфита натрия или гидросульфита натрия; Na₂S₂O₃ для тиосульфата натрия; NH₂NH₂ для гидразина; NH₄Cl для хлорида аммония; Ni для никеля; OH для гидроксила; OsO₄ для тетроксидосмия; OTf для трифлата; PPA для полифосфорной кислоты; PTSA для p-толуолсульфокислоты; PPTS для p-толуолсульфоната пиридиния; TBAF для фторида тетрабутиламмония; ТЭА (англ. TEA) или Et₃N для триэтиламина; TES для триэтилсилила; TESCl для триэтилсилилхлорида; TESOTf для триэтилсилилтрифторметансульфоната; TFA для трифторуксусной кислоты; ТГФ (англ. THF) для тетрагидрофурана; TMEDA для N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин; TPP или PPh₃ для трифенилфосфина; Tos или Ts для тозила или -SO₂-C₆H₄CH₃; Ts₂O для ангидрида толилсульфоновой кислоты или тозилангидрида; TsOH для p-толуолсульфокислоты; Pd для палладия; Ph для фенила; Pd₂(dba)₃ для трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0); Pd(PPh₃)₄ для тетраакис(трифенилфосфин)палладия (0); PdCl₂(PPh₃)₂ для транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II); Pt для платины; Rh для родия; Тк для комнатной температуры; Ru для рутения; TBS для трет-бутилдиметилсилила; TMS для триметилсилила; и TMSCl для триметилсилилхлорида.

СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны в сочетании со следующими схемами синтеза, иллюстрирующими способы, посредством которых могут быть получены соединения по изобретению, и предназначенными исключительно для иллюстрации без ограничения объема изобретения. Для специалистов в данной области техники будут очевидными различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления, причем такие изменения и модификации, включая без ограничения те из них, которые относятся к химическим структурам, заместителям, производным и/или способам по

изобретению, могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

Схема 1



- 5 На Схеме 1 представлен общий способ получения соединения формулы (IV-1) из сложного аминоэфира (X-1), где В является таким, как определено ранее, а PG₁ представляет собой C1-C4 алкил или Вп. Обработкой амина (X-1) формальдегидом получают циклизованный амин (X-2), который превращают в соединение (X-3) с помощью соответствующей защитной группы PG₂ (например, Boc). Соединение (X-3) обрабатывают NBS (англ. N-bromosuccinimide – N-бромсукцинимид) в растворителях, содержащих AcOH, при низкой температуре и получают перегруппированное спиральное производное пролина (X-4). Примеры такой последовательности превращений описаны в литературе (Pellegrini C. et al. "Synthesis of the Oxindole Alkaloid (-)-Horsfiline (Синтез оксииндольного алкалоида (-)-хорсфилина)" *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, vol. 5, No. 10, pp 1979-1992; Efremov, I. V. et al. "Discovery and Optimization of a Novel Spiropyrrolidine Inhibitor of β -Secretase (BACE1) through Fragment-Based Drug Design (Открытие и оптимизация нового спиропирролидинового ингибитора β -секретазы (BACE1) с использованием методологии разработки
- 10
- 15

лекарственных средства на основе фрагментов)” Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55, 9069-9088). Сложный эфир (X-4) обрабатывают NH_3 (например, раствором аммиака в MeOH, NH_3OH и т.д.) и получают амид (X-5), который после удаления защитной группы PG_2 (например, в присутствии TFA, HCl и т.д.) превращается в амин (X-6).

5 Конденсация амина (X-6) с кислотой (X-7), где A, R_1 , R_2 и R_3 – такие, как определены ранее, в условиях амидного связывания (например, в присутствии HATU (англ. Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium – гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония), EDC (англ. N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide – N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), DCC (англ. dicyclohexylcarbodiimide – дициклогексилкарбодиимид) и т.д.) приводит к

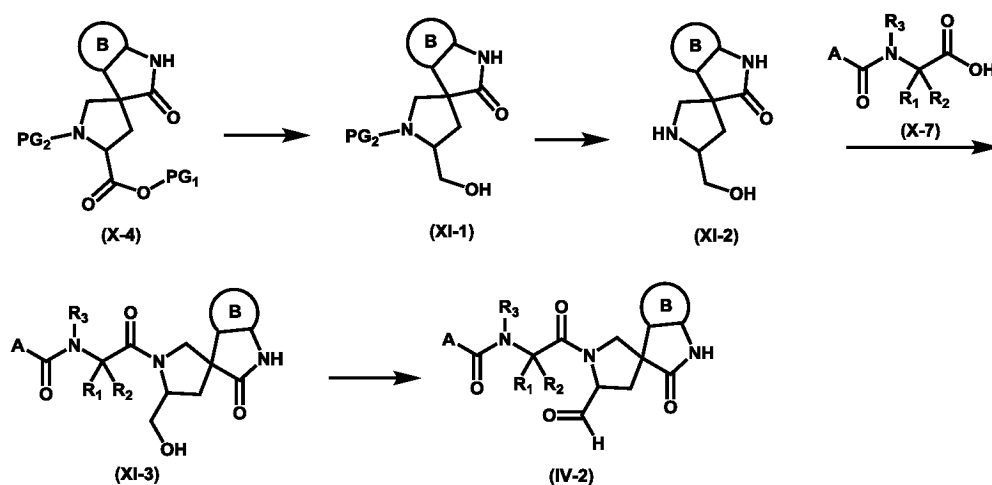
10 получению амида (X-8). Амид (X-8) превращают в нитрил (IV-1) в условиях дегидратации, таких как, не ограничиваясь перечнем, с использованием TFAA/ Et_3N , $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2/\text{Cl}_2\text{CHCN}$, реагента Бургесса или ТЗР.

В качестве альтернативы, конденсация амина (X-6) с кислотой (X-9), где R_1 , R_2 и

15 R_3 такие, как определены ранее, а PG_3 представляет собой подходящую защитную группу (например, Cbz), в условиях амидного связывания (например, в присутствии HATU, EDC, DCC и т.д.) приводит к получению амида (X-10). После удаления PG_3 (например, гидрированием) получают аминопроизводное (X-11). Конденсацией амина (X-11) с кислотой (A-COOH), где A является таким, как определено ранее, в условиях

20 амидного связывания (например, в присутствии HATU, EDC, DCC и т.д.) или в условиях образования ацилгалогенида (например, в присутствии реагента Ghosez) получают амид (X-8).

Схема 2

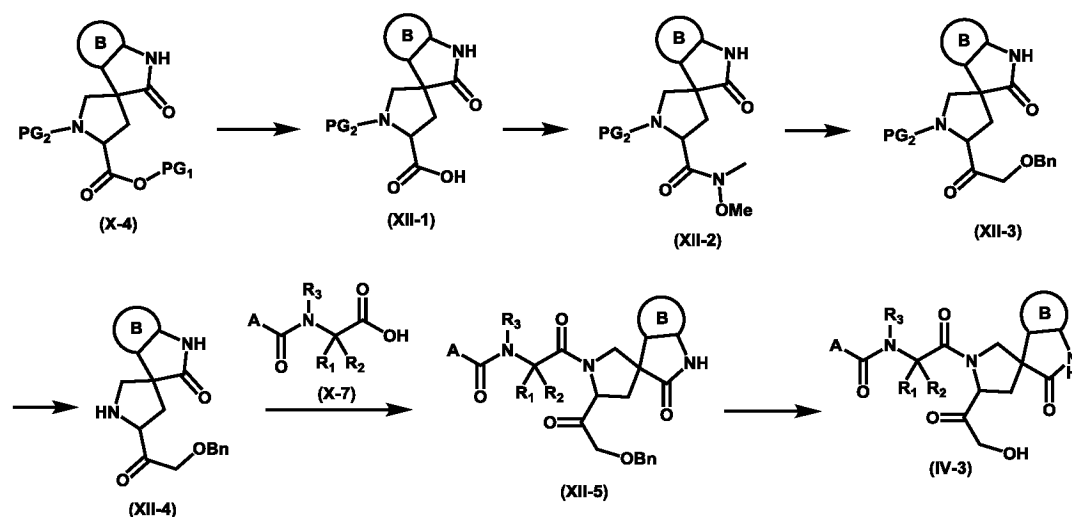


25 На Схеме 2 показан общий способ синтеза альдегида Формулы (IV-2), где A, R_1 , R_2 , R_3 и B такие, как определены ранее. Сложноэфирное соединение Формулы (X-4),

где B, PG₁ и PG₂ такие, как определены ранее, восстанавливают до спирта (XI-1) с помощью восстанавливающих реагентов, таких как, не ограничиваясь перечнем, LiBH₄, NaBH₄ или DIBAL-H.

Защитную группу PG₂ (например, Boc) в соединении (XI-1) удаляют в кислой среде с помощью таких реагентов, как TFA, HCl, муравьиная кислота, TMSOTf/лутидин (англ. TMSOTf, Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate – триметилсилилтрифторметансульфонат или триметилсилилтрифлат) и т.д. Взаимодействием амина (XI-2) с кислотой (X-7), где A, R₁, R₂ и R₃ такие, как определены ранее, в присутствии связывающих реагентов, таких как HATU, EDC или DCC, получают соединение (XI-3). Окисление спирта формулы (XI-3) мягкими окислителями, такими как ДМСО/Ас₂О, периодинан Десса-Мартина, IBX, SO₃-пиридин/ДМСО/Et₃N, приводит к образованию альдегида (IV-2).

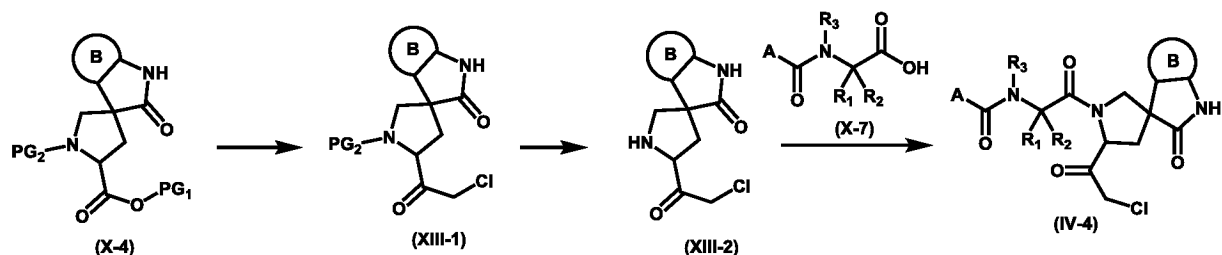
Схема 3



На Схеме 3 показан общий способ синтеза гидроксиметилкетона Формулы (IV-3). В результате гидролиза сложноэфирного соединения (X-4), где B, PG₁ и PG₂ такие, как определены ранее, получают кислоту (XII-1). Амид (XII-2) может быть получен из кислоты (XII-1) взаимодействием с N,O-диметилгидроксиламином в присутствии реагентов, таких как HATU, EDC, DCC и т.д. Амид (XII-2) обрабатывают при низкой температуре (например, -60°C) металлорганическим реагентом, полученным из BOM-Cl, Mg и HgCl₂, с образованием кетона (XII-3). После удаления группы PG₂ (например, с помощью PTSA (англ. para-toluenesulphonic acid – п-толуолсульфоукислота), если PG₂ представляет собой Boc) получают амин (XII-4). Взаимодействие амина (XII-4) с кислотой (X-7), где A, R₁, R₂ и R₃ такие, как определены ранее, в присутствии реагентов, связывающих амиды, таких как HATU, EDC, DCC и т.д., дает соединение

(XII-5). После удаления бензильной группы в соединении (XII-5) в условиях гидрирования (Pd/C, H₂) получают соединение Формулы (IV-3).

Схема 4

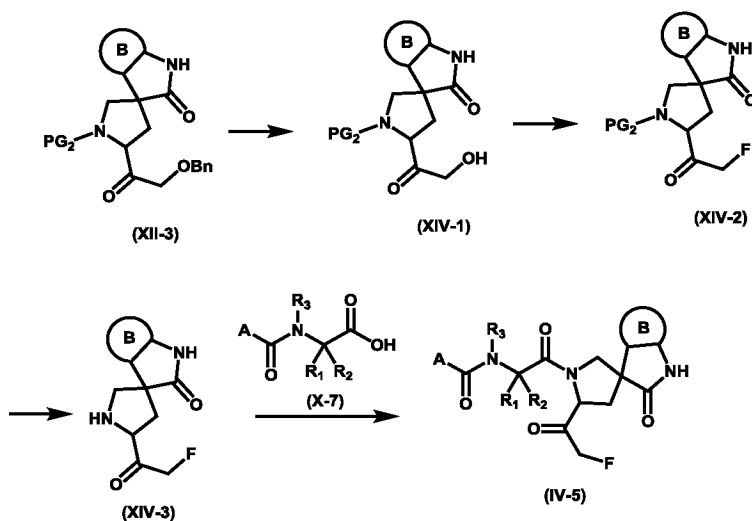


5

На Схеме 4 показан общий способ синтеза хлорметилкетона Формулы (IV-4). Сложный эфир (X-4) обрабатывают металлорганическим реагентом, полученным из ICH₂Cl и соответствующего основания, таким как LDA, MeLi/LiBr или BuLi, и получают хлоркетон (XIII-1). После удаления группы PG₂ (например, с помощью PTSA, если PG₂ представляет собой BOC) получают амин (XIII-2). Взаимодействием амина (XIII-2) с кислотой (X-7), где A, R₁, R₂ и R₃ такие, как определены ранее, в присутствии связывающих реагентов, таких как HATU, EDC, DCC и т.д., получают соединение (IV-4).

10

Схема 5



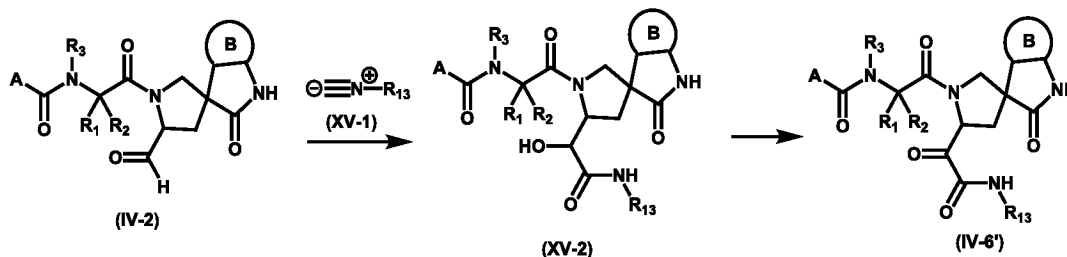
15

На Схеме 5 показан общий способ синтеза фторметилкетона Формулы (IV-5). Гидрированием при катализе Pd удаляют группу Bn в соединении (XII-3) и получают спирт (XIV-1). Спирт (XIV-1) превращают в фторметилкетон (XIV-2) в присутствии, например, SF₄, Tf₂O/лутидин/TBAF (англ. tetrabutyl ammonium fluoride – фторид тетрабутиламмония), C₄F₉SO₂F/HF-Et₃N и т.д. После удаления группы PG₂ (например, в помощь PTSA, если PG₂ представляет собой BOC) получают амин (XIV-3).

20

Взаимодействием амина (XIV-3) с кислотой (X-7), где A, R₂ и R₃ такие, как определены ранее, в присутствии реагентов, связывающих амиды, таких как HATU, EDC, DCC и т.д. получают соединение (IV-5).

Схема 6

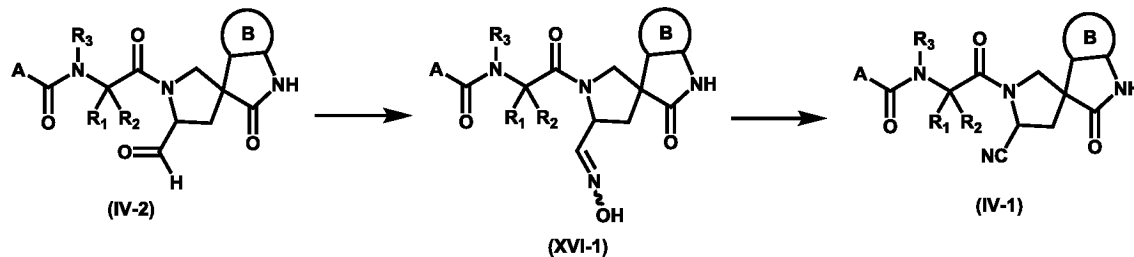


5

На Схеме 6 показан общий способ синтеза α -кетоамида Формулы (IV-6). Обработкой альдегида Формулы (IV-2), где A, R₁, R₂, R₃ и B такие, как определены ранее, изонитрильным соединением (XV-1), где R₁₃ является таким, как определен ранее, получают α -гидроксиламид (XV-2). После окисления соединения (XV-2) соответствующими окислителями, такими как периодинан Десса-Мартина, (COCl)₂/DMCO/Et₃N, PCC, SO₃-пиридин/DMCO/Et₃N, получают α -кетоамид формулы (IV-6').

10

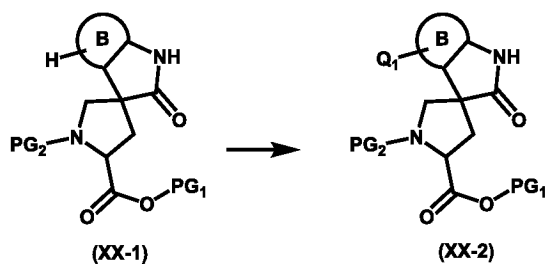
Схема 7



В качестве альтернативы, нитрильное соединение (IV-1) может быть синтезировано из альдегида (IV-2) с помощью способа, изображенного на Схеме 7. Конденсацией альдегида (IV-2) с гидроксидом гидроксиламина в подходящих растворителях, таких как ДМСО, i-PrOH, пиридин и т.д., получают оксим формулы (XVI-1). После обработки оксима (XVI-1) в условиях катализируемой кислотой дегидратации, например, в присутствии Cu(OAc)₂/MeCN, HCl и т.д., получают нитрильное производное (IV-1).

20

Схема 8



На Схеме 8 показан общий способ синтеза замещенных спироциклов формулы (XX-2) (Q_1 определен как галоген или возможно замещенный алкил). Функционализированный спироцикл (XX-2) может быть получен обработкой спироциклического соединения Формулы (XX-1), где B, PG_1 и PG_2 такие, как определены ранее, электрофильным реагентом, включая, но не ограничиваясь перечнем: сульфурилхлорид, *N*-хлорсукцинимид, *N*-бромсукцинимид, SelectFluor или NFSI (англ. N-fluorobenzenesulfonimide – N-фторбензолсульфонимид).

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны вместе со следующими примерами, предназначенными исключительно для иллюстрации и не ограничивающими объема настоящего изобретения. Исходные вещества были либо предоставлены коммерческим поставщиком, либо синтезированы способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Общие условия

Масс-спектры регистрировали в системах ЖХ-МС (англ. LC-MS, Liquid Chromatography–Mass Spectrometry – жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) с электрораспылительной ионизацией. Применяемые системы представляли собой системы Agilent 1290 Infinity II с квадрупольным детектором Agilent 6120. Для получения спектров использовали колонку ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 x 30 мм, 1,8 микрон). Спектры снимали при температуре 298К, используя в качестве подвижной фазы 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде (A) и 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (B). Спектры снимали при следующем градиенте растворителя: 5% (B) в течение 0–1,5 мин, 5–95% (B) в течение 1,5–4,5 мин и 95% (B) в течение 4,5–6 мин. Скорость потока растворителя составляла 1,2 мл/мин. Соединения регистрировали при длинах волн 210 нм и 254 нм. $[M+H]^+$ относится к моноизотопным молекулярным массам.

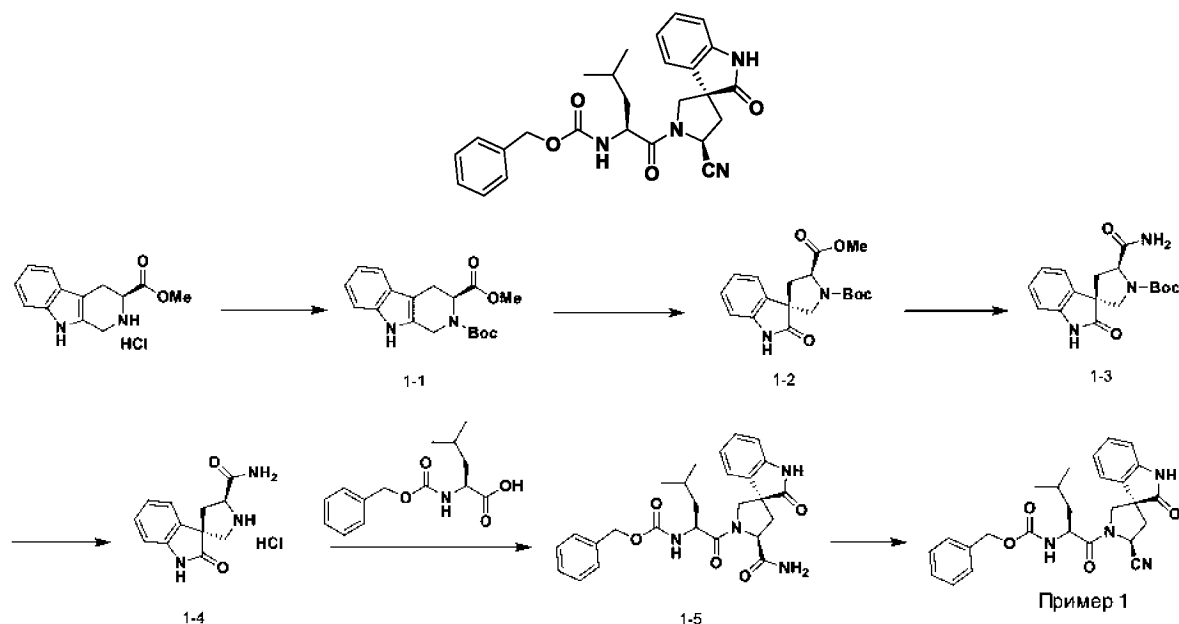
Спектры ЯМР (англ. NMR, Nuclear Magnetic Resonance – ядерно-магнитный резонанс) снимали на спектрометре Bruker 400 МГц. Спектры определяли при

температуре 298К и соотносили с пиком растворителя. Химические сдвиги для ^1H ЯМР приведены в миллионных долях (м.д., англ. ppm).

Соединения очищали при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ, англ. RP-HPLC, Reverse-Phase High-Performance Liquid Chromatography) с использованием автоматизированной системы дозирования жидкостей Gilson GX-281. Соединения очищали на колонке Phenomenex Kinetex EVO C18 (250 x 21,2 мм, 5 микрон), если не указано иное. Соединения очищали при температуре 298К, используя в качестве подвижной фазы воду (А) и ацетонитрил (В) с градиентом элюирования 0–100% (В), если не указано иное. Скорость потока растворителя составляла 20 мл/мин, соединения детектировали при длине волны 254 нм.

В качестве альтернативы, соединения очищали при помощи нормально-фазовой жидкостной хроматографии (НФЖХ, англ. NPLC, Normal-Phase Liquid Chromatography), используя систему очистки Teledyne ISCO Combiflash. Соединения очищали на силикагелевом картридже REDISEP. Очистку соединений проводили при температуре 298К, детектировали при длине волны 254 нм.

Пример 1



20

Стадия 1-1

Гидрохлорид метил-(S)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (500 мг, 1,875 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляли триэтиламин (523 мкл, 3,75 ммоль) и 2,0 М раствор ди-трет-бутилдикарбоната в ДХМ (1031 мкл, 2,062 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

3 ч, гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–30% смеси EtOAc /циклогексан получали соединение (1-1) (578 мг, 1,749 ммоль, выход 93%).

5 Стадия 1-2

Соединение (1-1) растворяли в ТГФ (15 мл), AcOH (10 мл) и воде (10 мл). Раствор охлаждали до температуры -15°C . Прибавляли по каплям раствор NBS (328 мг, 1,843 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь медленно нагревали до температуры 5°C в течение 1 ч. Реакцию гасили Na_2SO_3 и насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (2 х). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси EtOAc /циклогексан получали соединение (1-2) (328 мг, 0,947 ммоль, выход 53,9%).

15 Стадия 1-3

Соединение (1-2) (328 мг, 0,947 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли 7N раствор аммиака в MeOH (5 мл, 35,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Растворитель удаляли в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–10% смеси MeOH /ДХМ и на колонке C18 с использованием 0–50% смеси $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ получали соединение (1-3) (101 мг, 0,305 ммоль, выход 32,2%).

20 Стадия 1-4

Соединение (1-3) (100 мг, 0,302 ммоль) растворяли в ДХМ и добавляли трифторуксусную кислоту (232 мкл, 3,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли ДХМ (10 мл) и толуол (10 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и добавляли 1M HCl (0,6 мл, 2 экв.). Удаляли растворитель. Полученное соединение (1-4) (91 мг, 0,340 ммоль, количественный выход) использовали на следующей стадии.

25 Стадия 1-5

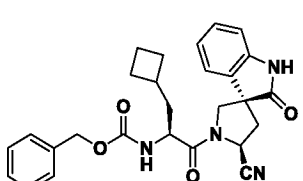
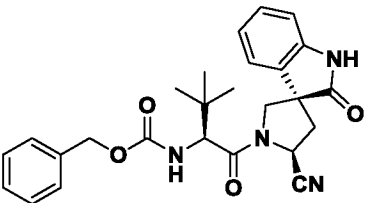
30 Соединение (1-4) (15 мг, 0,056 ммоль) и ((бензилокси)карбонил)-L-лейцин (14,87 мг, 0,056 ммоль) растворяли в ТГФ (0,5 мл) и ДМФА (0,1 мл). Добавляли DIPEA (30,0 мкл, 0,168 ммоль) и NATU (21,30 мг, 0,056 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, гасили водой и экстрагировали EtOAc (2 х).

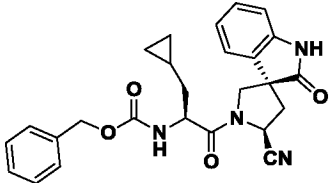
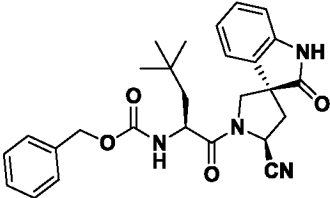
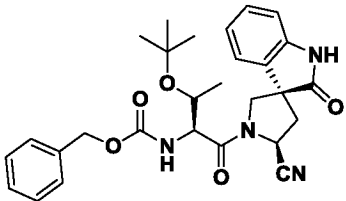
Органический слой наносили на силикагель, элюировали 0–70% смесью ацетон/циклогексан и получали соединение (1-5) (15 мг, 0,031 ммоль, выход 55,9%).

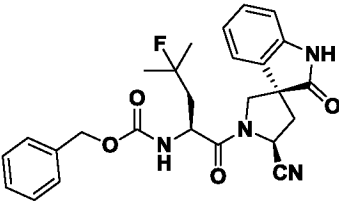
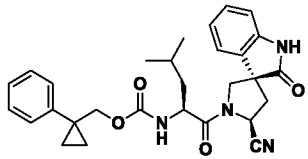
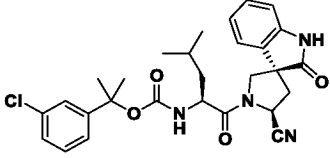
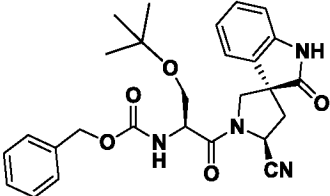
Стадия 1-6

Соединение (1-5) (60 мг, 0,125 ммоль) растворяли в ДХМ (1,254 мл) (нерастворимо). Добавляли триэтиламин (140 мкл, 1,003 ммоль) и TFAA (70,8 мкл, 0,502 ммоль). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную массу разбавляли ДХМ и гасили насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой наносили на силикагель и элюировали 0–50% смесью ацетон/циклогексан, после преп-ВЭЖХ при элюировании 20–85% смесью $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с добавлением 0,1% муравьиной кислоты получали Пример 1 (14 мг, 0,056 ммоль) в виде порошкообразного вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,70 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,28 (td, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,17 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,06 – 4,94 (m, 2H), 4,48 (td, $J = 9,0, 5,0$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 1,80 (dd, $J = 13,8, 6,9$ Гц, 1H), 1,74 – 1,56 (m, 2H), 0,96 (dd, $J = 8,7, 6,6$ Гц, 6H). $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/e 483,18.

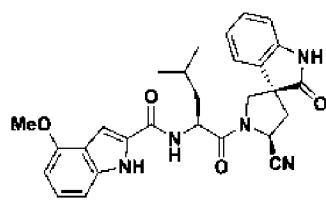
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример №	Структура	МС	ЯМР
2		$[\text{M}-\text{H}]^-$ 471,16	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,39 – 7,28 (m, 5H), 7,28 (td, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,06 – 6,93 (m, 2H), 5,14 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,00 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 4,28 (dd, $J = 8,2, 6,2$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,67 (dd, $J = 7,9, 1,9$ Гц, 2H), 2,44 (m, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 3H), 1,97 – 1,62 (m, 5H)
3		$[\text{M}-\text{H}]^-$ 459,17	^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,55 (s, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 5H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,80 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,04 (t, $J =$

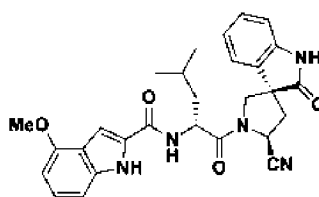
			8,4 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,16 (dd, $J = 17,5, 9,8$ Гц, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 2,64 – 2,48 (m, 2H), 0,97 (s, 9H)
4		[M+Na] ⁺ 481,16	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 8,17 (s, 1H), 7,32 – 7,13 (m, 6H), 6,92 – 6,74 (m, 3H), 5,53 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,96 – 4,78 (m, 3H), 4,36 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,92 (dd, $J = 49,8, 10,4$ Гц, 2H), 2,71 (dd, $J = 13,2, 8,7$ Гц, 1H), 2,40 (dd, $J = 13,2, 8,3$ Гц, 1H), 1,55 (ddt, $J = 36,2, 13,7, 6,8$ Гц, 2H), 0,60 (ddt, $J = 10,2, 7,6, 3,7$ Гц, 1H), 0,41 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 0,00 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H)
5		[M+Na] ⁺ 497,19	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 8,26 (s, 1H), 7,32 – 7,16 (m, 6H), 6,95 – 6,82 (m, 3H), 5,35 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,01 – 4,73 (m, 3H), 4,41 (td, $J = 8,5, 4,7$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2,79 (dd, $J = 13,1, 9,0$ Гц, 1H), 2,45 (dd, $J = 13,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,72 (dd, $J = 14,5, 4,8$ Гц, 1H), 1,51 (dd, $J = 14,5, 8,2$ Гц, 1H), 0,90 (s, 9H)
6		[M+Na] ⁺ 527,22	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 8,44 (s, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 6H), 7,05 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J = 19,5, 7,7$ Гц, 2H), 5,87 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,36 (dd, $J = 8,0, 3,7$ Гц, 1H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 4,07 – 3,92 (m, 2H), 2,87 (dd, $J = 13,1, 9,0$ Гц, 1H), 2,54 (dd, $J = 13,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,21 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H)

7		<p>[M+Na]⁺ 501,19</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,66 (s, 1H), 7,46 – 7,20 (m, 6H), 7,07 – 6,86 (m, 3H), 5,71 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,08 – 4,88 (m, 3H), 4,63 (td, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 1H), 4,00 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,83 (dd, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 2,52 (dd, J = 13,2, 8,3 Гц, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 1H), 1,41 (dd, J = 21,4, 4,6 Гц, 6H), 1,26 (s, 1H)
8		<p>[M+Na]⁺ 523,24</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,69 (s, 1H), 7,38 – 7,17 (m, 5H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,15 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,42 (td, J = 9,2, 4,9 Гц, 1H), 4,23 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 2H), 2,83 – 2,56 (m, 2H), 1,84 – 1,53 (m, 3H), 0,94 (m, 8H), 0,92 – 0,81 (m, 2H)
9		<p>[M-H]⁻ 521, 523</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,66 (s, 1H), 7,40 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 6,97 (dd, J = 7,5, 1,2 Гц, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,11 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,35 (td, J = 9,5, 4,7 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,66 (m, 7H), 1,58 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,91 (d, J = 6,5 Гц, 3H)
10		<p>[M+Na]⁺ 513,20</p>	

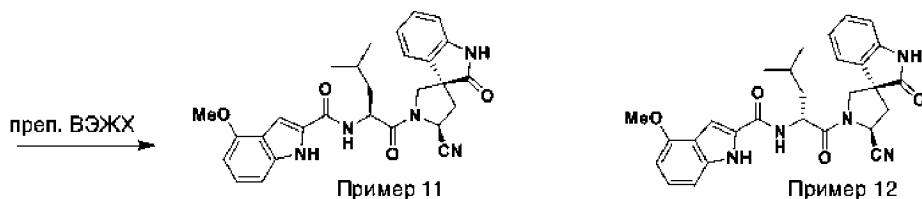
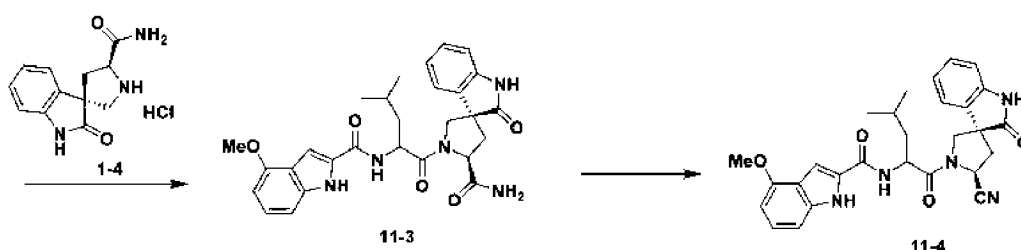
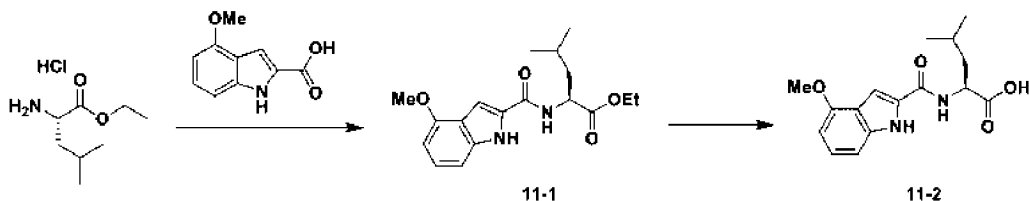
Примеры 11 и 12



Пример 11



Пример 12



Стадия 1

- 5 4-Метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (1 г, 5,23 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид этил-L-лейцината (1,024 г, 5,23 ммоль), основание Хунига (2,3 мл, 13,08 ммоль), DMAP (0,032 г, 0,262 ммоль) и НАТУ (2,0 г, 5,23 ммоль).

- 10 Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, гасили водой и экстрагировали МТБЕ (англ. methyl t-butyl ether – метил-трет-бутиловый эфир). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси EtOAc/циклогексан получали соединение (11-1) (1,47 г, 4,42 ммоль, выход 85%).

- 15 Стадия 2

Соединение (11-1) (1,47 г, 4,42 ммоль) растворяли в ТГФ (29,5 мл) и воде (14,74 мл). Добавляли при температуре 0°C LiOH-H₂O (0,278 г, 6,63 ммоль). Смесь энергично перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин, гасили 1М HCl (6,6 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–15% смеси MeOH/ДХМ получали соединение (11-2) (1,32 г).

Стадия 3

Соединение (1-4) (50 мг, 0,187 ммоль) и соединение (11-2) (56,8 мг, 0,187 ммоль) растворяли в ТГФ (1,6 мл) и ДМФА (0,3 мл). Добавляли основание Хунига (98 мкл, 0,560 ммоль) и NATU (56,8 мг, 0,149 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой наносили на силикагель, элюировали 0–50% смесью ацетон/циклогексан и получали соединение (11-3) (75 мг, 0,145 ммоль, выход 78%) в виде смеси двух диастереомеров.

Стадия 4

В суспензию соединения (11-3) (67 мг, 0,129 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) добавляли при температуре 0°C триэтиламин (144 мкл, 1,036 ммоль) и TFAA (73,1 мкл, 0,518 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой наносили на силикагель, элюировали 0–50% смесью EtOAc/циклогексан и получали соединение (11-4) (48 мг, 0,096 ммоль, выход 74,2%) в виде смеси двух диастереомеров.

Стадия 5

После очистки соединения (11-4) (5 мг) на преп-ВЭЖХ с использованием 20–85% смеси MeCN/H₂O, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, получали Пример 11 (1,8 мг) и Пример 12 (1,9 мг).

Пример 11

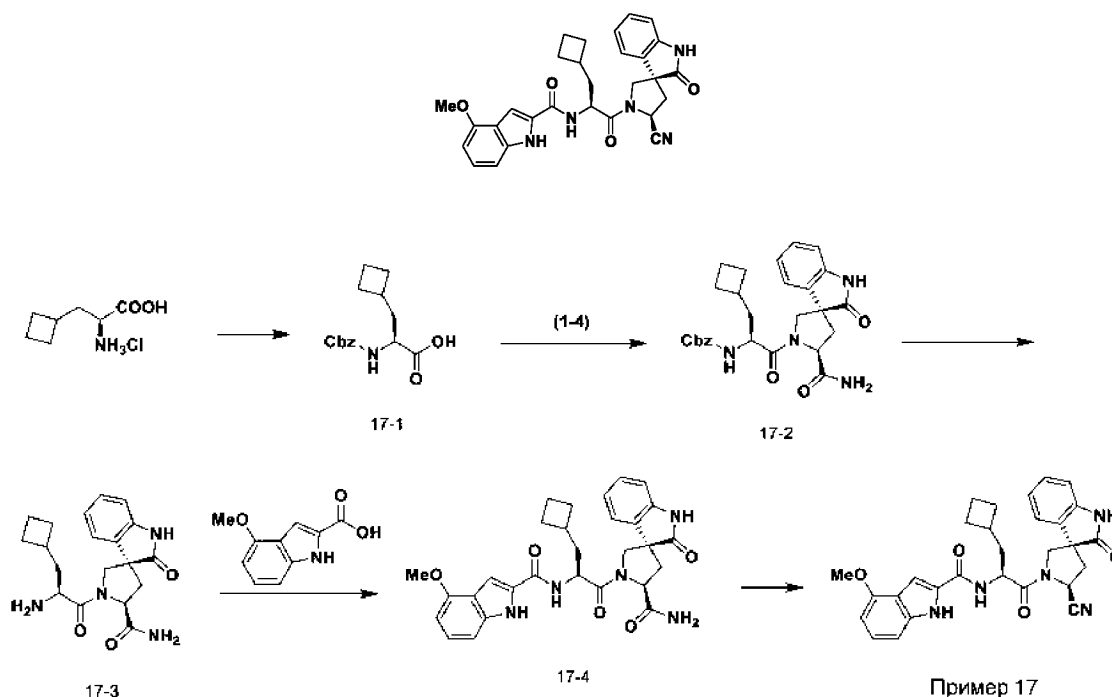
¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,47 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,10 – 6,89 (m, 5H), 6,85 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,76 (td, J = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,41 (dd, J = 7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,03 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,23 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (td, J = 13,5, 8,2 Гц, 2H), 1,71 (ddd, J = 14,5, 9,9, 3,9 Гц, 2H), 1,58 (ddd, J = 13,8, 9,7, 4,9 Гц, 1H), 0,86 (dd, J = 11,9, 6,4 Гц, 6H). [M+Na] m/e 522,19.

Пример 12

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,75 (s, 0,33H), 10,59 (s, 0,67H), 9,58 (s, 0,67H), 9,54 (s, 0,33H), 8,10 (d, $J = 7,8$ Гц, 0,33H), 7,90 (d, $J = 8,7$ Гц, 0,67H), 7,34 – 6,71 (m, 8H), 6,42 (m, 1H), 5,90 (t, $J = 8,0$ Гц, 0,33H), 5,06 (t, $J = 8,3$ Гц, 0,67H), 4,98 (ddd, $J = 11,3, 7,7, 4,0$ Гц, 0,33H), 4,83 (td, $J = 9,1, 4,7$ Гц, 0,67H), 4,00 (dd, $J = 11,7, 1,4$ Гц, 0,39H), 3,97 – 3,87 (m, 1,41H), 3,81 (m, 3H), 3,51 (d, $J = 11,7$ Гц, 0,39H), 2,65 – 2,49 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,71 – 1,51 (m, 2H), 0,96 – 0,90 (m, 2H), 0,75 (dd, $J = 6,3, 4,1$ Гц, 4H). $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/e$ 522,19.

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
13		$[\text{M}+\text{H}]^+$ 540,23	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d): δ 8,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 6,95 – 6,76 (m, 4H), 6,44 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,99 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,89 – 4,79 (m, 1H), 4,17 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,82 (dd, $J = 13,1, 8,9$ Гц, 1H), 2,48 (dd, $J = 13,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,77 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,74 – 1,56 (m, 6H), 1,37 (s, 1H), 1,19 (d, $J = 1,6$ Гц, 4H), 1,14 – 1,01 (m, 1H), 0,89 – 0,76 (m, 1H)
14		$[\text{M}+\text{H}]^+$ 540,26	
15		$[\text{M}+\text{H}]^+$ 514,21	
16		$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 536,22	



Стадия 1

- 5 В смесь гидрохлорида (2S)-2-амино-3-циклобутилпропионовой кислоты (0,359 г, 2 ммоль) и NaOH (240 мг, 6,00 ммоль) в смеси толуол/вода (4 мл /4 мл) добавляли при температуре 0°C Cbz-Cl (0,314 мл, 2,200 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч разделяли два слоя и водный слой промывали MBTE. Затем водный слой обрабатывали 1M раствором HCl до величины pH~2.
- 10 Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и получали соединение (17-1) (0,46 г, 1,659 ммоль, выход 83%).

Стадия 2

- 15 В смесь соединения (17-1) (104 мг, 0,374 ммоль), соединения (1-4) (80 мг, 0,299 ммоль) и DIPEA (183 мкл, 1,046 ммоль) в ДХМ/ДМФА (1,0/0,5 мл) при комнатной температуре добавляли NATU (136 мг, 0,359 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат
- 20 концентрировали в вакууме. После очистки остатка на колонке с силикагелем получали соединение (17-2) (98 мг, 0,200 ммоль, выход 66,9%). [M-H]⁻, 489,16

Стадия 3

Суспензию соединения (17-2) (25 мг, 0,051 ммоль) и Pd-C (5,42 мг, 5,10 мкмоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали H₂ при давлении 1 атм в течение 40 мин. Смесь

разбавляли ДХМ, фильтровали через целит, промывали ДХМ и концентрировали в вакууме. Продукт (17-3) использовали непосредственно на следующей стадии. [M-H]⁻, 355,15.

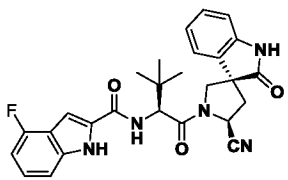
Стадия 4

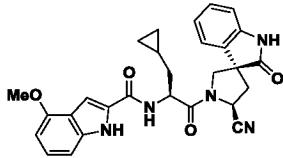
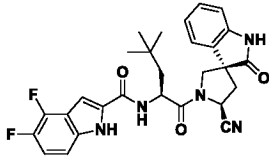
5 В суспензию 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,077 ммоль), соединения (17-3) (18 мг, 0,051 ммоль) и HATU (0,029 г, 0,077 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) добавляли DIPEA (0,031 мл, 0,179 ммоль) в ДМФА (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃, соевым
10 раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на колонке с силикагелем получали соединение (17-4) (19 мг, 0,036 ммоль, выход 70,3%). [M-H]⁻, 528,18.

Стадия 5

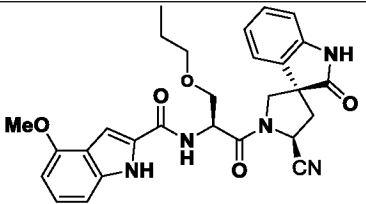
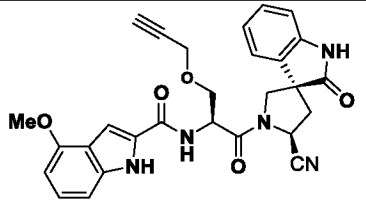
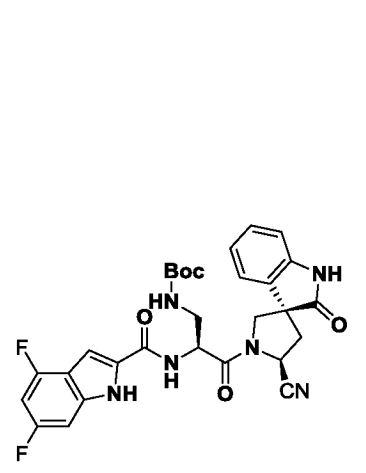
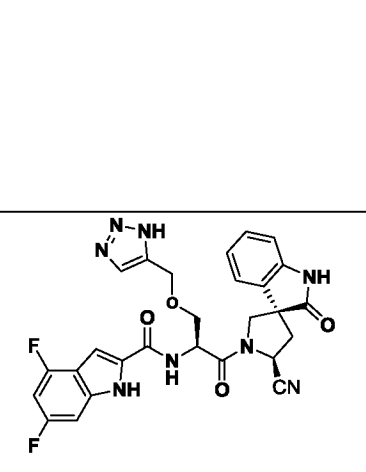
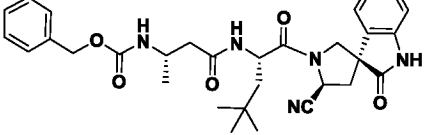
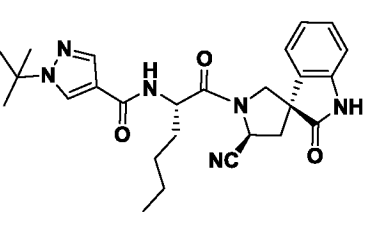
15 В смесь соединения (17-4) (19 мг, 0,036 ммоль) и Et₃N (60,0 мкл, 0,431 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (30,4 мкл, 0,215 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили холодным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После очистки остатка на колонке с
20 силикагелем получали Пример 17 (12 мг, 0,023 ммоль, выход 65,4%). [M-H]⁻ 510,17; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7,26 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 6,53 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,17 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 4,71 (dd, J = 8,0, 6,4 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,75 – 2,62 (m, 2H), 2,52 (гепт., J = 7,7 Гц, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 2,05 – 1,88
25 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H).

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

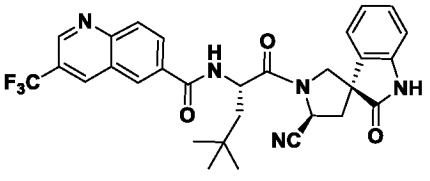
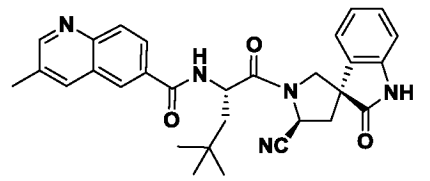
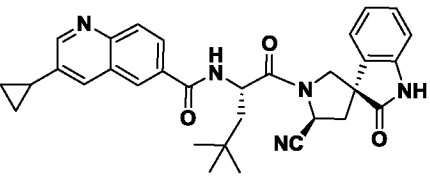
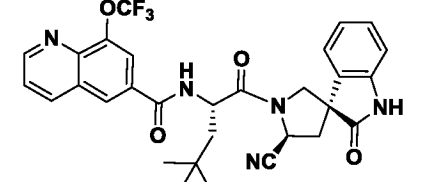
Пример	Структура	МС	ЯМР
18		[M-H] ⁻ 486,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,79 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 0,8 Гц,

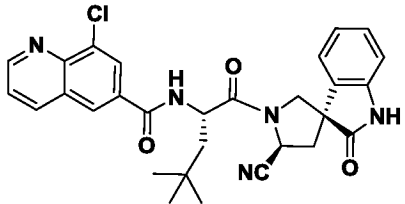
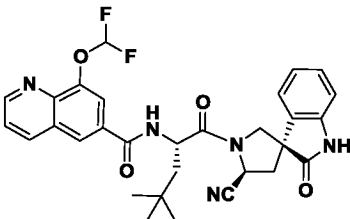
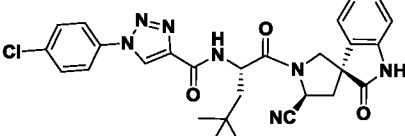
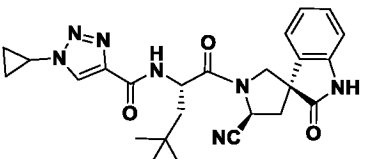
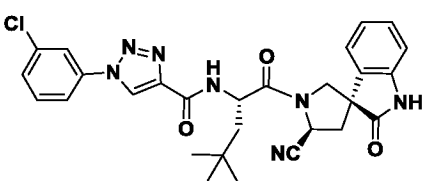
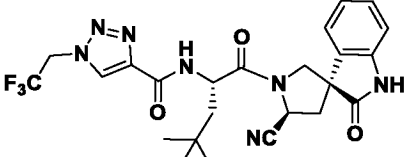
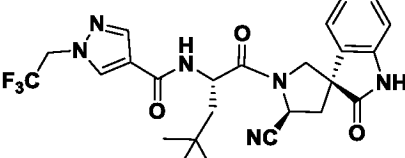
			<p>1H), 7,13 – 6,96 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 6,83 (dt, $J = 7,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,72 – 6,62 (m, 2H), 5,06 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,20 (dd, $J = 10,6, 1,0$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,69 – 2,50 (m, 2H), 1,04 (s, 9H)</p>
19		<p>$[M+Na]^+$ 520,17</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 9,28 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 1H), 7,05 – 6,92 (m, 3H), 6,82 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,76 – 6,60 (m, 3H), 6,31 (d, $J =$ 7,7 Гц, 1H), 4,93 (t, $J =$ 8,4 Гц, 1H), 4,78 (q, $J =$ 7,1 Гц, 1H), 4,05 (d, $J =$ 10,4 Гц, 1H), 3,88 (d, $J =$ 10,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,69 (dd, $J = 13,2,$ 8,7 Гц, 1H), 2,35 (dd, $J =$ 13,2, 8,3 Гц, 1H), 1,66 (ddt, $J = 46,7, 13,5, 6,9$ Гц, 2H), 0,64 (dq, $J =$ 12,7, 7,4, 6,3 Гц, 1H), 0,47 – 0,30 (m, 2H), 0,00 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H)</p>
20		<p>$[M+Na]^+$ 542,18</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 7,39 (d, $J =$ 0,9 Гц, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H),</p>

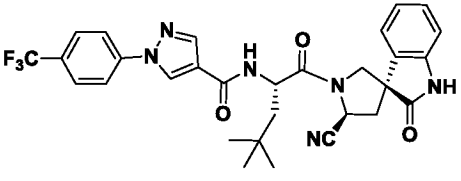
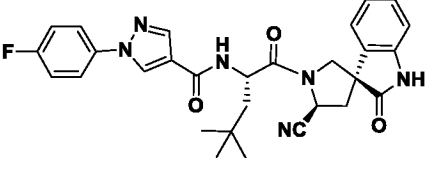
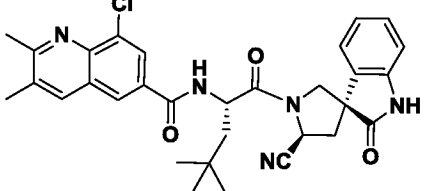
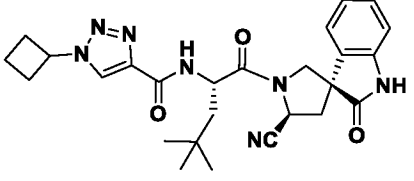
			6,82 (td, $J = 7,6, 1,1$ Гц, 1H), 5,16 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,98 (dd, $J = 8,6, 4,1$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3,27 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 2H), 1,03 (s, 9H).
21		$[M+H]^+$ 502,20	
22		$[M+H]^+$ 544,25	
124		$[M+Na]$ 552,2	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 9,73 – 9,65 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 3H), 6,43 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,12 – 4,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 – 3,61 (m, 2H), 2,78 (dd, $J = 13,2, 8,8$ Гц, 1H), 2,43 (dd, $J = 13,2, 8,2$ Гц, 1H), 1,19 (s, 9H)
125		$[M+Na]$ 558,2	

126		[M+H] 516,2	
127		[M+H] 512,2	
128		[M+Na] 601,2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄): δ 7,10 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 6,88 (ddd, <i>J</i> = 9,3, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 3H), 6,57 (td, <i>J</i> = 10,2, 2,0 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,08 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 4,88 (dd, <i>J</i> = 7,8, 5,6 Гц, 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 4,09 – 3,95 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,60 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,3 Гц, 2H), 1,32 (s, 9H)
129		[M+H] 561,2	
130		[M+H ⁺] 560,3	
131		475,24 (M-H)-	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 9,74 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 0,7 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 0,7 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц,

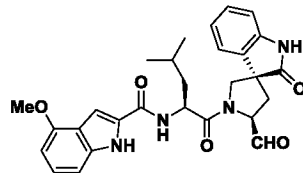
			1H), 7,22 (td, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Гц, 1H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 5,16 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,80 (td, $J = 8,4, 5,7$ Гц, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,79 – 2,63 (m, 2H), 1,89 (ddt, $J = 13,6, 9,5, 5,9$ Гц, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,52-1,20 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H)
132		473,23 (M-H)-	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 9,52 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,02 (td, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 6,81 – 6,70 (m, 2H), 4,96 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,66 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,18 (dd, $J = 10,5, 0,9$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,59 – 2,42 (m, 2H), 1,53 (td, $J = 7,1, 2,9$ Гц, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,74 – 0,62 (m, 1H), 0,35 – 0,21 (m, 2H), 0,05 – 0,05 (m, 2H)
133		489,26 (M-H)-	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 9,57 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 0,7$ Гц,

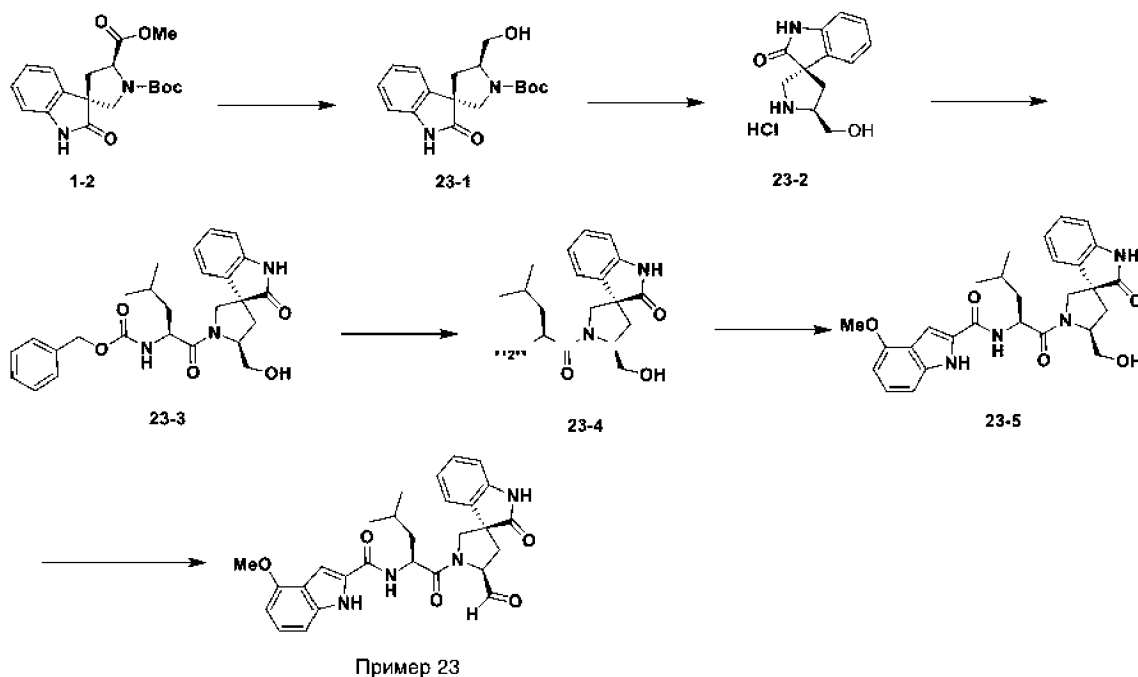
			1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,06 (td, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Гц, 1H), 6,83 (dt, $J = 7,8, 0,8$ Гц, 1H), 6,74 (td, $J = 7,6, 1,0$ Гц, 1H), 4,99 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,80 (td, $J = 8,4, 4,4$ Гц, 1H), 4,27 (dd, $J = 10,4, 1,1$ Гц, 1H), 3,95 – 3,87 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,64 – 2,48 (m, 2H), 1,74 (dd, $J = 14,4, 4,4$ Гц, 1H), 1,56 (dd, $J = 14,4, 8,4$ Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,86 (s, 9H)
134		564,53	
135		510,55	
136		536,57	
137		580,53	

138		530,47	
139		562,51	
140		544,13 [M-H] ⁻	
141		474,37 [M-H] ⁻	
142		546,46	
143		518,44	
144		517,42	

145		579,60	
146		529,44	
147		558,40	
148		490,31	

Пример 23





Стадия 1

К раствору соединения (1-2) (2,5 г, 7,22 ммоль) в ТГФ (24,06 мл) по каплям прибавляли 2М раствор LiBH_4 в ТГФ (10,83 мл, 21,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и удаляли в вакууме основной объем ТГФ. Реакцию осторожно гасили 1N HCl до величины pH = 5-6 (~22 мл) и экстрагировали EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , солевым раствором, сушили и концентрировали. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси EtOAc/циклогексан получали требуемый спирт (23-1) (1,54 г, выход 67%).

Стадия 2

Соединение (23-1) (0,5 г, 1,570 ммоль) растворяли в растворе 4M HCl в диоксане (3,93 мл, 15,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали досуха. Соединение (23-2) (492 мг, выход 80%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС, ES+: 218,85 [M+1].

Стадия 3

К раствору соединения (23-2) (960 мг, 3,13 ммоль) и ((бензилокси)карбонил)-L-лейцина (913 мг, 3,44 ммоль) в сухом ДМФА (15,64 мл) при температуре 0°C прибавляли NATU (1546 мг, 4,07 ммоль) и основание Хунига (1912 мкл, 10,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч, разбавляли EtOAc, промывали 10% раствором лимонной кислоты, водой и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. После очистки остатка на силикагеле с

использованием 0–40% смеси EtOAc/циклогексан получали 1,2 г соединения (23-3). ЖХ-МС, ES+: 466,19 [M+1].

Стадия 4

5 Соединение (23-3) (800 мг, 1,718 ммоль) растворяли в MeOH (17 мл). Добавляли 10% Pd на угле (40 мг, 0,038 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2,5 ч и фильтровали через прокладку из целита. Удаляли растворитель, неочищенный продукт (23-4) (543 мг, 1,638 ммоль, выход 95%) использовали на следующей стадии. [M+1] 332,20.

Стадия 5

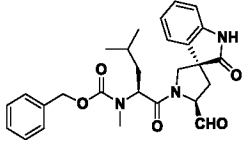
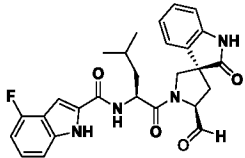
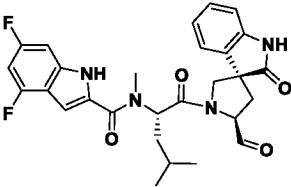
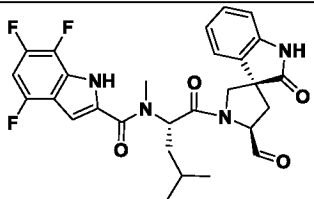
10 Соединение (23-4) (195 мг, 0,588 ммоль) и 4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (118 мг, 0,618 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (5,9 мл). При температуре 0°C добавляли основание Хунига (308 мкл, 1,765 ммоль) и NATU (235 мг, 0,618 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Реакцию гасили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой наносили на силикагель, элюировали 0–50% смесью ацетон/циклогексан и получали соединение (23-5) (213 мг, 0,422 ммоль, выход 71,7%).

Стадия 6

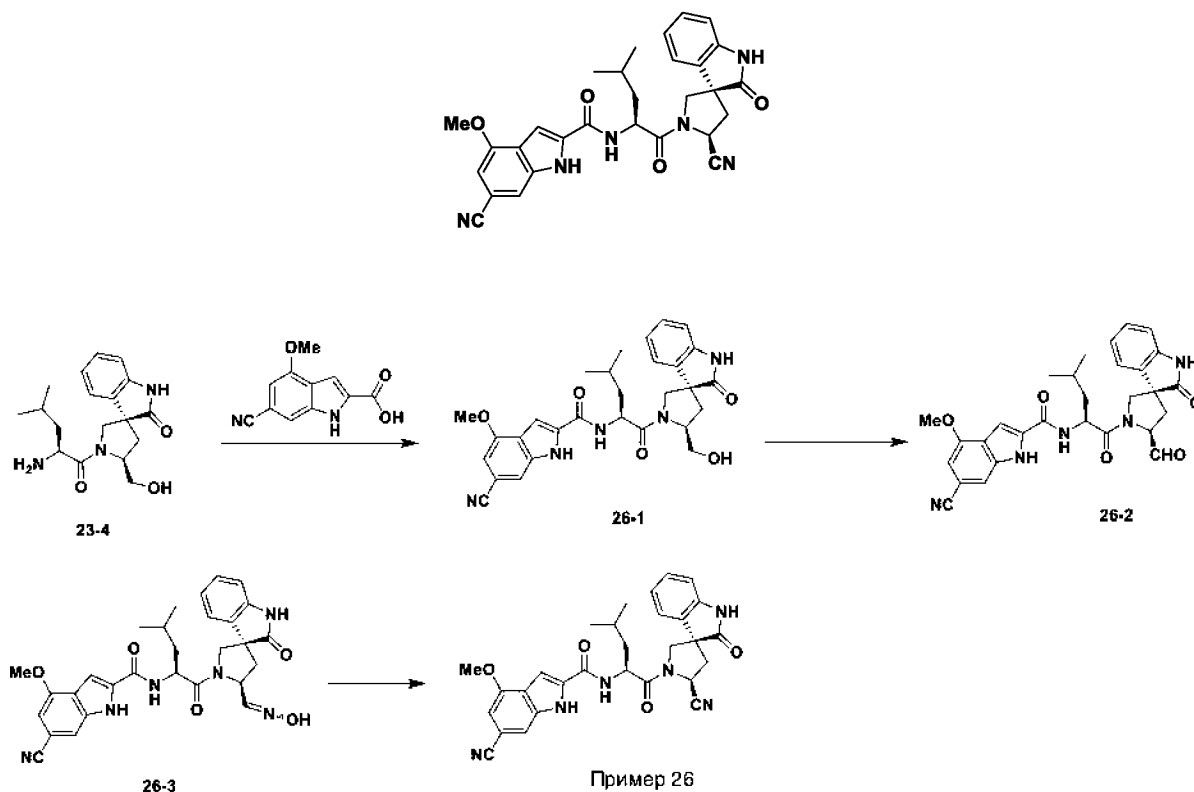
20 В высушенную пламенем колбу помещали уксусный ангидрид (422 мкл, 4,46 ммоль) в безводном ДМСО (3,10 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 мин за один прием добавляли соединение (23-5) (150 мг, 0,297 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакцию охлаждали до температуры 0°C и разбавляли водой (~8 мл). Выпавший осадок белого цвета отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. После очистки осадка на силикагеле с использованием 0–45% смеси ацетон/циклогексан

25 получали Пример 23 в виде бесцветного твердого вещества (112 мг, выход 75%). [M+H]⁺ 503,16. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,52 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,52 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,62 (td, J = 8,1, 7,1, 3,8 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 2,41 (dd, J = 13,0, 9,0 Гц, 1H), 2,21 (dd, J = 13,2, 6,2 Гц, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,96 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,89 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример #	Структура	МС	ЯМР
24		[M-H] ⁻ 476,2	
25		[M+H] ⁺ 491,19	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,99 (s, 1H), 9,65 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,06 – 7,96 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,32 – 7,17 (m, 2H), 7,12 – 6,90 (m, 2H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 10,6, 7,8 Гц, 1H), 5,15 – 4,98 (m, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 4,13 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,51 (dd, <i>J</i> = 13,1, 9,1 Гц, 1H), 2,37 (dd, <i>J</i> = 13,1, 6,1 Гц, 1H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), 1,00 (dd, <i>J</i> = 6,5, 4,8 Гц, 6H)
149		[M-1] ⁻ 521,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 11,99 (d, <i>J</i> = 17,3 Гц, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,56 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,10 – 6,85 (m, 4H), 6,85 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 3,93 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 0,96 (td, <i>J</i> = 12,7, 12,1, 6,6 Гц, 6H)
150		[M-1] ⁻ 539,0	

Пример 26



Стадия 1

5 Соединение 23-4 (45 мг, 0,136 ммоль) растворяли в ДХМ (1,358 мл). Добавляли DIPEA (48,5 мкл, 0,272 ммоль), 6-циано-4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (32,3 мг, 0,149 ммоль) и HATU (51,6 мг, 0,136 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой наносили на силикагель, элюировали 0–50% смесью
 10 ацетон/циклогексан и получали соединение (26-1) (22 мг, 0,042 ммоль, выход 30,6%). $[M-OH]^+$, 512,20.

Стадия 2

Уксусный ангидрид (78 мкл, 0,831 ммоль) добавляли при комнатной температуре в ДМСО (0,415 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в
 15 течение 5 мин и переносили в емкость, содержащую соединение (26-1) (22 мг, 0,042 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, гасили водой при температуре 0°C и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором и концентрировали. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали соединение
 20 (26-2) (15 мг, 0,028 ммоль, выход 68,4%). $[M+H]^+$, 528,21.

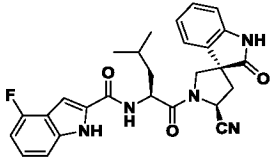
Стадия 3

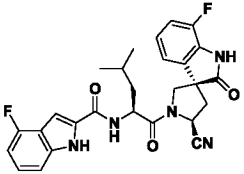
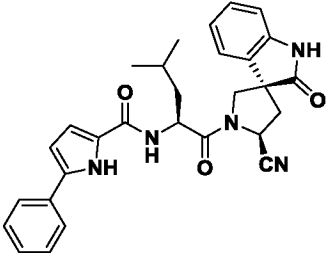
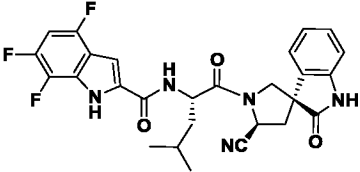
Соединение (26-2) (15 мг, 0,028 ммоль) растворяли в пропанол-2. Добавляли 1М раствор гидрохлорида гидроксилamina (56,9 мкл, 0,057 ммоль) в t-BuOH/H₂O (1:1). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт – соединение (26-3) (14 мг, 0,026 ммоль, выход 91%) использовали на следующей стадии. [M+H]⁺, 543,22.

Стадия 4

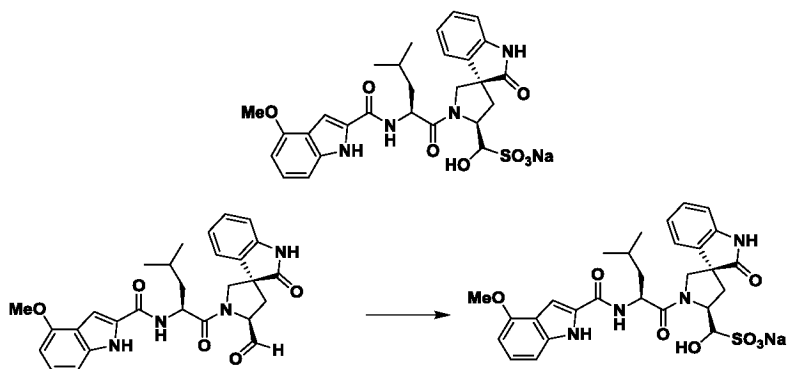
В емкость, содержащую соединение (26-3) (14 мг, 0,026 ммоль), добавляли MeCN (0,516 мл) и ацетат меди (II) (1,406 мг, 7,74 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. После очистки остатка сначала на силикагеле с использованием 0–50% смеси EtOAc/циклогексан, затем при помощи преп-ВЭЖХ, получали Пример 26 (2,8 мг, 5,34 мкмоль, выход 20,69%). [M+H]⁺, 525,22; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 11,06 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,08 – 6,92 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 2H), 5,03 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,23 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,91 (m, 5H), 2,58 (кв.д, J = 13,3, 8,4 Гц, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 0,85 (m, 6H).

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
27		[M+H] ⁺ 488,19	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,78 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,12 – 6,93 (m, 3H), 6,83 (dt, J = 7,8, 0,8 Гц, 1H), 6,73 (td, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,70 – 6,62 (m, 1H), 5,03 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,81 (ddd, J = 9,6, 8,2, 4,7 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 10,5, 1,0 Гц, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 2,66 – 2,49 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 2H), 1,58 (ddd, J = 13,8, 9,6, 5,0 Гц, 1H), 0,85 (m, 6H)

28		$[M+H]^+$ 505,93	1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6): δ 10,90 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,85 (ddd, $J = 8,4, 7,5, 4,8$ Гц, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 5,17 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,93 (ddd, $J = 9,6, 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 4,42 (dd, $J = 10,6, 1,2$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,80 – 2,76 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,3, 8,1$ Гц, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 0,97 (m, 6H)
151		$[M+Na]^+$ 518,2	
152		$[M+Na]^+$ 546,2	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 11,49 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,26 – 7,07 (m, 2H), 7,07 – 6,89 (m, 2H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 5,19 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,97 (ddd, $J = 9,6, 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 1H), 4,12 – 3,93 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 1,91 – 1,68 (m, 2H), 1,13 – 0,86 (m, 6H).

Пример 29

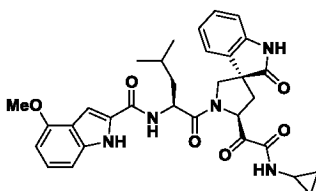


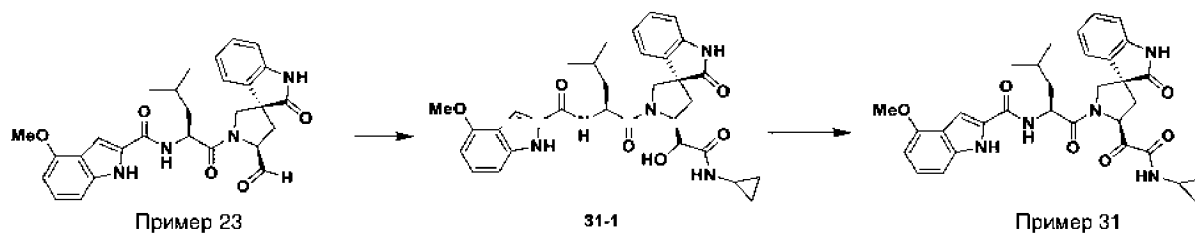
В раствор Примера 23 (45 мг, 0,090 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли бисульфит натрия (9,32 мг, 0,090 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрировали. В остаток добавляли ДХМ, при этом выпадал осадок белого цвета. Собранный осадок промывали ацетоном, сушили и получали Пример 29 в виде твердого вещества белого цвета. $[M-Na]^+$ 583,0. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,42 (s, 1H), 10,57 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 6,86 (ddt, $J = 24,0, 15,0, 8,1$ Гц, 3H), 6,50 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,65 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,70 (t, $J = 9,3$ Гц, 2H), 3,96 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2,79 (dd, $J = 13,1, 9,8$ Гц, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 3H), 0,99 (td, $J = 15,4, 7,0$ Гц, 1H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,85 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Следующие примеры получали с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС
30		$[M-Na]^+$ 585,1
153		$[M-23]$ 602,91
154		$[M-23]$ 620,93

Пример 31





Стадия 1

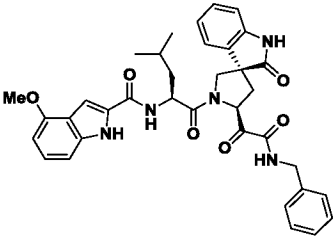
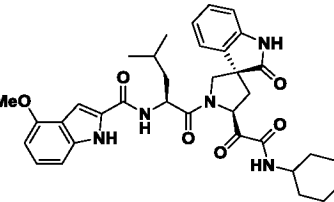
В Пример 23 (18 мг, 0,036 ммоль) добавляли при температуре 0°C уксусную кислоту (2,4 мкл, 0,041 ммоль) и раствор изоцианоциклопропана (2,64 мг, 0,039 ммоль) в ДХМ (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до Тк в течение 5 ч. После этого реакционную смесь концентрировали досуха и повторно растворяли в MeOH (0,35 мл). Добавляли 0,5 М раствор K₂CO₃ в воде (179 мкл, 0,090 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. MeOH удаляли в вакууме и водный слой экстрагировали EtOAc (трижды). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт (31-1) использовали непосредственно на следующей стадии. [M+1], 588,2.

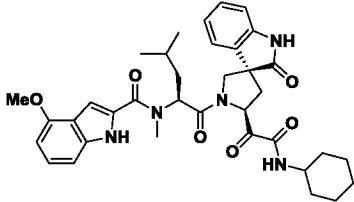
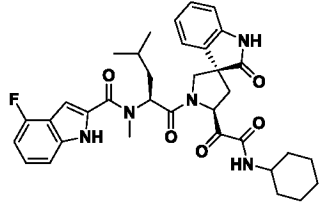
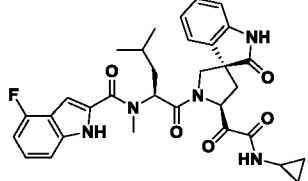
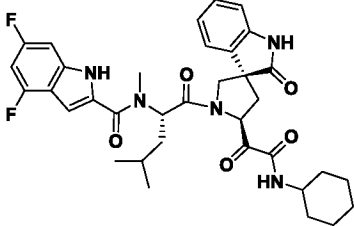
Стадия 2

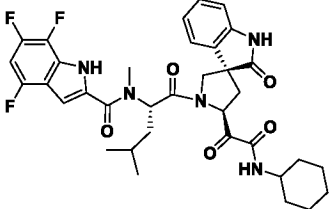
К раствору соединения (31-1) в ДХМ (0,360 мл) добавляли при температуре 0°C периодинан Десса-Мартина (0,023 г, 0,054 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ при температуре 0°C, гасили 10% Na₂S₂O₃ и промывали 5% раствором NaHCO₃. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–60% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 31 (6,5 мг). [M-1] 584,07. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,62 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,29 – 7,10 (m, 4H), 7,14 – 6,95 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 5,69 – 5,54 (m, 1H), 4,93 (td, J = 8,4, 6,0 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,00 – 3,86 (m, 1H), 2,92 – 2,78 (m, 1H), 2,52 – 2,38 (m, 2H), 1,89 (dt, J = 12,9, 6,5 Гц, 1H), 1,72 (ddd, J = 8,1, 5,7, 2,3 Гц, 2H), 1,13 – 0,93 (m, 6H), 0,83 – 0,65 (m, 4H).

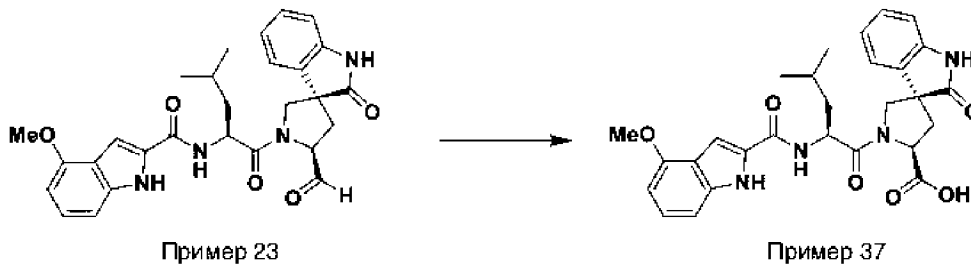
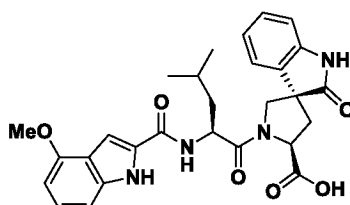
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
--------	-----------	----	-----

32		[M-H] ⁻ 634,0	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 11,49 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,37 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 4H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,10 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,06 – 6,88 (m, 3H), 6,51 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,44 (dd, <i>J</i> = 10,5, 7,7 Гц, 1H), 4,71 – 4,63 (m, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 2H), 4,19 (d, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 – 3,80 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 2,25 (dd, <i>J</i> = 12,6, 10,4 Гц, 1H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,50 (ddd, <i>J</i> = 13,5, 8,8, 4,3 Гц, 1H), 0,94 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H)
33		[M-H] ⁻ 626,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 11,48 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 7,22 (кв.д, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,03 – 6,90 (m, 3H), 6,50 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,37 (dd, <i>J</i> = 10,3, 7,8 Гц, 1H), 4,66 (ddd, <i>J</i> = 10,6, 7,3, 4,1 Гц, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 12,1 Гц, 6H), 1,61 – 1,46 (m, 2H), 1,33 (q, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 1,26 (s, 3H), 0,94 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H)

34		[M-H] ⁻ 640,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 11,44 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,12 (dt, <i>J</i> = 24,9, 8,1 Гц, 3H), 6,93 (q, <i>J</i> = 7,6, 6,8 Гц, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,40 (dd, <i>J</i> = 10,2, 8,0 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (dd, <i>J</i> = 12,9, 8,2 Гц, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,35 – 1,22 (m, 5H), 0,96 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 0,90 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3H)
35		[M-H] ⁻ 628,02	
36		[M-H] ⁻ 586,12	¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,72 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 3H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 10,5, 7,7 Гц, 1H), 5,60 (dd, <i>J</i> = 10,3, 8,1 Гц, 1H), 5,53 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 4,21 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,93 – 2,87 (m, 1H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 2,38 (dd, <i>J</i> = 12,7, 10,3 Гц, 1H), 1,82 (dt, <i>J</i> = 14,0, 7,2 Гц, 1H), 1,79 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 0,99 (dd, <i>J</i> = 27,9, 6,6 Гц, 6H), 0,84 – 0,69 (m, 4H)
155		[M-1] ⁻ 646,3	

156		[M-1] 664,0	
-----	---	----------------	--

Пример 37

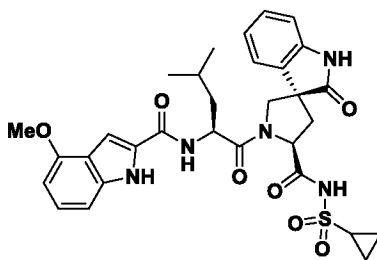
5

10

15

В смесь Примера 23 (105 мг, 0,209 ммоль) в трет-бутаноле (2,79 мл) при комнатной температуре добавляли 2 М раствор 2-метил-2-бутена в ТГФ (2,09 мл, 4,18 ммоль) и получали прозрачный раствор. По каплям в течение 10 мин прибавляли раствор хлорита натрия (236 мг, 2,089 ммоль) и одноосновного фосфата натрия (251 мг, 2,089 ммоль) в воде (1,39 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали для удаления большей части летучих веществ. Полученную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–10% смеси MeOH/ДХМ получали Пример 37 (40 мг, выход 36%). ЖХ-МС, ES⁻: 516,94 [M-H]⁻.

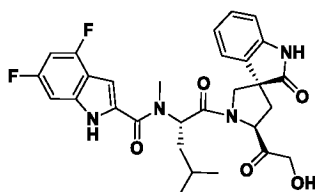
Пример 38

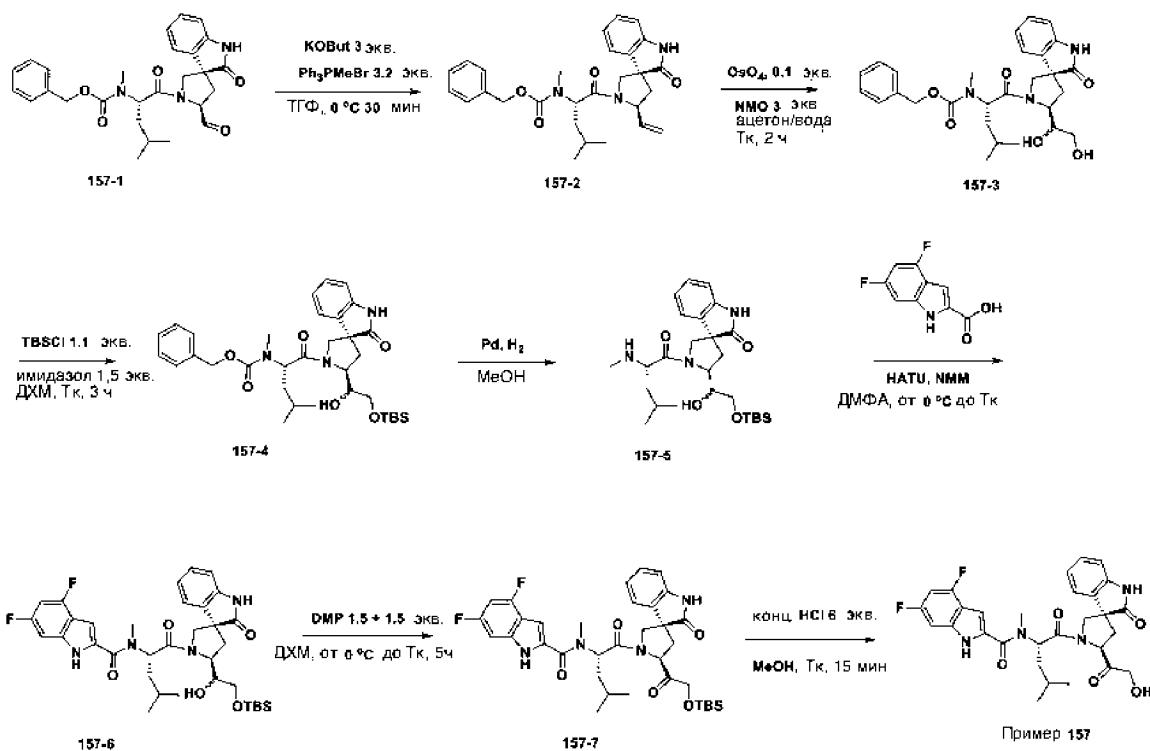


5 Раствор Примера 37 (18 мг, 0,035 ммоль), циклопропансульфонамид (8,41 мг, 0,069 ммоль), EDCI (англ. 1-Ethyl-3,3-dimethylaminopropyl Carbodiimide – этил-3,3-диметиламинопропилкарбодиимид) (7,2 мг, 0,038 ммоль) и DMAP (4,59 мг, 0,038 ммоль) в сухом ДХМ перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан и получали Пример 38 (3,5 мг, выход 16%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES-: 619,80 [M-H]⁻.

10

Пример 157





Стадия 1

В суспензию бромида метилтрифенилфосфония (479 мг, 1,34 ммоль) (перед использованием дважды соупаренного с сухим толуолом) в ТГФ (4,2 мл) добавляли при температуре 0°C трет-бутоксид калия в ТГФ (1М, 1,26 мл, 1,26 ммоль). Смесь превращалась в суспензию желтого цвета. Полученную суспензию перемешивали при температуре 0°C в течение 0,5 ч. При температуре 0°C по каплям прибавляли раствор соединения (157-1) (200 мг, 0,419 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Суспензию желтого цвета перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. Добавляли избыток насыщенного раствора NH₄Cl для гашения реакции. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–50% EtOAc в циклогексане получали соединение (157-2) (160 мг, выход 80%). ЖХ-МС, ES⁺: 476,10 [M+1].

Стадия 2

В смесь соединения (157-2) (112 мг, 0,235 ммоль) и NMO (83 мг, 0,706 ммоль) в смеси ацетон (2,10 мл)/вода (0,24 мл) при комнатной температуре добавляли 2,5% раствор тетроксид осмия в t-BuOH (443 мкл, 0,035 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ~ 3 ч реакционную смесь гасили водным раствором Na₂SO₃, затем экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное

соединение (157-3) (118 мг, выход 98%) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, ES^+ : 508,1 [M-H].

Стадия 3

5 К раствору соединения (157-3) (118 мг, 0,232 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,32 мл) и 1H-имидазола (23,65 мг, 0,347 ммоль) добавляли при температуре 0°C трет-бутилхлордиметилсилан (36,6 мг, 0,243 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ~2 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_3 и экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.
10 После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–40% EtOAc в циклогексане получали соединение (157-4) (126 мг, выход 87%). ЖХ-МС, ES^+ : 624,28 [M+1].

Стадия 4

15 Смесь соединения (157-4) (126 мг, 0,202 ммоль) и 10% Pd-C (21,49 мг, 0,020 ммоль) в MeOH (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. По истечении ~ 1 ч реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH, концентрировали и получали неочищенное соединение (157-5) (99 мг, выход 100%), которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС, ES^+ : 490,5 [M+1].

Стадия 5

20 В смесь соединения (157-5) (99 мг, 0,202 ммоль) и 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (39,9 мг, 0,202 ммоль) в сухом ДМФА (0,81 мл) добавляли при температуре 0°C 4-метилморфолин (66,7 мкл, 0,606 ммоль), после чего добавляли NATU (85 мг, 0,222 ммоль). Далее полученную смесь перемешивали при комнатной
25 температуре в течение 3–4 ч. Обработка: реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (дважды), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–40% EtOAc в циклогексане получали соединение (157-6) (105 мг, 0,157 ммоль, выход 78%). ЖХ-МС, ES^+ : 669,22 [M+1].

Стадия 6

30 В смесь соединения (157-6) (104 мг, 0,155 ммоль) в ДХМ (1,56 мл) добавляли при температуре 0°C периодинан Десса-Мартина (198 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 4–5 ч до тех пор, пока контроль реакции методом ТСХ (англ. TLC, Thin Layer Chromatography – тонкослойная

хроматография) (в системе ацетон/циклогексан, 1:3) не показал расходование всего исходного вещества. Обработка: реакционную смесь разбавляли ДХМ, гасили 10% раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и 5% раствором NaHCO_3 .

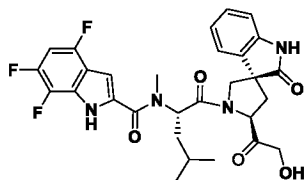
5 Органический слой отделяли, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали.

После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–40% смеси ацетон/циклогексан получали соединение (157-7) (50 мг, 0,075 ммоль, выход 48,2%). ЖХ-МС, ES⁻: 665,0 [M-H].

Стадия 7

10 В суспензию соединения (157-7) (42 мг, 0,063 ммоль) в MeOH (0,63 мл) при комнатной температуре добавляли конц. HCl в воде (31,5 мкл, 0,378 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ~15 мин реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc, промывали насыщенный раствором NaHCO_3 , солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–50% ацетона в циклогексане получали Пример 157 (26 мг, 0,047 ммоль, выход 74,7%). ЖХ-МС, ES⁻: 550,90 [M-H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,83 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 7,7, 4,5 Гц, 3H), 6,97 – 6,83 (m, 3H), 6,74 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,55 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,12 (dd, J = 9,6, 8,1 Гц, 1H), 4,56 (dd, J = 18,6, 5,7 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 18,6, 5,8 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,09 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,44 (ddd, J = 12,7, 8,1, 1,3 Гц, 1H), 2,36 (dd, J = 12,7, 9,6 Гц, 1H), 1,81 (ткв., J = 14,0, 7,4, 6,7 Гц, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,3, 12,9, 6,7 Гц, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,96 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

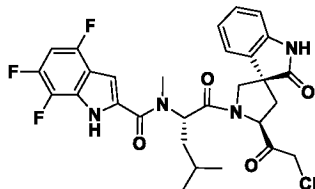
Пример 158



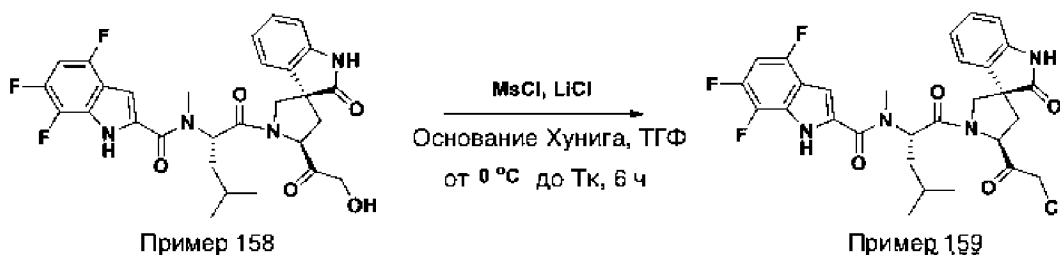
25 Пример 158 получали с использованием протокола, аналогичного описанному выше. [M-1] 569,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 11,25 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,96 – 6,81 (m, 4H), 5,54 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,14 (dd, J = 9,7, 8,1 Гц, 1H), 4,57 (dd, J = 18,7, 5,7 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 18,7, 5,8 Гц, 1H), 4,23 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,11 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,45 (dd, J = 12,7, 8,1 Гц, 1H), 2,36 (dd,

J = 12,7, 9,7 Гц, 1H), 1,90 – 1,74 (m, 2H), 1,67 (дп, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 1,03 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 159



5



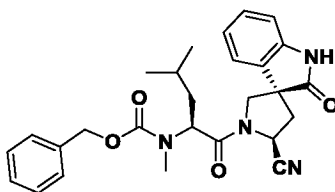
В раствор Примера 158 (11,6 мг, 0,020 ммоль) в ТГФ (0,25 мл) добавляли при температуре 0°С хлорид лития (11,20 мг, 0,264 ммоль) и основание Хунига (10,6 мкл, 0,061 ммоль). После этого добавляли метансульфонилхлорид (3,78 мкл, 0,048 ммоль).

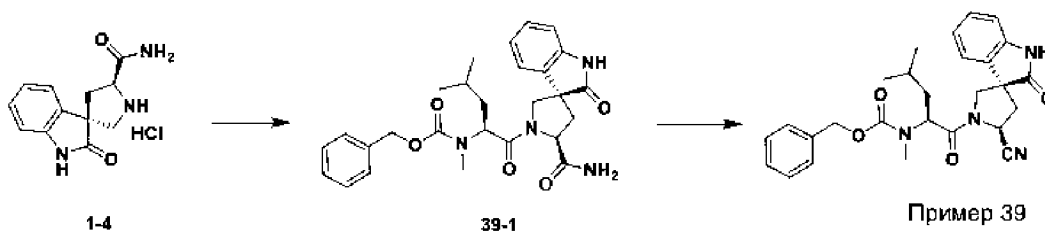
10 Реакционную массу перемешивали при температуре от 0°С до Тк в течение ~ 6 ч.
Обработка: реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–30% ацетона в циклогексане получали Пример 159 (4,5 мг, выход

15 37,6%). ЖХ-МС, ES⁺: 586,86 [M-H]; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 11,22 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 2H), 7,00 – 6,85 (m, 3H), 5,55 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,13 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 4,23 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,55 – 2,38 (m, 2H), 1,92 – 1,74 (m, 2H), 1,65 (dt, J = 13,9, 6,7 Гц, 1H), 1,00 (dd, J = 22,0, 6,6 Гц, 6H).

20

Пример 39





Стадия 1

Соединение (1-4) (300 мг, 1,121 ммоль) и N-((бензилокси)карбонил)-N-метил-L-лейцин (344 мг, 1,233 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и ДМФА (1 мл). Добавляли 4-метилморфолин (246 мкл, 2,241 ммоль) и HATU (469 мг, 1,233 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические слои промывали 1M HCl и соевым раствором, фильтровали через Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–100% смеси ацетон/циклогексан получали соединение (39-1) (417 мг, 0,847 ммоль, выход 76%). $[\text{M}-1]^+$, 491,02.

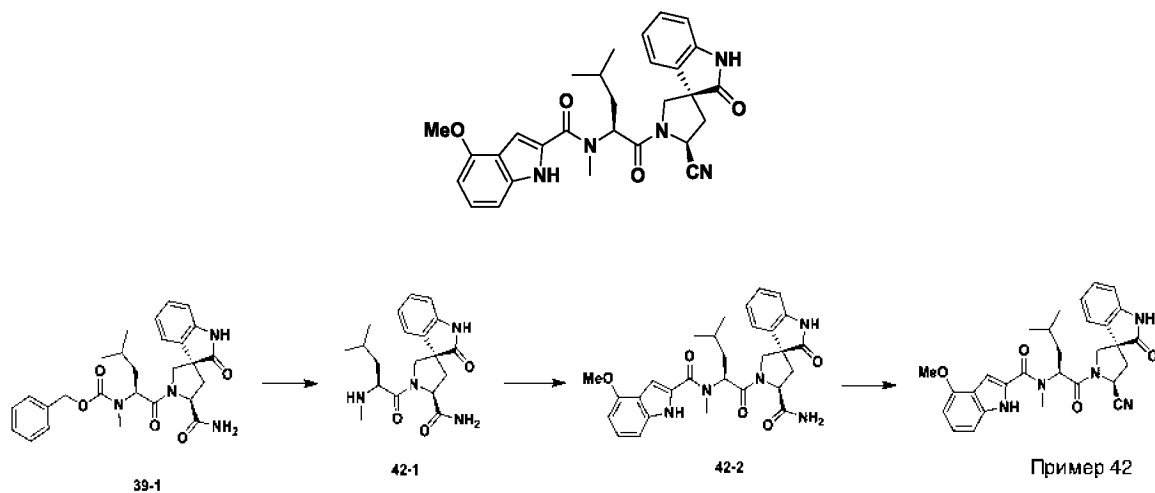
Стадия 2

В суспензию соединения (39-1) (28 мг, 0,057 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) добавляли при температуре 0°C Et_3N (79 мкл, 0,568 ммоль) и TFAA (40,1 мкл, 0,284 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили холодным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. После очистки остатка на колонке с силикагелем получали Пример 39 (24 мг, 0,051 ммоль, выход 89%). $[\text{M}-\text{H}]^+$ 473,17. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,35 – 7,15 (m, 5H), 7,07 – 6,88 (m, 4H), 5,21 – 4,88 (m, 2H), 4,77 (dd, $J = 12,1, 3,8$ Гц, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 3,92 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,71 (п, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,93 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,75 – 2,57 (m, 2H), 1,79 (ddt, $J = 14,4, 9,2, 5,0$ Гц, 1H), 1,67 (dq, $J = 14,8, 7,2, 6,6$ Гц, 1H), 1,56 – 1,47 (m, 1H), 1,05 – 0,88 (m, 6H).

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
--------	-----------	----	-----

40		$[M+Na]^+$ 511,21	
41		$[M-H]^-$ 507,20	
160		$[M-1]$ 501,1	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,71 (s, 1H), 7,35 – 7,12 (m, 6H), 7,00 – 6,90 (m, 3H), 5,18 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,98 – 4,61(m, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,44 (d, $J = 26,5$ Гц, 1H), 1,22 (m, 6H), 0,88 (m, 6H)
161		$[M-1]$ 501,2	

Пример 42

Соединение (39-1) (1323 мг, 2,69 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Добавляли 10% Pd-C (143 мг, 0,134 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (из баллона) в течение 1 ч и фильтровали через прокладку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения (42-1). [M+H]⁺ 359,2

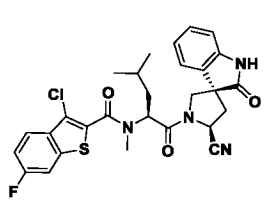
5 Стадия 2

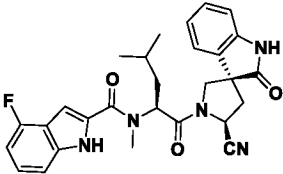
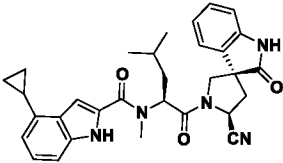
В суспензию 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,111 г, 0,583 ммоль), соединения (42-1) (0,182 г, 0,507 ммоль) и HATU (0,212 г, 0,558 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) добавляли DIPEA (0,266 мл, 1,521 ммоль) в ДМФА (0,35 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка на колонке с силикагелем получали соединение (42-2) (160 мг, 0,301 ммоль, выход 59,4%). [M-H]⁻ 530,18.

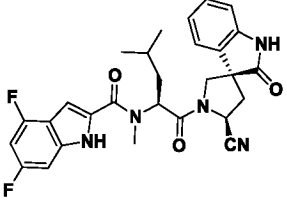
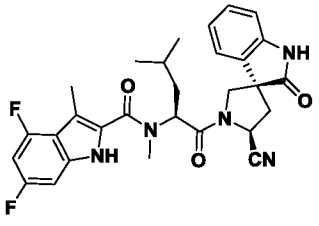
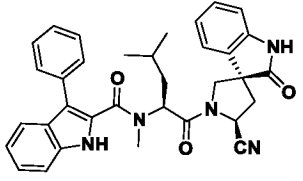
Стадия 3

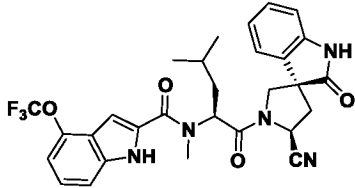
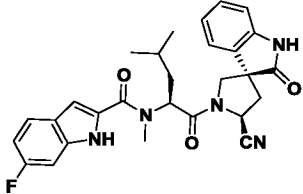
15 Соединение (42-2) (150 мг, 0,282 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (1,9 мл). Добавляли при температуре 0°C Et₃N (0,32 мл, 2,26 ммоль) и TFAA (0,16 мл, 1,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 20 мин, гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (дважды). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–40% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 42 (114 мг, 0,222 ммоль, 79% выход). [M-H]⁻ 512,18; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 15,4, 7,7 Гц, 2H), 6,52 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,53 (brs, 1H), 5,19 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,75 – 2,60 (m, 2H), 1,96 – 1,76 (m, 2H), 1,63 (ddt, J = 14,6, 13,0, 6,6 Гц, 1H), 1,47 (s, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 1,01 (m, 6H).

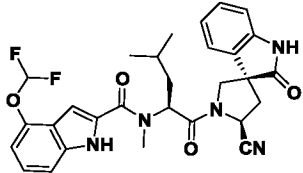
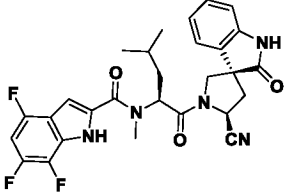
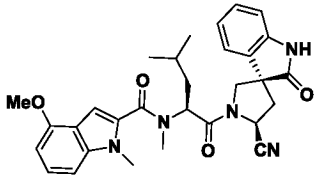
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

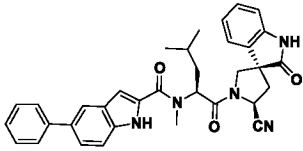
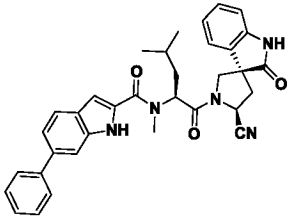
Пример	Структура	МС	ЯМР
43		[M+Na] ⁺ 575,11	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,58 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,27 (td, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,91 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 5,36 (dd, J =

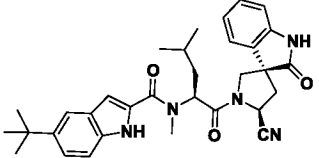
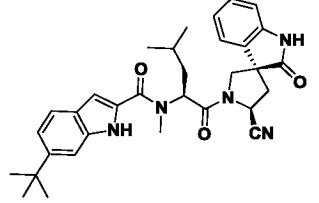
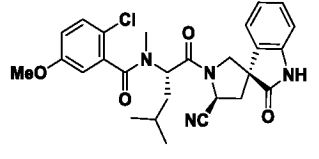
			9,7, 5,2 Гц, 1H), 5,08 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 2H), 0,89 (m, 6H)
44		[M+Na] ⁺ 524,19	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,70 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,22 (td, $J = 8,0, 5,2$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 5,59 (dd, $J = 9,5, 5,6$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,83 – 2,64 (m, 2H), 1,94 (ddd, $J = 14,5, 9,6, 5,2$ Гц, 1H), 1,79 (ddd, $J = 14,2, 8,7, 5,6$ Гц, 1H), 1,64 (dtd, $J = 8,7, 6,7, 5,1$ Гц, 1H), 0,99 (m, 6H)
45		[M+Na] ⁺ 546,23	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,39 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 4H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,61 (m, 1H), 5,20 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,83 – 2,63 (m, 2H), 2,32 (brs, 1H), 1,92 (ddd, $J = 14,3, 9,3, 5,2$ Гц, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,64 (dt, $J = 13,7, 6,8$ Гц, 1H), 1,01 (m, 8H), 0,84 – 0,78 (m, 2H)

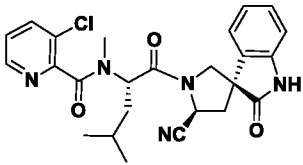
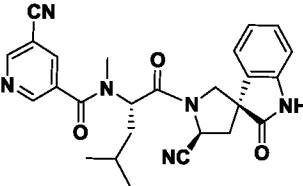
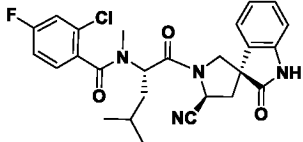
46		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,79 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,85 – 6,70 (m, 2H), 5,59 (dd, $J = 9,5, 5,6$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 1,95 (td, $J = 9,4, 4,7$ Гц, 1H), 1,78 (ddd, $J = 14,2, 8,7, 5,5$ Гц, 1H), 1,63 (dt, $J = 13,8, 6,4$ Гц, 1H), 0,98 (m, 6H)
47		^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6): δ 10,47 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,28 (td, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (ddd, $J = 11,3, 10,1, 2,1$ Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,19 (t, $J =$ 8,3 Гц, 1H), 4,32 (brs, 1H), 4,07 (brs, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,82 – 2,66 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,99 (brs, 3H)
48		^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6): δ 10,37 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 5H), 7,39 (тт, $J = 5,8,$ 2,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,31 (dd, $J = 10,7, 4,9$ Гц, 1H),

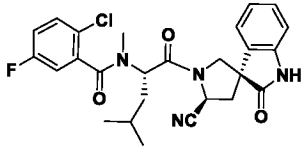
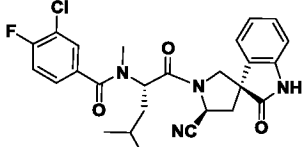
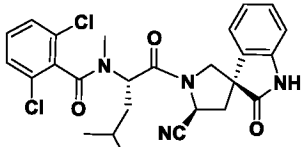
			5,15 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,62 (ddd, $J = 14,4, 9,6, 4,9$ Гц, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,93 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H)
49		[M+Na] ⁺ 590,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,81 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 – 6,96 (m, 4H), 6,91 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,81 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,60 (dd, $J = 9,4, 5,8$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,82 – 2,60 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,64 (dt, $J = 13,8, 6,6$ Гц, 1H), 0,99 (m, 6H)
50		[M+Na] ⁺ 524,22	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,51 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 8,3$ Гц, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,59 (dd, $J = 9,5, 5,7$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,98 (m, 6H)

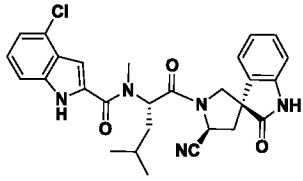
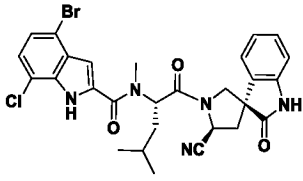
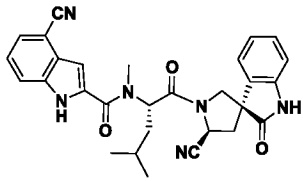
51		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,69 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,97 – 6,79 (m, 4H), 5,59 (dd, $J = 9,4$, 5,6 Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 14,2, 8,8, 5,7 Гц, 1H), 1,64 (dt, $J = 14,0$, 6,8 Гц, 1H), 0,99 (m, 6H)
52		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,67 (s, 1H), 7,04 (dd, $J =$ 14,4, 7,4 Гц, 2H), 6,93 (ddd, $J =$ 10,6, 8,9, 5,1 Гц, 3H), 6,84 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,61 – 5,53 (m, 1H), 5,22 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 5H), 2,76 – 2,64 (m, 1H), 1,80 (ddd, $J =$ 14,2, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,64 (dt, J = 13,7, 6,6 Гц, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,99 (dd, $J = 18,3$, 6,6 Гц, 5H)
53		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,72 (s, 1H), 7,26 (td, $J = 7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,19 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 3H), 6,63 – 6,55 (m, 2H), 5,56 (brs, 1H), 5,24 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,83

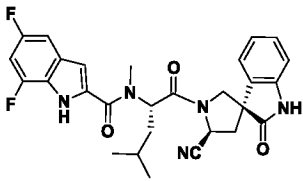
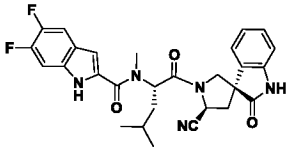
			(d, $J = 0,5$ Гц, 4H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 1,98 (ddd, $J = 14,1, 9,6, 4,8$ Гц, 1H), 1,79 (ddd, $J = 13,8, 8,7, 5,6$ Гц, 1H), 1,71 (brs, 1H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,00 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).
54		[M+Na] ⁺ 582,26	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,50 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,94 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,59 (brs, 1H), 5,22 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,29 (brs, 1H), 4,01 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 1,94 (brs, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,63 (brs, 1H), 1,02 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,97 (brs, 3H)
55		[M+Na] ⁺ 582,26	¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,48 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,4, 7,1$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 5,22 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,78 – 2,65 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,64 (dt, $J = 13,8, 6,7$ Гц, 1H), 1,02 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,97 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H)

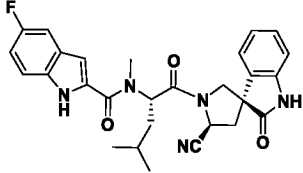
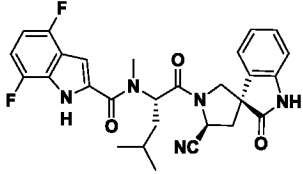
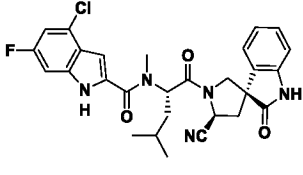
56		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,28 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J = 15,3$ Гц, 2H), 5,57 (dd, $J = 9,6, 5,5$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,27 (brs, 1H), 4,01 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,61 (dd, $J = 13,8, 6,7$ Гц, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,95 (brs, 3H) [M-H] ⁻ 538,1
57		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,25 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,58 (dd, $J = 9,5, 5,6$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,24 (brs, 1H), 4,01 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,83 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,78 (ddd, $J = 14,1, 8,7, 5,6$ Гц, 1H), 1,62 (dt, $J = 13,8, 6,7$ Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,95 (brs, 3H) [M-H] ⁻ 538,1
58		^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4): δ 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,07 – 6,94 (m, 5H), 5,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,21 (q, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,07 (dd, $J = 19,0, 10,5$ Гц, 1H), 3,82 – 3,73 [M+Na] ⁺ 531,15, 533,10

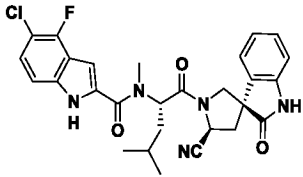
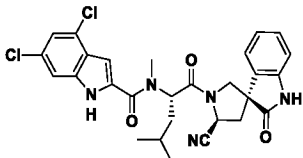
			(m, 3H), 3,23 (s, 3 H), 2,72 (кв.д, $J = 13,2, 8,4$ Гц, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,05 (m, 6H)
59		[M+Na] ⁺ 480,27, 450,10	¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,70 (s, 1H), 8,49 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 7,39 – 7,13 (m, 2H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 5,60 (dd, $J = 9,7, 5,1$ Гц, 1H), 5,23 – 5,16 (m, 1H), 4,26 (dd, $J = 10,5, 1,0$ Гц, 1H), 4,11 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,82 (s, 3 H), 2,82 – 2,76 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,2, 7,6$ Гц, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 3H), 1,03 (t, $J = 6,5$ Гц, 6H)
60		[M+H] ⁺ 471,24	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,79 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,33 (td, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 7,01 (td, $J = 7,5, 1,1$ Гц, 1H), 5,54 (dd, $J = 9,0, 6,0$ Гц, 1H), 5,24 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,38 (dd, $J = 10,7, 1,3$ Гц, 1H), 4,12 – 3,96 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,82 – 2,67 (m, 2H), 1,92 (ddd, $J = 14,0, 8,9, 5,4$ Гц, 1H), 1,82 (ddd, $J = 14,0, 8,5, 6,1$ Гц, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,01 (dd, $J = 14,7, 6,5$ Гц, 6H)
61		[M+Na] ⁺ 519,04, 521,08	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,79 (s, 1H), 7,49 – 7,23 (m, 3H), 7,20 – 6,90 (m, 4H), 5,59 (dd, $J = 8,6, 6,3$ Гц, 1H), 5,23

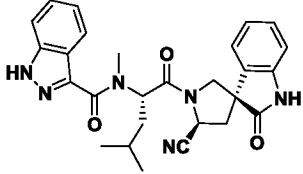
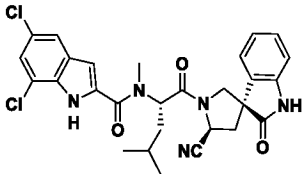
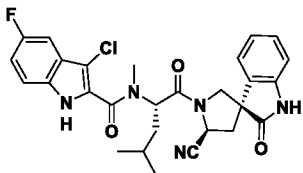
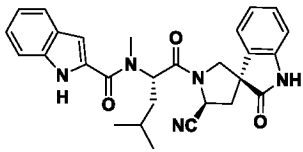
			(br, 1H), 4,21 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,08 (br, 1H), 2,85 (s, 3 H), 2,74 (td, $J = 14,0, 13,0, 8,5$ Гц, 2H), 1,97 – 1,61 (m, 3H), 1,01 (t, $J = 6,3$ Гц, 6H)
62		$[M+Na]^+$ 519,19, 521,11	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 21,4$ Гц, 1H), 7,22 (td, $J = 8,6, 3,1$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 26,1$ Гц, 4H), 5,58 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,22 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,16 – 3,97 (m, 1H), 2,82 (s, 3 H), 2,80 – 2,67 (m, 2H), 1,94 – 1,64 (m, 3H), 1,01 (t, $J = 6,4$ Гц, 6H)
63		$[M+Na]^+$ 519,13, 521,02	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,78 (s, 1H), 7,35 (td, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 4H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 5,51 (dd, $J = 8,9, 6,0$ Гц, 1H), 5,23 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,82 – 2,60 (m, 2H), 1,89 (ddd, $J = 14,2, 10,9, 5,5$ Гц, 1H), 1,79 (ddd, $J = 14,0, 8,4, 6,1$ Гц, 1H), 1,69 (dq, $J = 13,9, 6,6$ Гц, 1H), 1,00 (dd, $J = 14,5, 6,5$ Гц, 6H)
64		$[M+Na]^+$ 535,11, 537,00	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,73 (s, 1H), 7,49 (ddt, $J = 7,3, 3,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,28 (тт, $J = 7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,01 (dt, $J = 7,5, 3,7$ Гц, 2H), 5,62 – 5,54 (m, 1H), 5,20 (t, $J =$

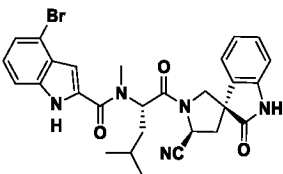
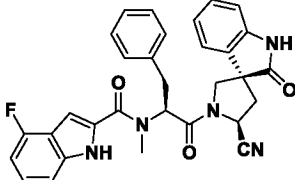
			8,4 Гц, 1H), 4,27 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,79 – 2,61 (m, 2H), 1,98 – 1,68 (m, 3H), 1,03 (dd, $J = 8,9, 6,5$ Гц, 6H)
65		$[M+Na]^+$ 540,13, 542,10	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,77 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 6,95 – 6,89 (m, 2H), 6,84 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,60 (dd, $J = 9,5, 5,7$ Гц, 1H), 5,22 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 1,94 (td, $J = 9,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,80 (ddd, $J = 14,2, 8,7, 5,7$ Гц, 1H), 1,65 (дпд, $J = 8,6, 6,6, 5,2$ Гц, 1H), 0,99 (m, 6H)
66		$[M-H]^-$ 594,05, 596,03	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,69 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 6,93 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,44 (dd, $J = 9,7, 5,4$ Гц, 1H), 5,22 (td, $J = 8,3, 3,9$ Гц, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,84 – 2,61 (m, 2H), 1,86 (ddd, $J = 14,5, 9,0, 5,5$ Гц, 1H), 1,79 – 1,58 (m, 2H), 1,10 – 0,90 (m, 6H)
67		$[M+H]^+$ 509,22	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 11,02 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,3, 0,9$ Гц, 1H), 7,41

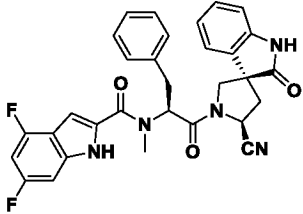
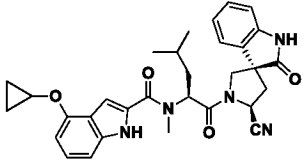
			(dd, $J = 8,4, 7,3$ Гц, 1H), 7,13 – 6,94 (m, 3H), 6,96 – 6,77 (m, 2H), 5,60 (dd, $J = 9,4, 5,7$ Гц, 1H), 5,23 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,81 (ddd, $J = 14,2, 8,6, 5,7$ Гц, 1H), 1,66 (dtd, $J = 8,4, 6,6, 5,1$ Гц, 1H), 1,00 (dd, $J = 16,8, 6,6$ Гц, 6H)
68		[M+H] ⁺ 509,22	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,75 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 9,7$ Гц, 2H), 6,88 (s, 2H), 5,56 (br, 1H), 5,22 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,77 – 2,60 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 1H), 1,63 (s, 1H), 0,99 (dd, $J = 17,8, 6,5$ Гц, 6H)
69		[M+Na] ⁺ 542,22	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,61 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 11,0, 6,9$ Гц, 1H), 7,16 – 6,96 (m, 2H), 6,93 (br, 2H), 6,81 (br, 1H), 5,57 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,72 (кв.д, $J = 13,2, 8,3$ Гц, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,77 (ddd, $J = 14,2, 8,8, 5,5$ Гц, 1H), 1,62 (dq, $J = 14,1, 6,7$ Гц, 1H), 0,98 (dd, $J =$

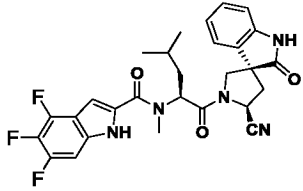
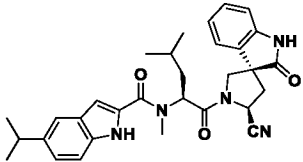
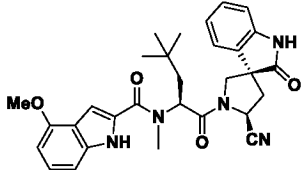
			20,8, 6,5 Гц, 6H)
70		[M+Na] ⁺ 524,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,53 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,16 – 6,98 (m, 3H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 26,7, 10,6 Гц, 3H), 5,64 – 5,46 (m, 1H), 5,21 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,71 (тт, <i>J</i> = 13,3, 6,4 Гц, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,78 (ddd, <i>J</i> = 14,2, 8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,63 (dd, <i>J</i> = 13,7, 7,0 Гц, 1H), 0,98 (dd, <i>J</i> = 20,0, 6,5 Гц, 6H)
71		[M+Na] ⁺ 542,21	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,96 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,00 – 6,89 (m, 3H), 6,85 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,77 (ddd, <i>J</i> = 9,8, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 5,57 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 5,22 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (m, 2H), 1,00 (dd, <i>J</i> = 18,1, 6,6 Гц, 6H)
72		[M+H] ⁺ 536,11	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,84 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 1H), 7,11 – 6,98 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 2H), 6,82 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 5,59 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,6 Гц, 1H), 5,21 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,79 – 2,62 (m, 2H), 1,99 – 1,87 (m, 1H),

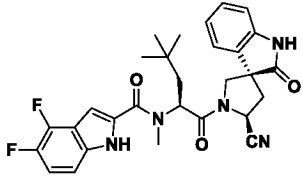
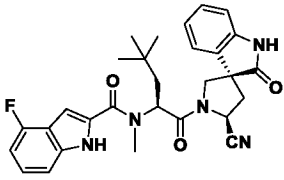
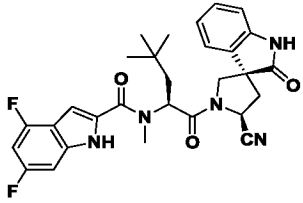
			1,79 (ddd, $J = 14,2, 8,8, 5,7$ Гц, 1H), 1,63 (dddд, $J = 13,2, 11,7, 8,8, 6,5$ Гц, 1H), 0,99 (dd, $J = 19,1, 6,6$ Гц, 6H)
73		[M-H] ⁻ 534,24, 535,68	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,8, 6,9$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J = 11,8, 7,4$ Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,82 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,59 (dd, $J = 9,4, 5,7$ Гц, 1H), 5,22 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,78 – 2,65 (m, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,79 (ddd, $J = 14,2, 8,7, 5,6$ Гц, 1H), 1,72 – 1,44 (m, 1H), 0,99 (m, 6H)
74		[M-H] ⁻ 550,13, 552,14	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,89 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,82 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,59 (dd, $J = 9,5, 5,6$ Гц, 1H), 5,22 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,79 – 2,63 (m, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 1H), 1,79 (ddd, $J =$ 14,2, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,64 (dtd, $J = 8,7, 6,7, 5,1$ Гц, 1H), 0,99 (m, 6H)

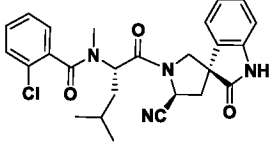
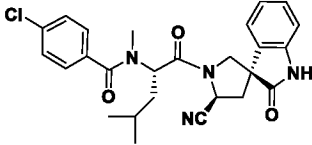
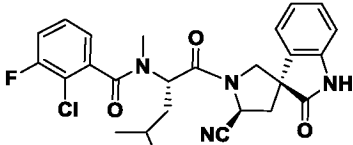
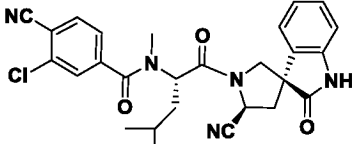
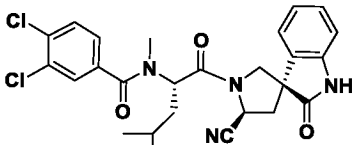
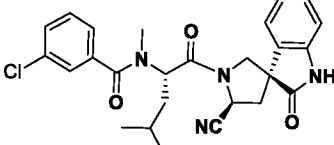
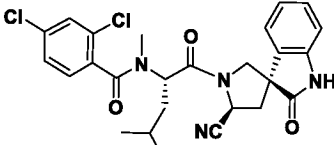
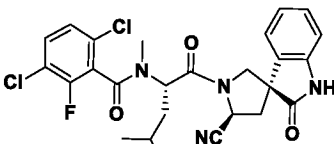
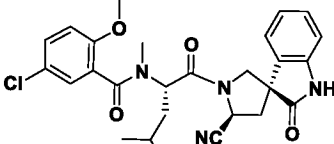
75		[M-H] ⁻ 483,16	
76		[M-H] ⁻ 550,07, 551,95	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,31 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 – 6,88 (m, 3H), 6,82 (d, <i>J</i> = 13,9 Гц, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,20 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,25 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,68 (td, <i>J</i> = 14,1, 13,3, 8,4 Гц, 2H), 1,85 (br, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,96 (dd, <i>J</i> = 16,7, 6,6 Гц, 6H)
77		[M+H] ⁺ 536,15, 538,06	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,80 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,3 Гц, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 17,6, 7,9 Гц, 2H), 5,47 – 5,30 (m, 1H), 5,21 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 1H), 4,09 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,86 – 2,63 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,82 (d, <i>J</i> = 15,3 Гц, 2H), 1,02 (dd, <i>J</i> = 23,0, 6,0 Гц, 6H)
78		[M+H] ⁺ 484,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,43 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,06 (q, <i>J</i> = 9,4, 8,4 Гц, 3H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 20,9, 11,6 Гц, 3H), 5,59 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,6 Гц, 1H), 5,21 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H),

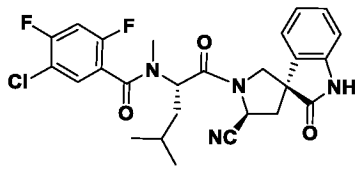
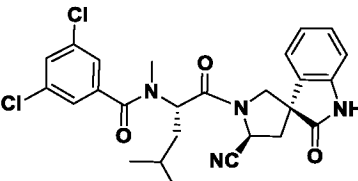
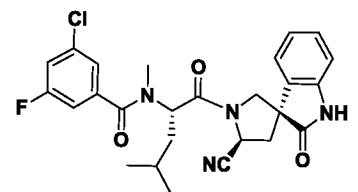
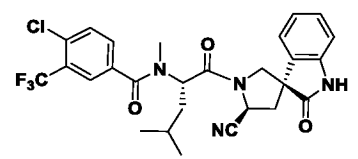
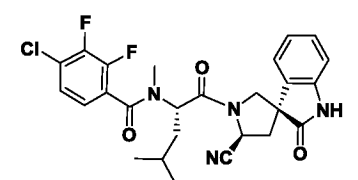
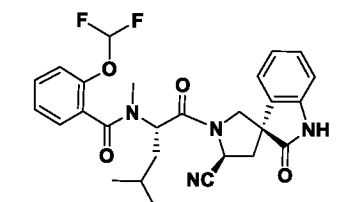
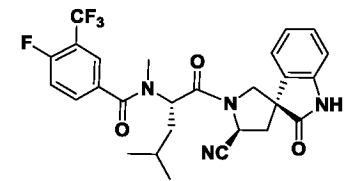
			4,27 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,79 – 2,63 (m, 2H), 1,94 (ddd, $J = 19,1, 9,7, 4,9$ Гц, 1H), 1,78 (ddd, $J = 14,2, 8,7, 5,6$ Гц, 1H), 1,71 – 1,55 (m, 1H), 0,98 (dd, $J = 20,7, 6,5$ Гц, 6H)
79		[M-H] ⁻ 560,00, 562,00	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,79 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,97 – 6,78 (m, 3H), 5,60 (dd, $J = 9,4, 5,7$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,33 – 4,02 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,79 – 2,63 (m, 2H), 1,94 (ddd, $J = 14,4, 9,5, 5,2$ Гц, 1H), 1,80 (ddd, $J = 14,2, 8,6, 5,6$ Гц, 1H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 0,99 (dd, $J = 18,4, 6,5$ Гц, 6H)
80		[M-H] ⁻ 534,19	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 3H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,02 (dt, $J = 7,4, 1,9$ Гц, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 3H), 5,76 (dd, $J = 8,6, 6,7$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,40 (dd, $J = 14,0, 6,7$ Гц, 1H), 3,26 (dd, $J = 14,1, 8,6$ Гц, 1H), 2,72 (ddd, $J = 13,3, 8,5, 1,1$ Гц, 1H), 2,62 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Гц, 1H)

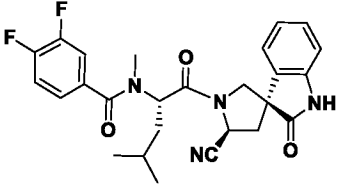
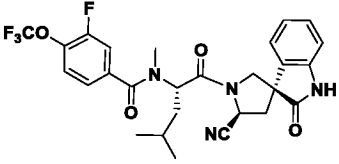
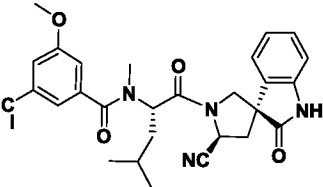
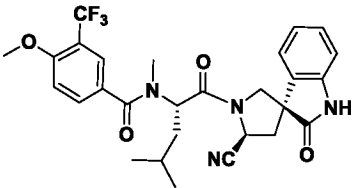
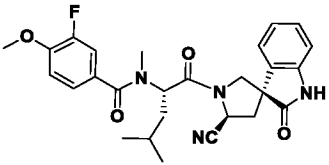
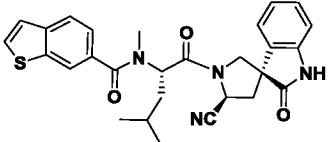
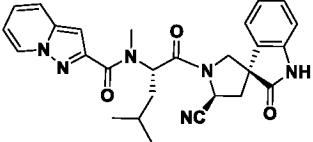
81		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,69 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,72 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,76 (dd, J = 8,8, 6,6 Гц, 1H), 5,21 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 14,1, 6,7 Гц, 1H), 3,26 (dd, J = 14,1, 8,8 Гц, 1H), 2,72 (ddd, J = 13,2, 8,5, 1,2 Гц, 1H), 2,63 (dd, J = 13,3, 8,1 Гц, 1H)
82		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,39 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,13 – 6,96 (m, 3H), 6,87 (td, J = 18,4, 16,6, 7,2 Гц, 5H), 5,58 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 5,20 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,38 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,77 (dt, J = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,63 (dd, J = 14,3, 7,7 Гц, 1H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,19 (q, J = 8,0, 7,3 Гц, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Гц, 3H)

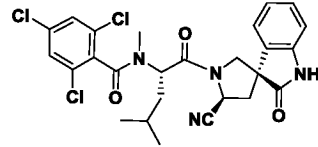
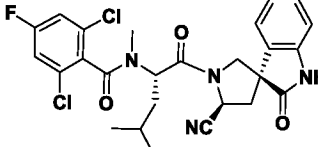
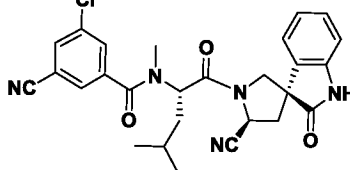
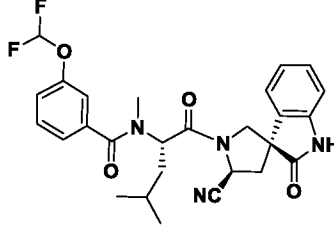
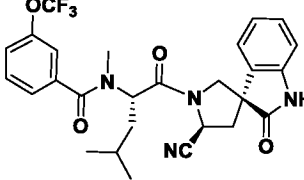
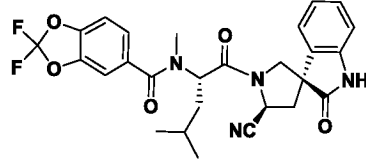
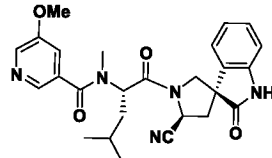
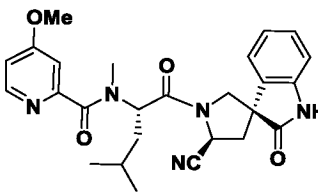
83		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,87 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 1H), 7,09 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,80 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,58 (dd, $J = 9,5, 5,6$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,81 – 2,58 (m, 2H), 1,94 (ddd, $J = 14,4,$ 9,6, 5,0 Гц, 1H), 1,78 (ddd, $J =$ 14,2, 8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,96 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H)
84		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,28 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 – 6,97 (m, 3H), 6,97 – 6,72 (m, 3H), 5,58 (dd, $J = 9,4, 5,6$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,01 (td, $J =$ 13,5, 6,6 Гц, 1H), 2,81 – 2,60 (m, 2H), 2,01 – 1,85 (m, 1H), 1,78 (ddd, $J = 14,2, 8,7, 5,6$ Гц, 1H), 1,63 (dq, $J = 13,6, 6,6$ Гц, 1H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 3H)
85		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d): δ 8,81 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,04 – 6,89 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,73 – 6,58 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,59 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,00 (t, $J = 8,6$

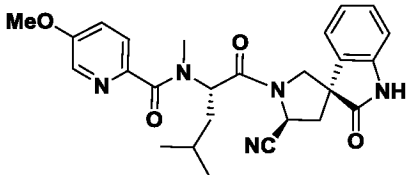
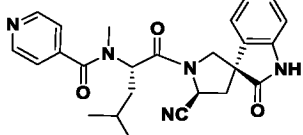
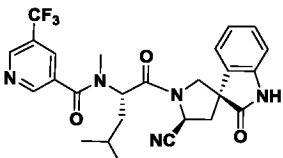
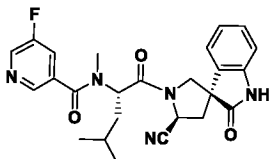
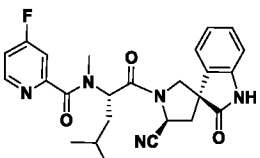
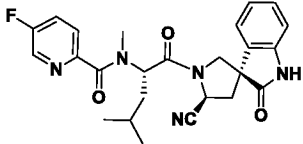
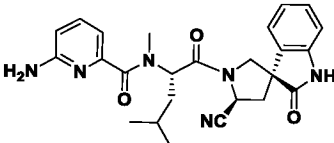
			Гц, 1H), 4,65 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 1H), 2,51 (dd, $J = 13,2, 8,5$ Гц, 1H), 2,11 (q, $J = 6,5, 5,3$ Гц, 1H), 1,74 (dd, $J = 14,3, 6,0$ Гц, 1H), 0,99 (s, 9H)
86		$[M+Na]^+$ 556,21	1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 9,21 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,10 (ddd, $J = 10,6, 8,9, 7,3$ Гц, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 2H), 6,89 - 6,74 (m, 2H), 6,74 - 6,54 (m, 2H), 5,55 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,03 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,86 (dd, $J = 13,3, 8,7$ Гц, 1H), 2,52 (ddd, $J = 13,3, 8,4, 1,3$ Гц, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,73 (dd, $J = 14,3, 6,0$ Гц, 1H), 0,99 (s, 9H)
87		$[M+Na]^+$ 538,22	
88		$[M+Na]^+$ 556,21	1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 9,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 6,96 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 3H), 6,73 - 6,54 (m, 3H), 5,57 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,03 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,85 (dd, $J = 13,3, 8,5$ Гц, 1H), 2,52 (dd, $J = 13,3, 8,5$ Гц, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 0,99 (s, 9H)

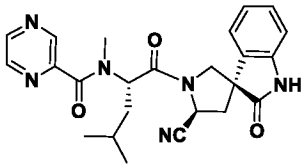
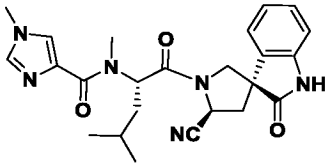
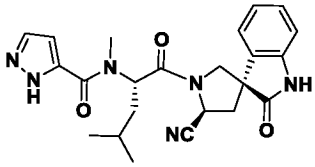
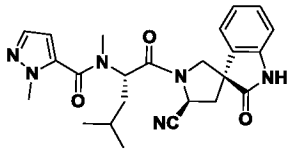
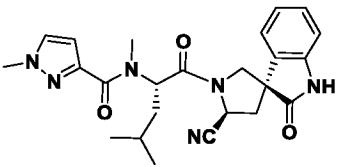
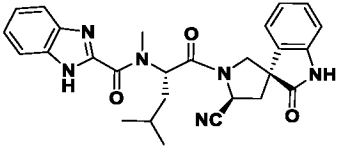
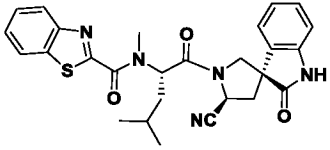
162		479,10	
163		479,10	
164		497,10	
165		504,05	
166		535,15 [M+Na] ⁺	
167		479,10	
168		513,15	
169		531,05	
170		509,20	

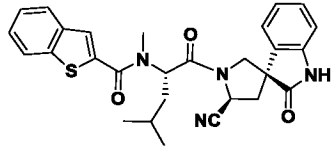
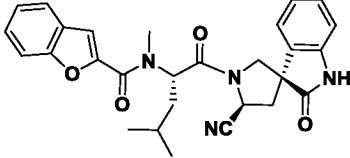
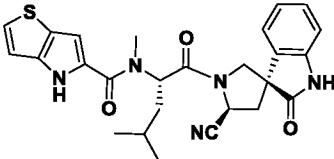
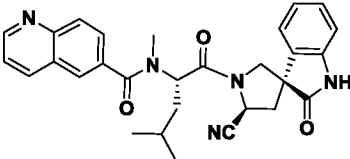
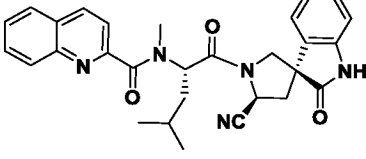
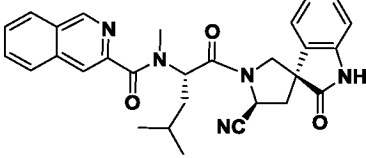
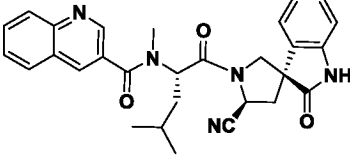
171		537,05 [M+Na] ⁺	
172		535,00 [M+Na] ⁺	
173		497,15	
174		569,05 [M+Na] ⁺	
175		537,05 [M+Na] ⁺	
176		511,10	
177		531,15	

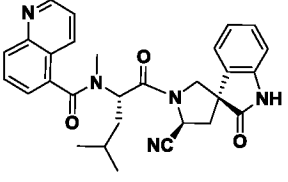
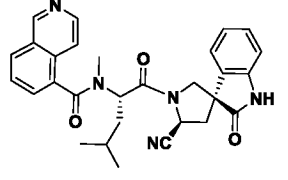
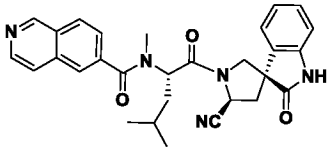
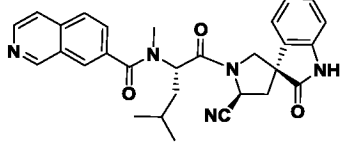
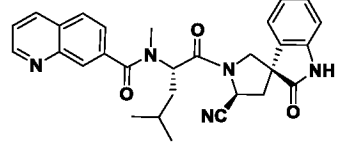
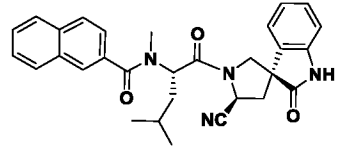
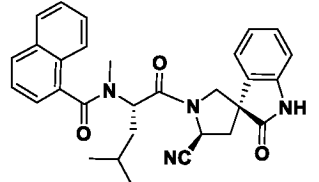
178		481,10	
179		547,15	
180		543,10	
181		543,10	
182		493,10	
183		523,15	
184		585,15	

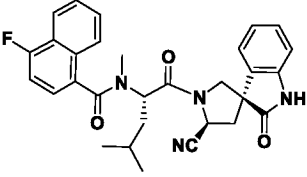
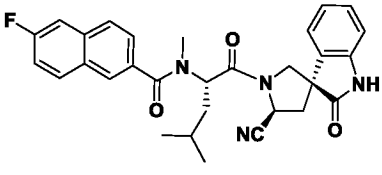
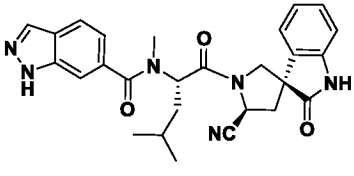
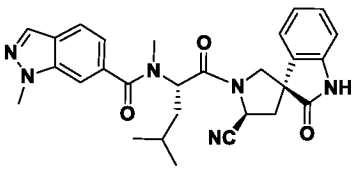
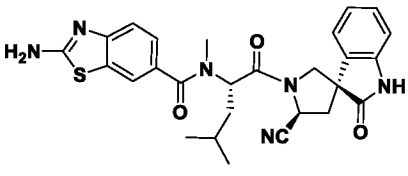
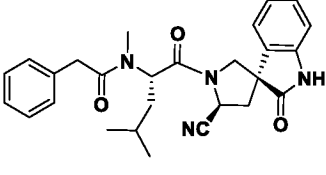
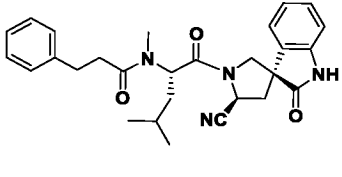
185		569,05 [M+Na] ⁺	
186		531,15	
187		504,20	
188		511,10	
189		529,05	
190		525,10	
191		576,15	
192		476,20	

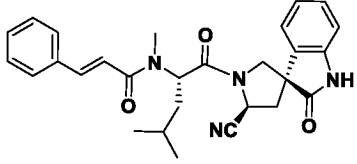
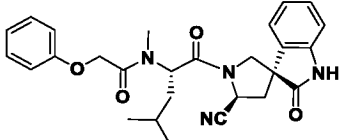
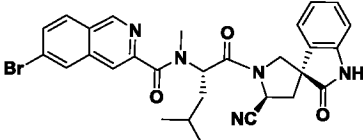
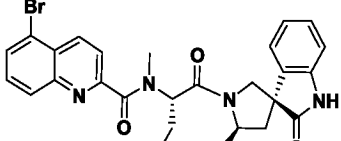
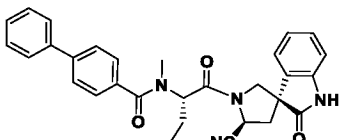
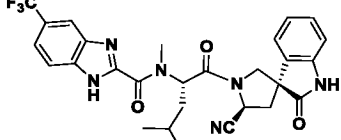
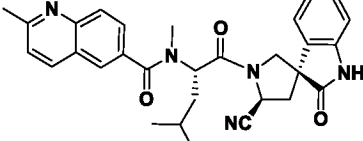
193		476,20	
194		446,20	
195		514,10	
196		464,10	
197		464,15	
198		464,15	
199		461,20	

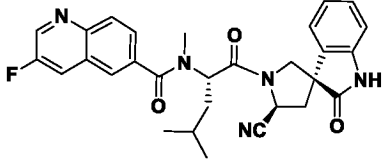
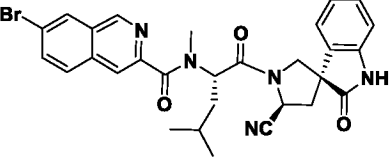
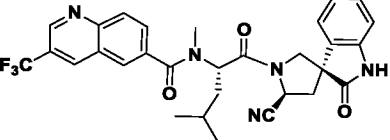
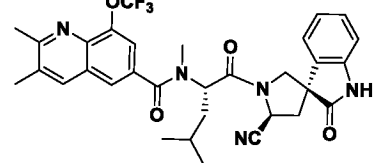
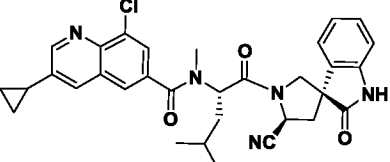
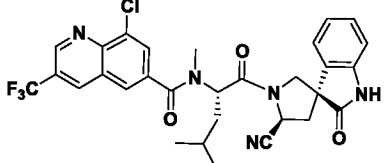
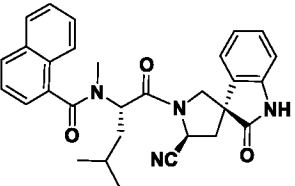
200		447,15	
201		449,20	
202		435,15	
203		449,15	
204		449,20	
205		485,15	
206		502,30	

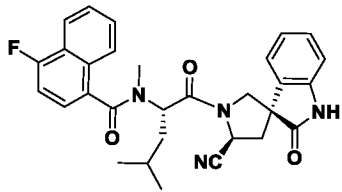
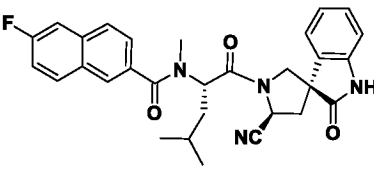
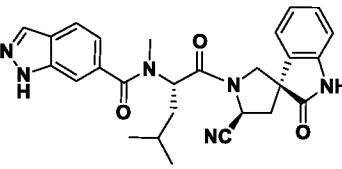
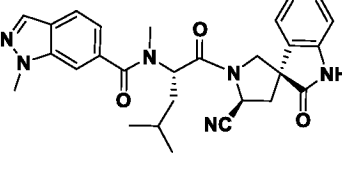
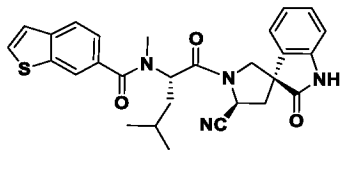
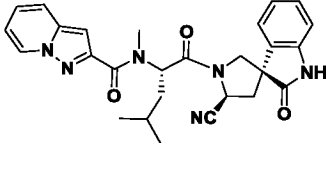
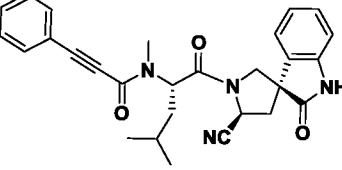
207		501,15	
208		485,15	
209		490,15	
210		496,35	
211		496,20	
212		496,25	
213		496,25	

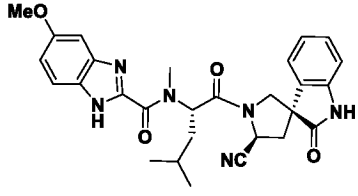
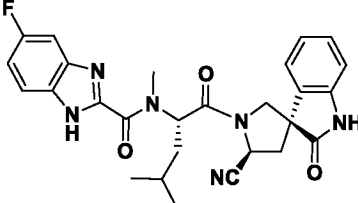
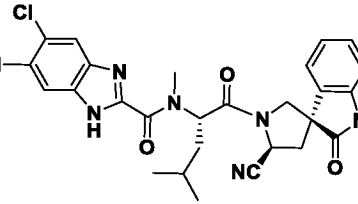
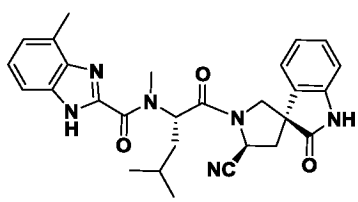
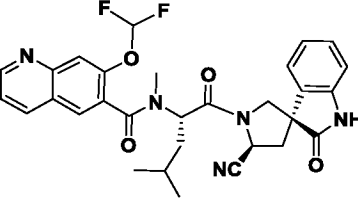
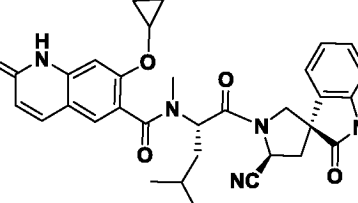
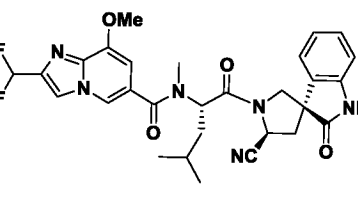
214		496,25	
215		496,35	
216		496,20	
217		496,25	
218		496,20	
219		495,40	
220		495,25	

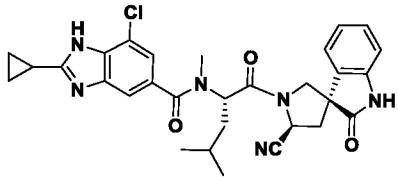
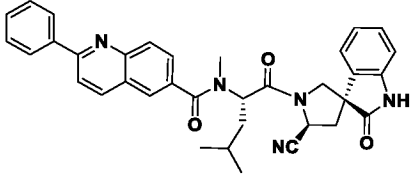
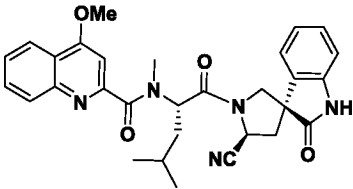
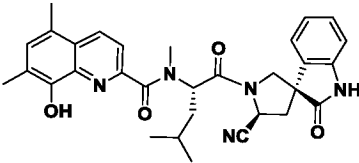
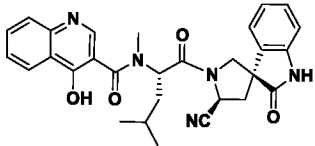
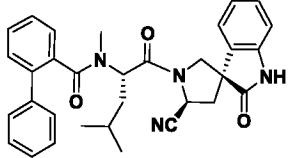
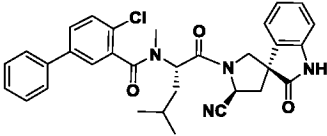
221		535,20 [M+Na] ⁺	
222		513,15	
223		485,23	
224		499,25	
225		517,20	
226		459,20	
227		495,20 [M+Na] ⁺	

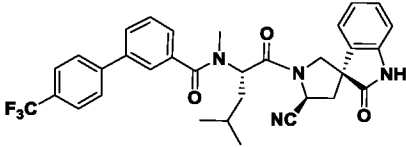
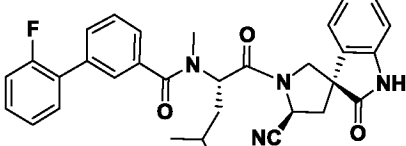
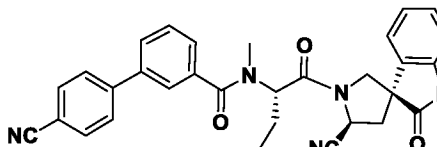
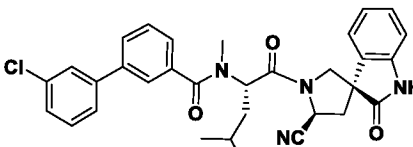
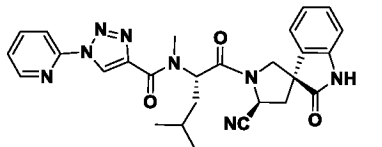
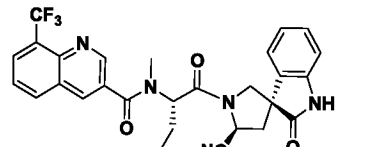
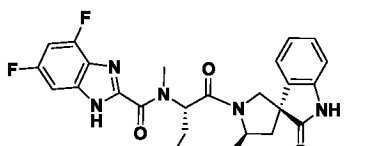
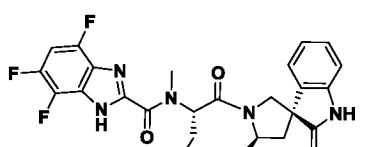
228		493,20 [M+Na] ⁺	
229		475,20	
230		574,48	
231		574,15	
232		520,25	
233		522,30	
234		510,25	

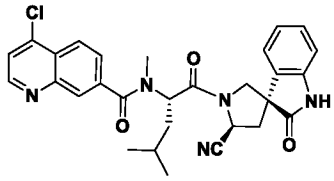
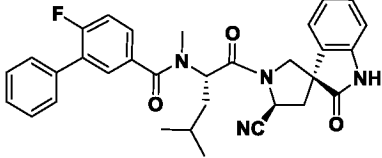
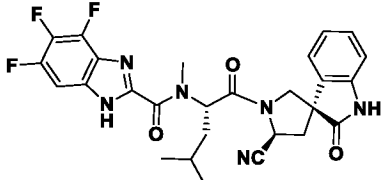
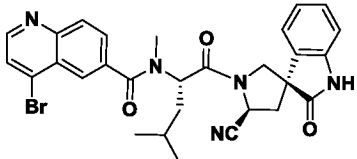
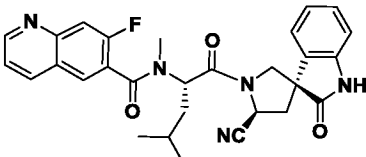
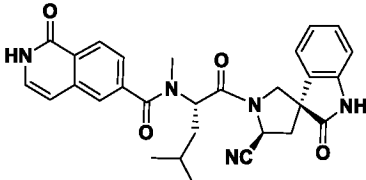
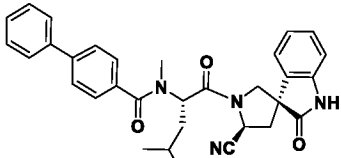
235		514,20	
236		574,15	
237		564,09	
238		608,23	
239		570,13	
240		597,97	
241		495,25	

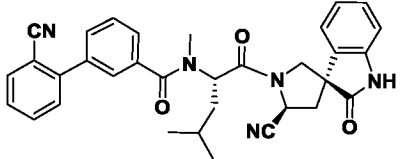
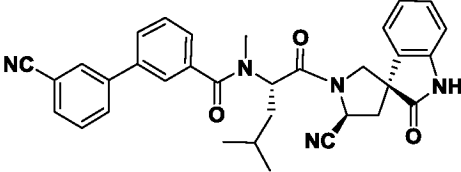
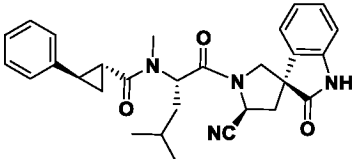
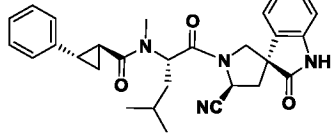
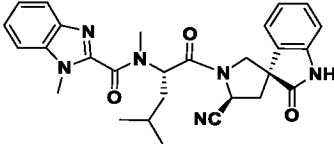
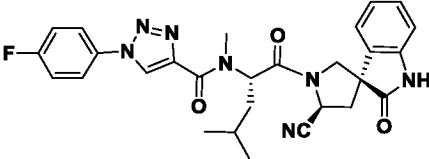
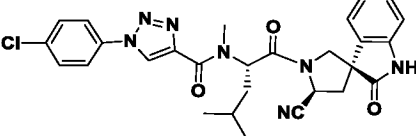
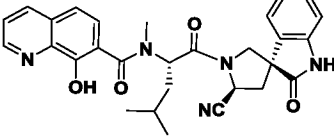
242		535,20 [M+Na] ⁺	
243		513,15	
244		485,23	
245		499,25	
246		523,15	
247		485,15	
248		469,75	

249		515,20	
250		503,25	
251		553,45	
252		499,20	
253		562,23	
254		566,00	
255		565,24	

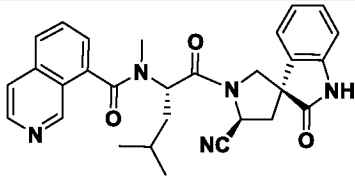
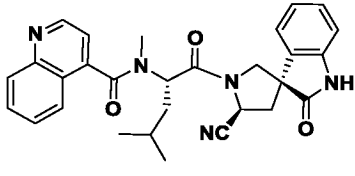
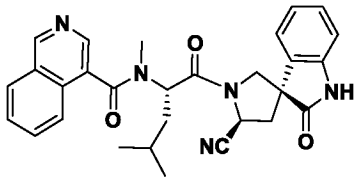
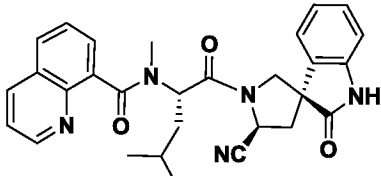
256		559,22	
257		572,35	
258		526,30	
259		540,25	
260		512,20	
261		521,20	
262		577,25	

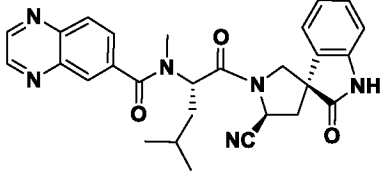
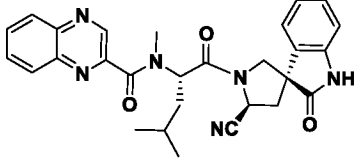
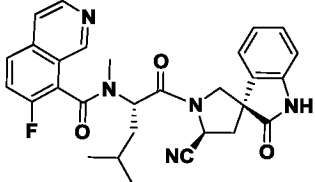
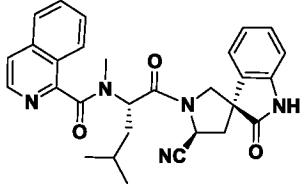
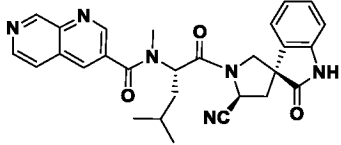
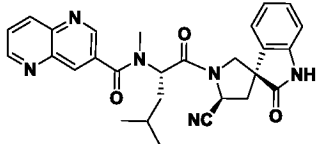
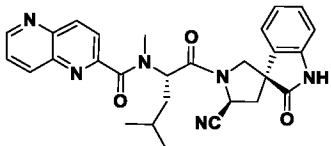
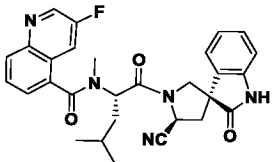
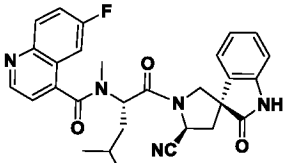
263		588,23	
264		539,30	
265		545,24	
266		577,25	
267		511,22	
268		562,21	
269		520,20	
270		539,25	

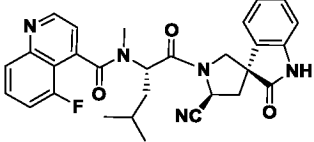
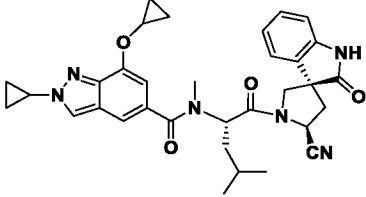
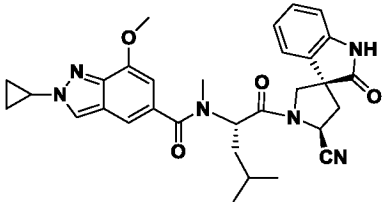
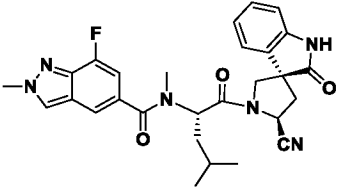
271		530,15	
272		539,25	
273		538,55	
274		574,15	
275		514,25	
276		512,20	
277		521,25	

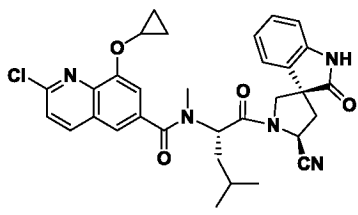
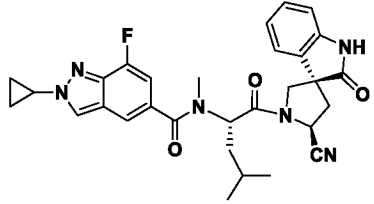
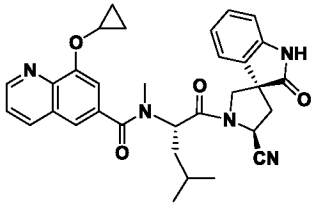
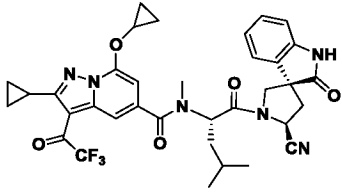
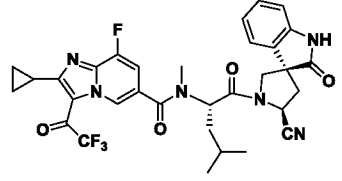
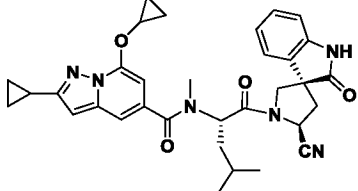
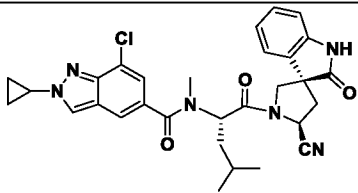
278		568,25 [M+Na] ⁺	
279		568,25 [M+Na] ⁺	
280		485,25	
281		485,20	
282		499,20	
283		552,22 [M+Na] ⁺	
284		568,19 [M+Na] ⁺	
285		512,25	

286		545,85	
287		511,07 [M-H] ⁻	
288		512,03	
289		[M+Na ⁺] 678,3	
290		[M+Na ⁺] 554,2	
291		[M+Na ⁺] 678,3	
292		[M+Na ⁺] 572,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 5,21 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,69 (dd, J = 13,3, 8,0 Гц, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 14,2, 8,7, 5,8 Гц, 1H), 1,64 (dt, J = 13,8, 6,5 Гц, 1H), 0,99

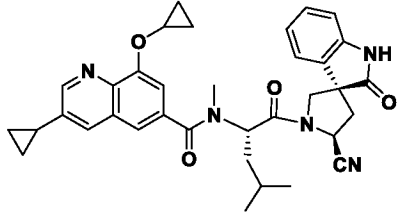
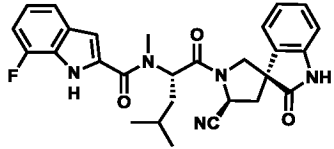
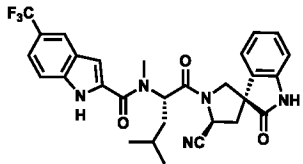
			(m, 6H)
293		[M+H ⁺] 496,2	
294		[M+H ⁺] 496,2	
295		[M+H ⁺] 496,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,77 (s, 1H), 9,32 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 7,3, 1,1 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 14,0, 7,6 Гц, 2H), 5,74 – 5,62 (m, 1H), 5,28 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,04 – 1,73 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 6,6, 1,5 Гц, 6H)
296		[M+Na ⁺] 518,2	

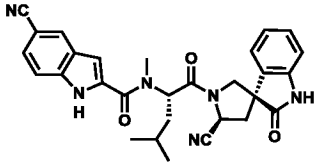
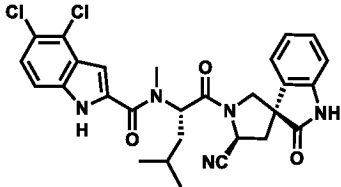
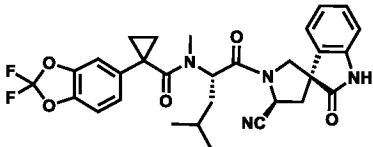
297		[M+Na ⁺] 519,2	
298		[M+Na ⁺] 519,2	
299		[M+H ⁺] 514,2	
300		[M+Na ⁺] 518,2	
301		[M+H ⁺] 497,1	
302		[M+H ⁺] 497,1	
303		[M+H ⁺] 497,1	
304		[M+H ⁺] 514,1	
305		[M+H ⁺] 514,1	

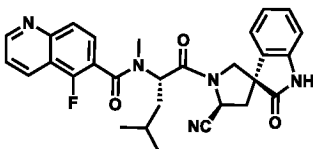
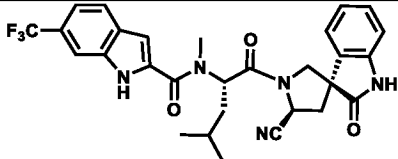
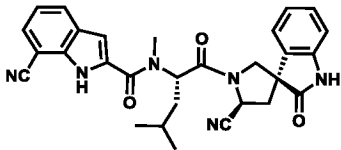
306		[M+H ⁺] 514,2	
307		[M-1] 579,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J = 20,9, 7,5$ Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,34 (m, 3H), 1,24 – 1,10 (m, 3H), 1,02 (m, 4H), 0,80 (m, 4H)
308		[M-1] 553,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,75 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,08 (q, $J = 10,0, 8,8$ Гц, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,22 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,03 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 1,84 (q, $J = 8,2$ Гц, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,36 (s, 2H), 1,24 – 1,11 (m, 2H), 1,02 (s, 6H)
309		[M-1] 515,1	

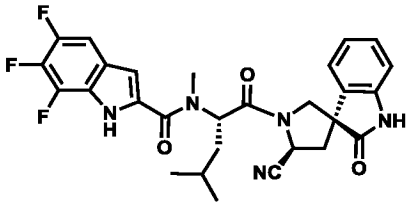
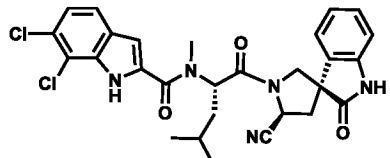
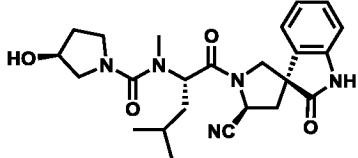
310		[M-1] 584,2	
311		[M-1] 541,2	
312		[M-1] 550,0	
313		[M-1] 675,0	
314		[M-1] 637,0	
315		[M-1] 579,1	
316		[M-1] 557,0	

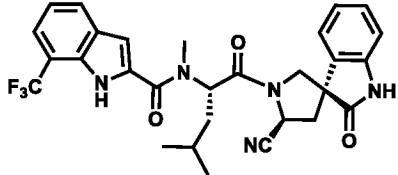
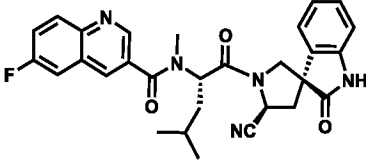
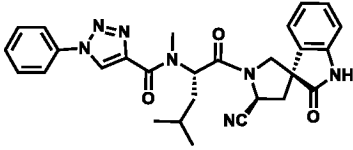
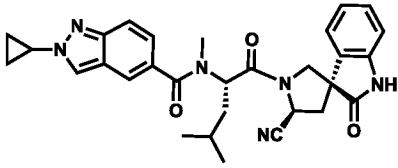
317		[M-1] 596,0	
318		[M-1] 541,1	
319		[M-1] 567,2	
320		[M-1] 567,1	
321		[M-1] 564,2	
322		[M-1] 578,1	
323		[M-1] 578,2	

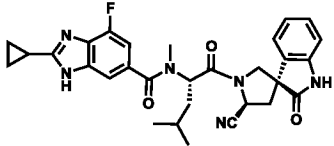
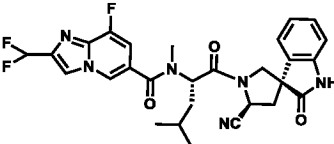
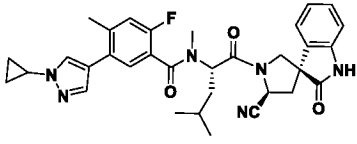
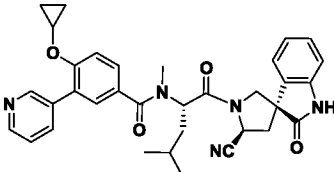
324		[M-1] 590,1	
325		[M-1] 500,18	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,57 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05-6,89 (m, 8H), 5,57 (s, 1H), 5,22 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,69 (dd, <i>J</i> = 13,3, 8,1 Гц, 1H), 1,79 (dt, <i>J</i> = 14,1, 6,7 Гц, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 1H), 1,21 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 0,99 (dd, <i>J</i> = 18,7, 6,5 Гц, 6H)
326		[M-1] 550,17	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,85 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,22 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 4,01 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,87 – 2,60 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,79 (dt, <i>J</i> = 14,2, 7,3 Гц, 1H), 1,64 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,4 Гц, 1H), 0,99 (dd, <i>J</i> = 18,4, 6,6 Гц, 6H)

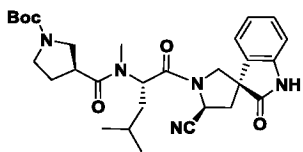
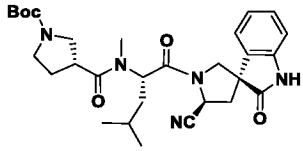
327		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 13,3$ Гц, 3H), 6,91 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J =$ 8,0 Гц, 1H), 5,59 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,22 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 1H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (ddd, $J =$ 14,2, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 0,99 (dd, $J = 18,2, 6,6$ Гц, 6H)
328		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,90 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 6,83 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,22 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,83 – 2,72 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,80 (ddd, $J =$ 14,1, 8,8, 5,8 Гц, 1H), 1,64 (dt, J = 14,2, 6,7 Гц, 1H), 0,99 (dd, J = 18,5, 6,6 Гц, 6H)
329		^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,73 (s, 1H), 7,32 (td, $J = 7,5,$ 1,9 Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,04 (td, $J = 6,0, 5,6, 2,0$ Гц, 4H), 5,36 (dd, $J = 9,2, 6,1$ Гц,

			1H), 5,13 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,78 – 2,60 (m, 2H), 1,78 – 1,60 (m, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,48 – 1,17 (m, 3H), 0,97 – 0,82 (m, 6H)
330		[M+1] 514,24	^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 9,04 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,49 (dt, $J = 8,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,02 (td, $J = 7,5, 1,0$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,66 (dd, $J = 9,7, 5,1$ Гц, 1H), 5,26 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,86 – 2,67 (m, 3H), 2,10 (s, 2H), 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,05 (dd, $J = 12,9, 6,2$ Гц, 6H)
331		[M-1] 550,17	
332		[M-1] 502,17	^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,76 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,07 – 6,92 (m, 4H), 6,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,56 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,23 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H),

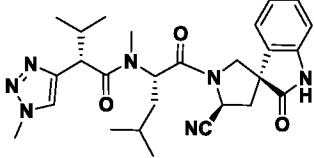
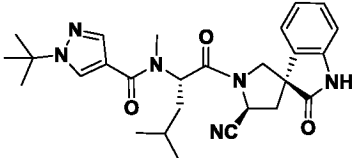
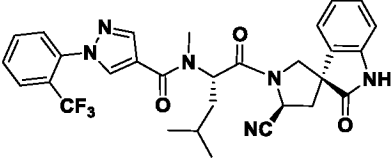
			3,40 (s, 3H), 2,81 – 2,65 (m, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,80 (ddd, $J = 14,2, 8,6, 5,7$ Гц, 1H), 1,65 (dt, $J = 13,8, 6,7$ Гц, 1H), 1,22 (s, 0H), 0,99 (dd, $J = 18,2, 6,6$ Гц, 6H)
333		[M-1] 536,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,99 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,22 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,75 (dd, $J = 13,3, 8,6$ Гц, 1H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,79 (ddd, $J = 14,3, 8,7, 5,6$ Гц, 1H), 1,63 (dt, $J = 13,7, 6,8$ Гц, 1H), 1,22 (s, 0H), 0,99 (dd, $J = 18,3, 6,6$ Гц, 6H)
334		[M-1] 550,14, 552,16	
335		[M+1] 454,27	

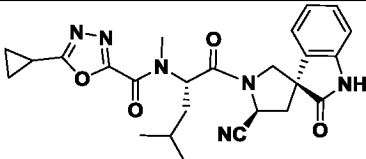
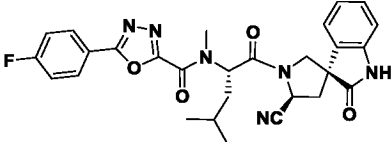
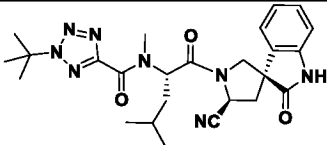
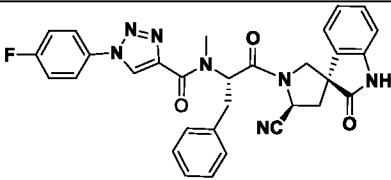
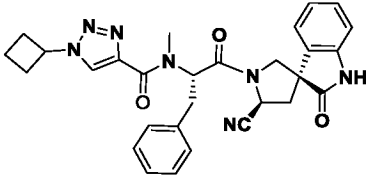
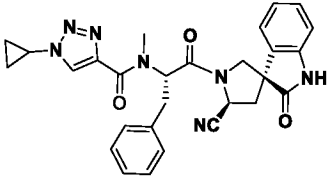
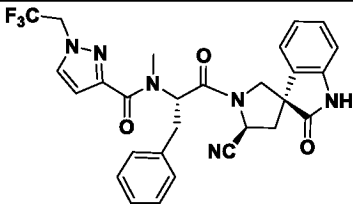
336		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 9,85 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,56 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,24 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,82 – 2,65 (m, 2H), 1,93 (ddd, <i>J</i> = 14,4, 8,7, 5,4 Гц, 1H), 1,82 (dq, <i>J</i> = 14,3, 7,0, 6,5 Гц, 1H), 1,64 (dt, <i>J</i> = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 0,99 (dd, <i>J</i> = 18,8, 6,6 Гц, 6H)</p>	[M-1] 550,17,
337		[M-1] 512,12,	
338		[M-1] 510,19	
339		[M-1] 525,27	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 9,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 7,7, 1,0 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,24 (t, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц,</p>

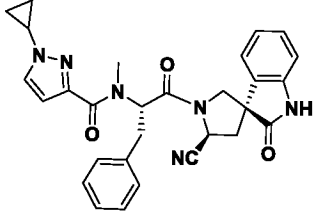
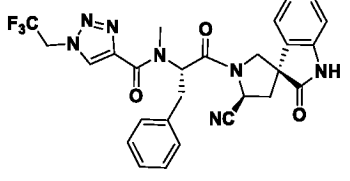
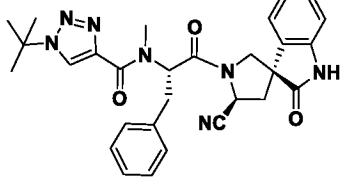
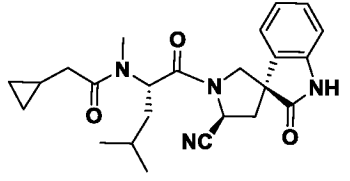
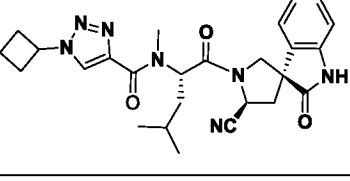
			1H), 4,18 – 4,11 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,75 (n, $J = 12,8$ Гц, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,37 (n, $J = 4,9$ Гц, 2H), 1,25 – 1,12 (m, 3H), 1,03 (dd, $J = 11,9, 6,2$ Гц, 6H)
340		[M+1] 543,33	
341		[M+1] 553,25	
342		[M-1] 581,1	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,74 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,11 – 6,95 (m, 3H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,59 (dd, $J = 9,5, 5,4$ Гц, 1H), 5,18 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,83 (тт, $J = 7,4, 3,8$ Гц, 1H), 2,92 (d, $J = 1,4$ Гц, 3H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,91 (ddt, $J = 13,7, 9,5, 4,7$ Гц, 1H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,25 – 1,15 (m, 2H), 1,10 – 1,04 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,99 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H)
343		[M-1] 576,1	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,73 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 13,8$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,18 – 6,85 (m, 6H), 5,53 (t, $J = 7,4$ Гц,

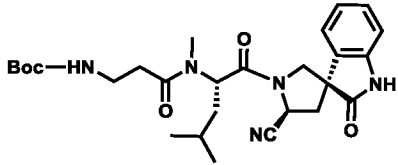
			1H), 5,21 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,92 (brs, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,73-0,68 (m, 2H)
344		[M-1] 536,34	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,78 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 7,28 (q, $J = 9,4, 8,7$ Гц, 1H), 7,12 – 6,86 (m, 3H), 5,48 (dd, $J = 9,6, 5,7$ Гц, 1H), 5,18 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J = 33,8, 10,9$ Гц, 1H), 3,87 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,36 – 3,15 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,76 – 2,62 (m, 2H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,90 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H)
345		[M-1] 536,3	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,74 (s, 1H), 7,31 (td, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,09 (td, $J = 7,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 11,5, 7,6$ Гц, 2H), 5,47 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,18 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,08 (dd, $J = 26,7, 10,8$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,42 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 3,38 – 3,20 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 1,69 (п, $J = 8,3, 7,3$ Гц, 1H), 1,57 (dq, $J = 13,1, 6,7$ Гц, 1H), 1,46-

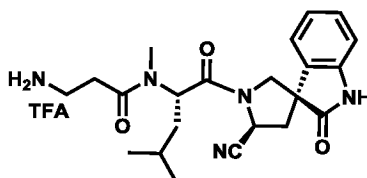
			1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,32-1,28 (m, 1H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H)
346		[M-1] 532,28	
347		[M-1] 532,28	
348		[M-1] 503,5	-
349		[M-1] 503,5	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,65 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,47 (dd, $J = 9,5, 5,8$ Гц, 1H), 5,01 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,69 – 2,52 (m, 2H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,81 – 1,64 (m, 2H), 1,57 (dtd, $J = 8,8, 6,6, 5,2$ Гц, 1H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,95 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,89 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,71 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H)
350		[M-1] 504,4	-

351		<p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>6): δ 9,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 (td, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,96 (dt, $J = 7,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 5,48 (dd, $J = 9,3, 6,0$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J = 8,6, 7,2$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (d, $J = 2,3$ Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,66 (dd, $J = 13,3, 8,6$ Гц, 1H), 2,58 (dd, $J = 13,3, 7,2$ Гц, 1H), 2,16 (дп, $J = 9,0, 6,7$ Гц, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,52 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,95 (t, $J = 6,2$ Гц, 6H), 0,87 – 0,77 (m, 1H), 0,72 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H)</p>
352		<p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>6): δ 9,72 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,99-6,89 (m, 3H), 5,53 (dd, $J = 9,3, 5,9$ Гц, 1H), 5,18 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 1,84 (ddd, $J = 14,3, 9,3, 5,3$ Гц, 1H), 1,79 – 1,67 (m, 1H), 1,64 – 1,60 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,95 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H)</p>
353		<p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>6): δ 9,73 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 1H), 7,85 – 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,12 (td, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,97 – 6,83 (m,</p>

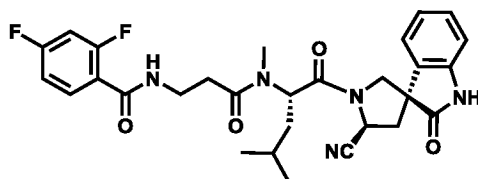
			2H), 5,55 (dd, $J = 9,3, 5,8$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 1,88 (ddd, $J = 14,3, 9,3, 5,3$ Гц, 1H), 1,76 (ddd, $J = 14,1, 8,4, 5,9$ Гц, 1H), 1,69 – 1,53 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 0,97 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H)
354		[M-1] 475,3	-
355		[M-1] 529,4	-
356		[M-1] 491,4	-
357		562,02 (M-H)-	
358		522,20 (M-H)-	
359		508,21 (M-H)-	
360		549,13 (M-H)-	

361		507,20 (M-H)-	
362		550,17 (M-H)-	
363		524,24 (M-H)-	
364		420,97 (M-H)-	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,51 (s, 1H), 7,04 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,82 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,77 – 6,71 (m, 1H), 5,25 (dd, <i>J</i> = 8,8, 6,3 Гц, 1H), 4,93 (t, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 3,93 (dd, <i>J</i> = 10,8, 1,3 Гц, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,55 – 2,38 (m, 2H), 1,90 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,8 Гц, 1H), 1,65 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,8 Гц, 1H), 1,54 – 1,35 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 1H), 0,70 (dd, <i>J</i> = 12,1, 6,6 Гц, 6H), 0,50 – 0,35 (m, 1H), 0,06—0,03 (m, 2H), 0,29 (ткв., <i>J</i> = 7,9, 4,9 Гц, 1H), - 0,48 (dtd, <i>J</i> = 11,1, 6,2, 5,3, 3,9 Гц, 1H)
365		488,00 (M-H)-	

366		¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 9,75 (s, 1H), 7,28 (td, $J = 7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,08 (td, $J = 7,5$, 1,1 Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,98 – 6,92 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,45 (dd, $J = 9,3$, 6,0 Гц, 1H), 5,18 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,79 – 2,63 (m, 2H), 2,48 (dt, $J = 16,4$, 7,0 Гц, 1H), 2,18 (dt, $J = 16,4$, 6,3 Гц, 1H), 1,76 (ddd, $J = 14,3$, 9,2, 5,3 Гц, 1H), 1,64 (ddd, $J = 14,2$, 8,6, 6,0 Гц, 1H), 1,54 – 1,35 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,93 (dd, $J = 20,2$, 6,6 Гц, 6H)
-----	---	---

Пример 367

В раствор Примера 366 (17 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли TFA (0,03 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя получали указанное в заголовке соединение – Пример 367 (17 мг, 100%). [M+1] 412,47.

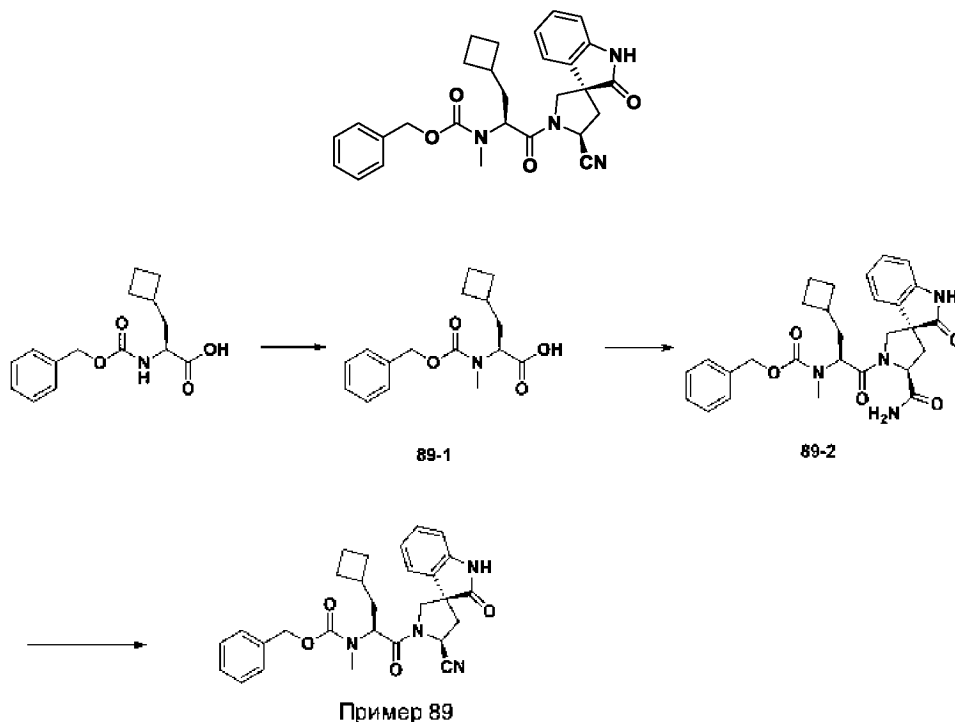
Пример 368

В раствор Примера 367 (61 мг, 0,12 ммоль) и 2,4-дифторбензойной кислоты (19 мг, 0,12 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (46 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (0,04 мл,

0,36 моль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и концентрировали. Неочищенное соединение хроматографировали на диоксиде кремния и получали Пример 368 (17 мг, 21%). [M-1] 550,36.

Пример 89

5



Стадия 1

К смеси (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-циклобутилпропионовой
 10 кислоты (2,68 г, 9,66 ммоль) и MeI (4,83 мл, 77 ммоль) в ТГФ (30 мл) при температуре 0°C порциями прибавляли NaH (1,16 г, 29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, гасили ледяной водой и промывали MBTE (дважды). Водный слой подкисляли 1N HCl до величины pH ~2 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над
 15 Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и получали требуемое соединение (89-1) (2,54 г, выход 90%). ESI-MS m/z = 290,12 [M-H].

Стадия 2

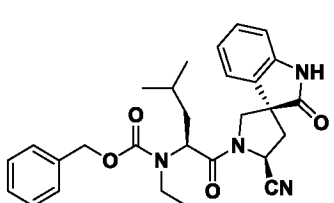
В раствор соединения (1-4) (2,33 г, 6,96 ммоль), соединения (89-1) (2,54 г, 8,70 ммоль) и 4-метилморфолина (3,06 мл, 27,9 ммоль) в ДХМ/ДМФА (5/5 мл) добавляли
 20 NATU (2,78 г, 7,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка на

колонке с силикагелем получали соединение (89-2) (3,16 г, выход 90%). ESI-MS $m/z = 503,19$ [M-H]⁻.

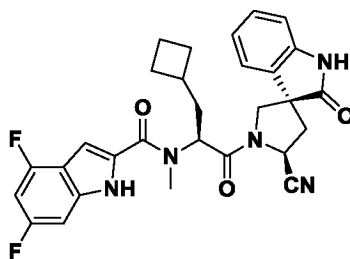
Стадия 3

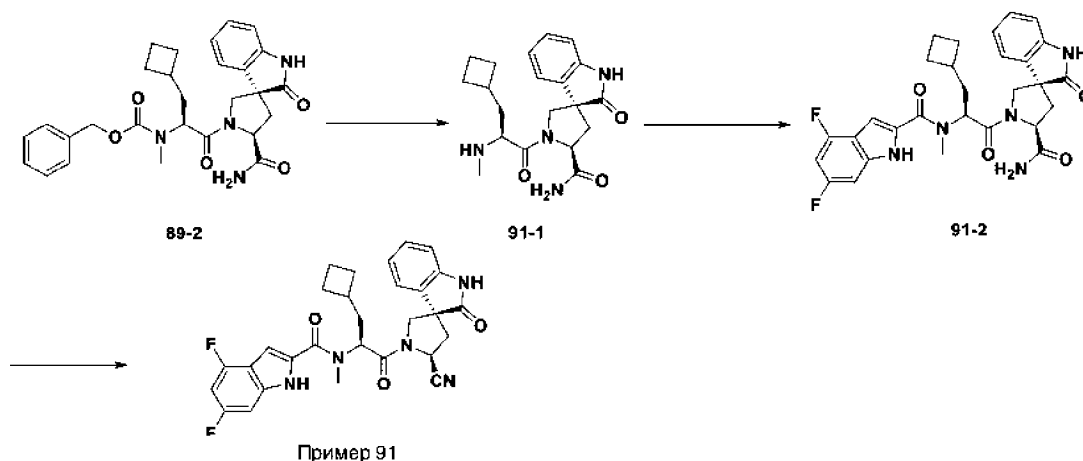
К смеси соединения (89-2) (45 мг, 0,089 ммоль) и Et₃N (99 мкл, 0,713 ммоль) в ДХМ (1 мл) при температуре 0°C прибавляли по каплям TFAA (50,4 мкл, 0,357 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, гасили холодным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка на колонке с силикагелем получали Пример 89 (23 мг, выход 53%). ESI-MS $m/z = 485,19$ [M-H]⁻.

Следующий пример получали с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС
90		[M-H] 487,19

Пример 91





Стадия 1

Смесь соединения (89-2) (65 мг, 0,13 ммоль) и Pd-C (13,7 мг, 0,013 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали H₂, используя водород из баллона. По истечении 1 ч смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через целит, концентрировали и получали соединение (91-1) (48 мг, 100%). ESI-MS m/z = 369,19 [M-H]⁻.

Стадия 2

В смесь соединения (91-1) (0,032 г, 0,086 ммоль), 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,021 г, 0,108 ммоль), DIPEA (0,045 мл, 0,258 ммоль) в ДХМ/ДМФА (0,5/0,5 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (39 мг, 0,103 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка на колонке с силикагелем получали соединение (91-2) (34 мг, выход 72%). ESI-MS m/z = 548,21 [M-H]⁻.

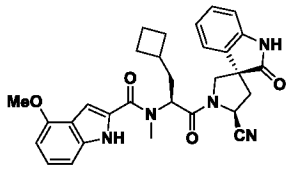
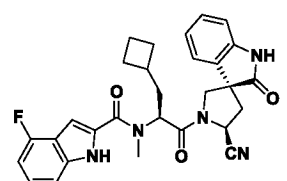
Стадия 3

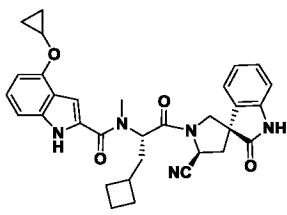
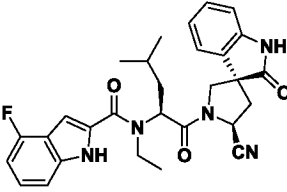
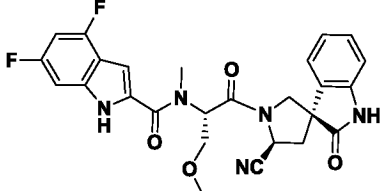
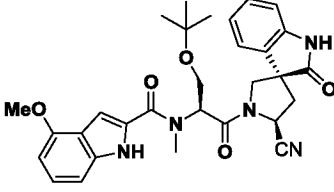
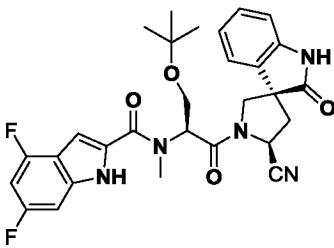
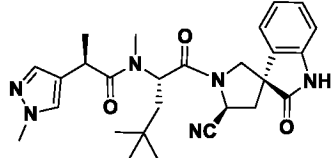
В смесь соединения (91-2) (34 мг, 0,062 ммоль) и Et₃N (86 мкл, 0,619 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (44 мкл, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, гасили холодным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–40% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 91 (17 мг, выход 52%). ESI-MS m/z = 530,20 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,65 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 3H), 6,81 – 6,72 (m, 2H), 6,67 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,60 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,28 (t, J = 7,4 Гц, 1H),

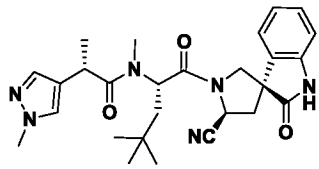
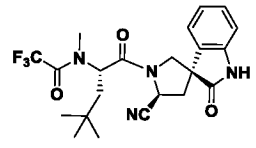
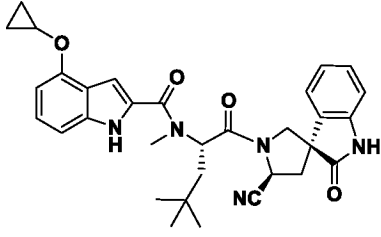
5,05 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,67 – 2,48 (m, 2H), 2,22 (гепт., $J = 7,7$ Гц, 1H), 1,89 (d, $J = 7,4$ Гц, 3H), 1,74 – 1,53 (m, 4H).

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

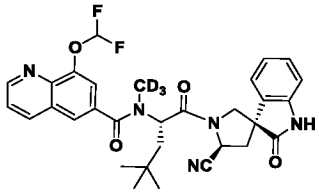
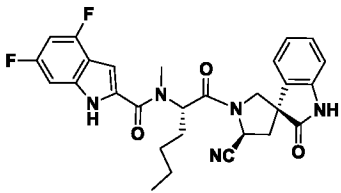
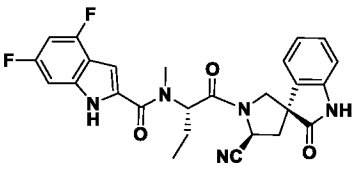
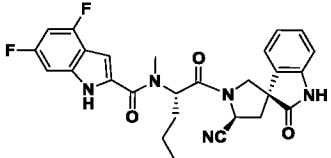
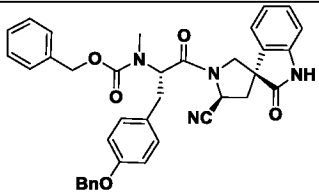
5

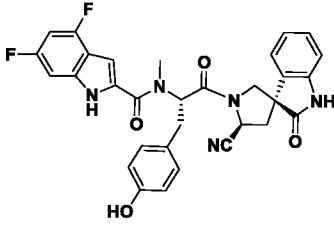
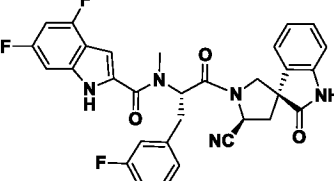
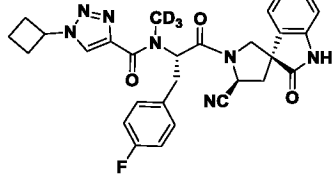
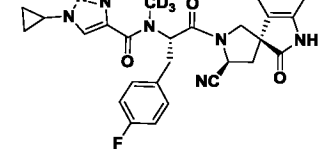
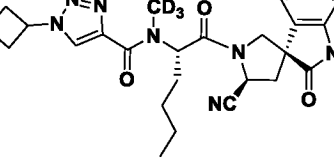
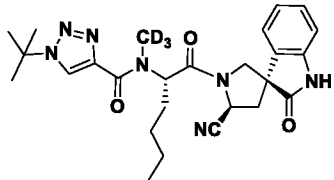
Пример	Структура	МС	ЯМР
92		[M-H] ⁻ 524,23	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,25 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 3H), 6,75 (dd, $J = 4,9, 2,7$ Гц, 2H), 6,68 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,43 – 6,36 (m, 1H), 5,28 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,04 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J = 9,9$ Гц, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,60 (ddd, $J = 13,3, 8,6, 1,0$ Гц, 1H), 2,53 (dd, $J = 13,3, 7,6$ Гц, 1H), 2,22 (dt, $J = 15,0, 7,7$ Гц, 1H), 1,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,66 – 1,53 (m, 3H)
93		[M-H] ⁻ 512,18	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,21 (td, $J = 8,0, 5,2$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 5,44 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,76 (ddd, $J = 13,3, 8,6, 1,0$ Гц, 1H), 2,68 (dd, $J = 13,3, 7,8$ Гц, 1H), 2,38 (п, $J = 7,7$ Гц, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,89 – 1,68 (m, 4H)

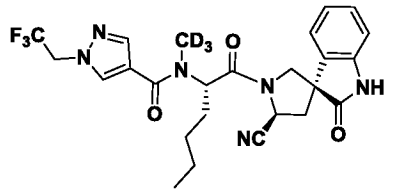
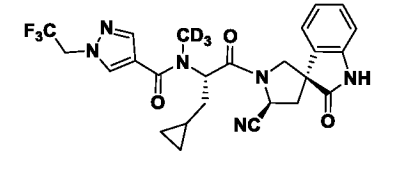
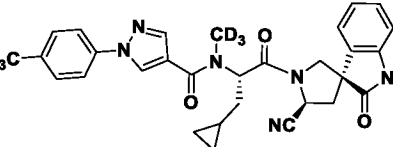
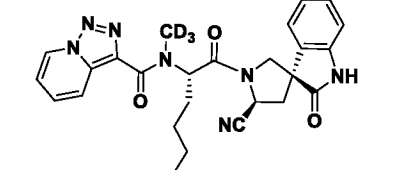
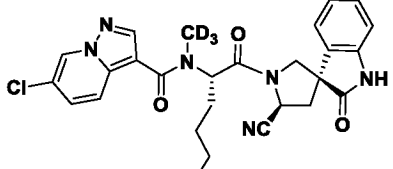
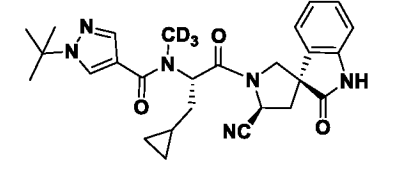
94		$[M+Na]^+$ 574,25	
95		$[M-H]^-$ 514,22	
369		505,93 (M-H)-	
370		$[M+Na]$ 566,2	
371		$[M+H]$ 549,9	1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,09 – 6,89 (m, 2H), 6,89 – 6,74 (m, 3H), 6,57 (td, $J = 10,2, 2,1$ Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,08 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,00 – 3,72 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,72 – 2,52 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 1,9$ Гц, 9H)
372		$[M-1]$ 489,3	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,77 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,11 (td, $J = 7,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,55 (dd, $J = 7,4, 5,0$ Гц, 1H), 5,20 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J =$

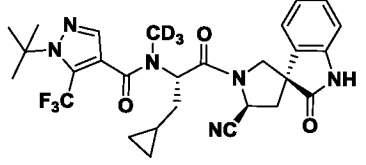
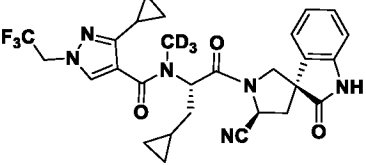
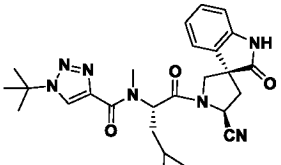
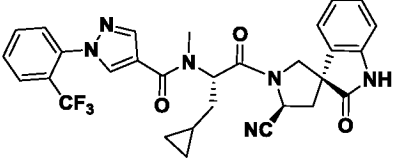
			10,7, 1,4 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,80 – 2,62 (m, 2H), 2,12 – 2,08 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 14,0, 5,0 Гц, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,74 (d, J = 6,8 Гц, 3H)
373		[M-1] 489,5	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,70 (s, 1H), 7,26 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 5,53 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 5,08 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,97 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,90 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 2,09 – 2,07 (m, 1H), 1,58 (dd, J = 14,3, 6,2 Гц, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,97 (s, 9H)
374		[M-1] 449,3	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,72 (s, 1H), 7,28 (ddd, J = 7,8, 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,01 (ddd, J = 7,7, 3,9, 1,0 Гц, 3H), 5,38 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 5,20 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,78 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,69 (dd, J = 13,3, 3807,9 Гц, 1H), 2,17 (dd, J = 14,4, 6,6 Гц, 1H), 1,73 (dd, J = 14,4, 6,1 Гц, 1H), 0,98 (s, 9H)
375		552,09 [M-H] ⁻	

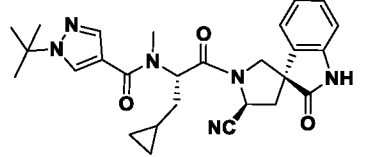
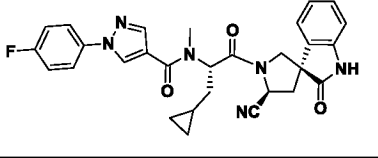
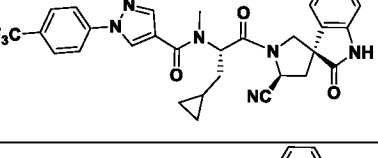
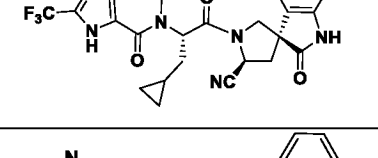
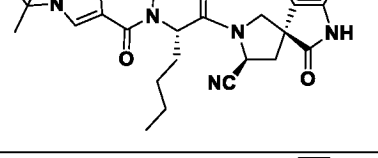
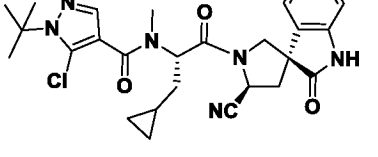
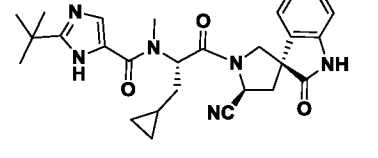
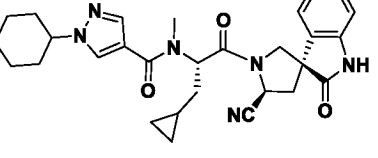
376		528,23	
377		563,08	
378		491,36 [M-H] ⁻	
379		505,27 [M-H] ⁻	
380		533,22 [M-H] ⁻	
381		581,47	
382		597,45	

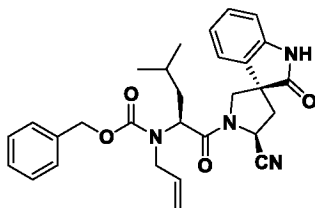
383		579,46	
384		518,2 (M-H)	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 10,82 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 3H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 6,87 – 6,79 (m, 1H), 6,75 (td, <i>J</i> = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,47 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,7 Гц, 1H), 5,21 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,25 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,98 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 1,97 (q, <i>J</i> = 6,8, 5,2 Гц, 2H), 1,47 – 1,28 (m, 4H), 0,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H)
385		490,2 (M-H)	
386		504,19 (M-H)	
387		613,01 (M-H)-	

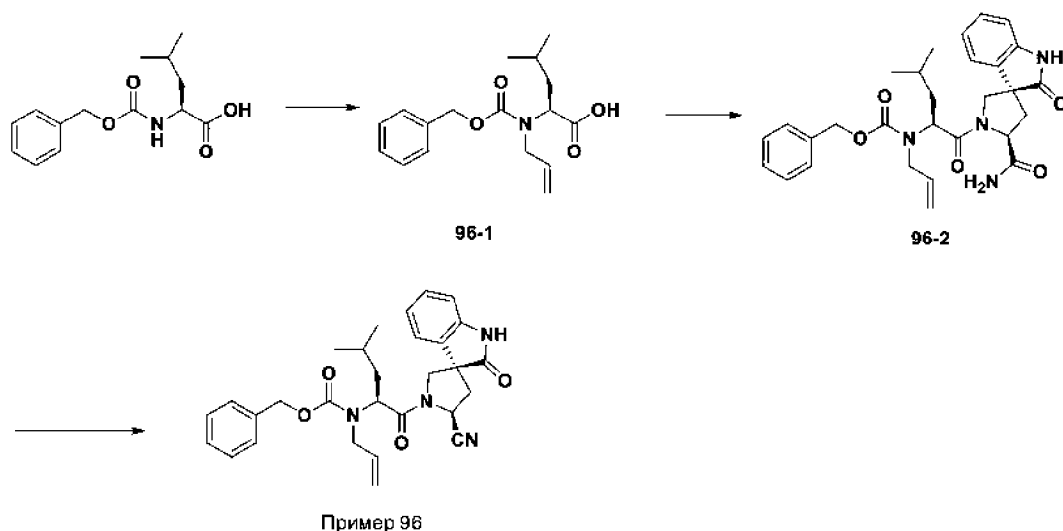
388		567,97 (M-H)-	
389		570,20 (M-H)-	
390		543,22 (M-H)-	
391		529,00 (M-H)-	
392		491,27 (M-H)-	
393		493,28 (M-H)-	¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,13 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 6,80 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 5,45 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,23 – 5,16 (m, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,2 Гц, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 26,7, 10,5 Гц, 1H), 2,79 – 2,62 (m, 2H), 2,03 – 1,89 (m, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 14,8 Гц, 2H), 1,40 – 1,28 (m, 2H), 0,89 (dt, <i>J</i> = 22,7, 7,1 Гц, 3H)

394		518,2 (M-H)-	
395		516,2 (M-H)-	
396		578,22 (M-H)-	
397		487,2 (M-H)-	
398		520,2, 552,2 (M-H)-	
399		490,27 (M-H)-	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,51 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 14,0, 7,5 Гц, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,99 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,62 – 0,54 (m, 1H), 0,34-0,25 (m, 2H), 0,06-0,00 (m, 2H)

400		558,25 (M-H)-	
401		556,24 (M-H)-	
402		[M-1] 488,40	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄): δ 8,20 (d, <i>J</i> = 39,5 Гц, 1H), 7,30 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 2H), 5,43 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 5,18 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 4,10 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 2H), 1,87 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 1,28 – 1,21 (m, 2H), 0,82 – 0,59 (m, 1H), 0,56 – 0,42 (m, 2H), 0,26 – 0,12 (m, 2H)
403		575,28 (M-H)-	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,50 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 14,9, 5,8 Гц, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,87 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 8,0, 7,0 Гц, 2H), 5,28 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,00 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,21 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,64 – 2,44 (m, 2H), 1,66 (dd, <i>J</i> = 15,1, 7,7 Гц, 2H), 0,64 – 0,54 (m, 1H), 0,33 – 0,23 (m, 2H), 0,05-0,00 (m, 2H)

404		487,25 (M-H)-	
405		525,21 (M-H)-	
406		575,20 (M-H)-	
407		499,17 (M-H)-	
408		489,26 (M-H)-	
409		521,21 523,21 (M-H)-	
410		487,23 (M-H)-	
411		513,26 (M-H)-	

Пример 96



Стадия 1

К раствору ((бензилокси)карбонил)-L-лейцина (1,56 г, 5,88 ммоль) и 3-йодпроп-1-ена (0,807 мл, 8,82 ммоль) в ТГФ (30 мл) при температуре 0°C порциями прибавляли NaH (0,706 г, 17,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, гасили ледяной водой и дважды промывали МВТЕ. Водный слой подкисляли 1N HCl до величины pH ~2 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения (96-1) (1,15 г, выход 64,0%). ESI-MS m/z = 304,12 [M-H].

Стадия 2

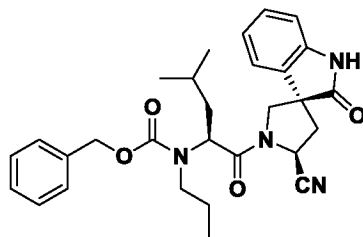
В смесь соединения (1-4) (221 мг, 0,826 ммоль), соединения (96-1) (265 мг, 0,868 ммоль) и DIPEA (577 мкл, 3,31 ммоль) в ДХМ/ДМФА (0,8/0,8 мл) добавляли NATU (314 мг, 0,826 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–10% смеси MeOH/ДХМ получали соединение (96-2) (262 мг, выход 61,1%). ESI-MS m/z = 517,20 [M-H].

Стадия 3

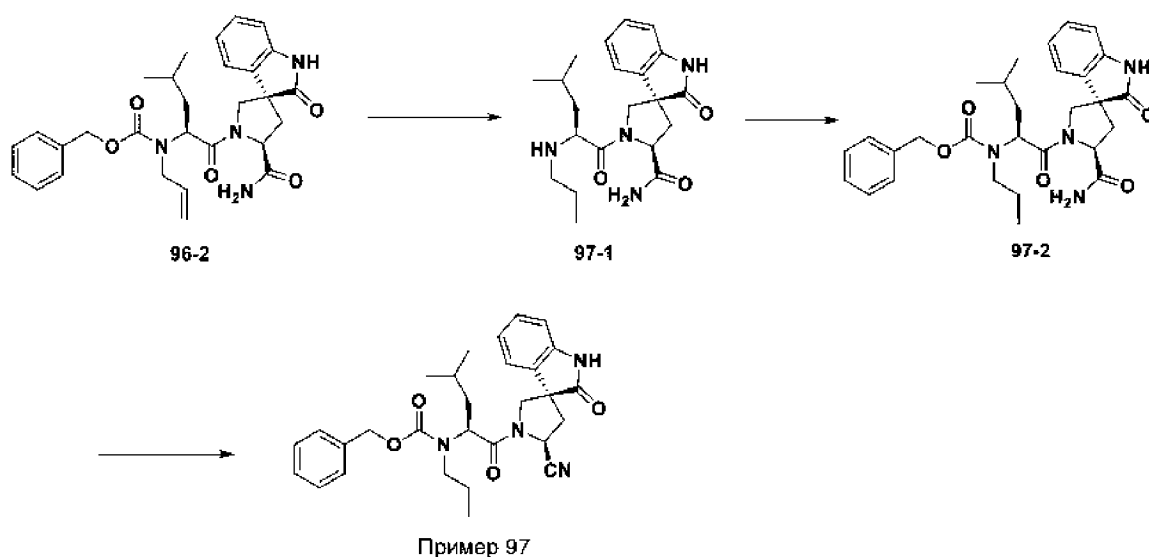
В смесь соединения (96-2) (22 мг, 0,042 ммоль) и Et₃N (59,1 мкл, 0,424 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (30,0 мкл, 0,212 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, гасили холодным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором,

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 96 (20 мг, выход 94%). ESI-MS $m/z = 499,20$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 97



5



Стадия 1

Смесь соединения (96-2) (105 мг, 0,202 ммоль) и Pd-C (21,55 мг, 0,020 ммоль) в 10 MeOH (3 мл) перемешивали в атмосфере H_2 , используя водород из баллона. По истечении 1 ч смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через целит, концентрировали и получали соединение (97-1) (79 мг, 100%). ESI-MS $m/z = 385,19$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия 2

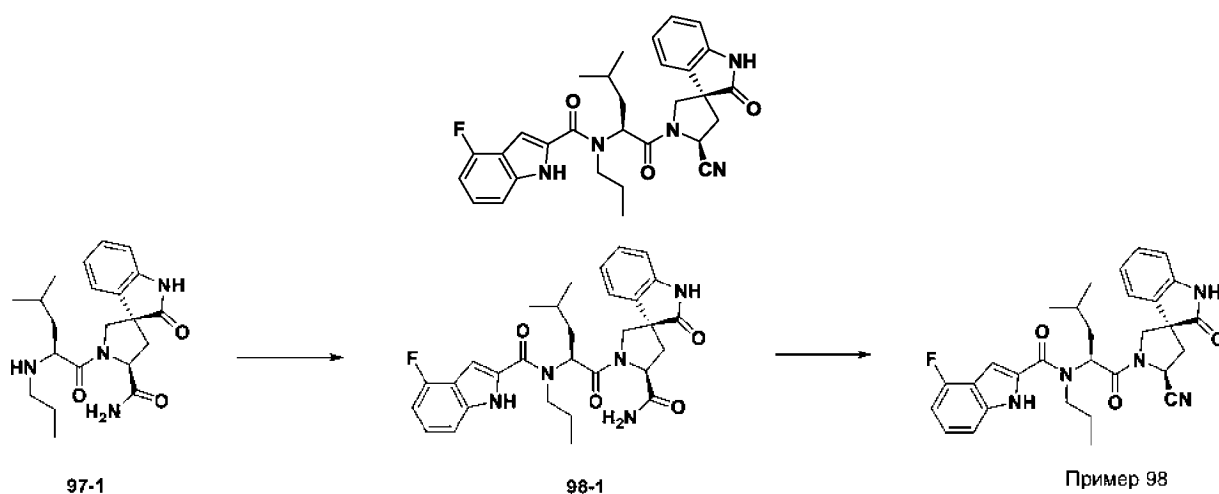
В смесь соединения (97-1) (0,039 г, 0,10 ммоль) в ДХМ/ДМФА (0,5/0,5 мл) и Et_3N 15 (0,098 мл, 0,70 ммоль) добавляли Cbz-Cl (0,042 мл, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, гасили водным раствором NH_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над N_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–10% смеси MeOH/ДХМ получали 20 соединение (97-2) (10 мг, выход 19%). ESI-MS $m/z = 519,22$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия 3

В смесь соединения (97-2) (10 мг, 0,019 ммоль) и Et₃N (53,5 мкл, 0,384 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (27,1 мкл, 0,192 ммоль) гасили холодным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 97 (7,0 мг, выход 72,5%) ESI-MS m/z = 501,22 [M-H]⁻.

Пример 98

10

Стадия 1

Смесь 4-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,054 г, 0,30 ммоль) и 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,044 мл, 0,330 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь добавляли в раствор соединения (97-1) и Et₃N (0,108 мл, 0,85 ммоль) в ДХМ/ДМФА (0,5/0,5 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, гасили водным раствором NH₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–10% смеси MeOH/ДХМ получали соединение (98-1) (40 мг, выход 69%). ESI-MS m/z = 546,23 [M-H]⁻.

20

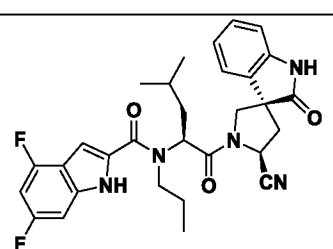
Стадия 2

В смесь соединения (98-1) (40 мг, 0,073 ммоль) и Et₃N (10,18 мкл, 0,073 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (10,32 мкл, 0,073 ммоль). Смесь

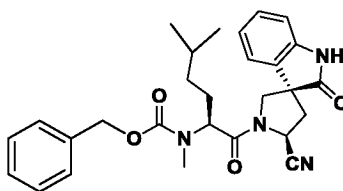
25

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, гасили холодным насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали 1N HCl , насыщенным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 98 (35 мг, выход 90%) ESI-MS $m/z = 528,20$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

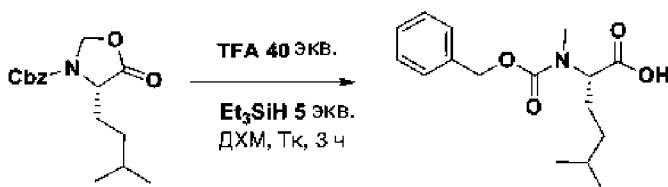
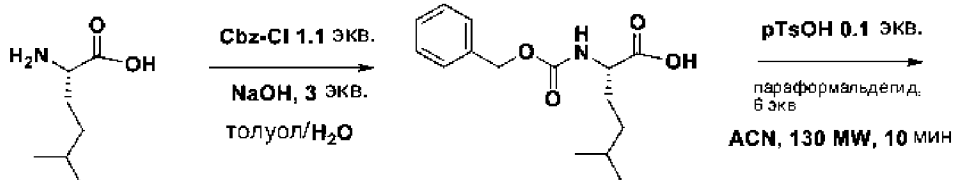
Следующий пример получали с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС
99		$[\text{M}-\text{H}]^-$ 546,23

Пример 100



10



Синтез (S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-5-метилкапроновой кислоты

Стадия 1:

15 В смесь (S)-2-амино-5-метилкапроновой кислоты (0,9 г, 6,20 ммоль) в смеси толуол/вода (12,4 мл/3 мл) добавляли при температуре 0°C сначала 2N NaOH (9,30

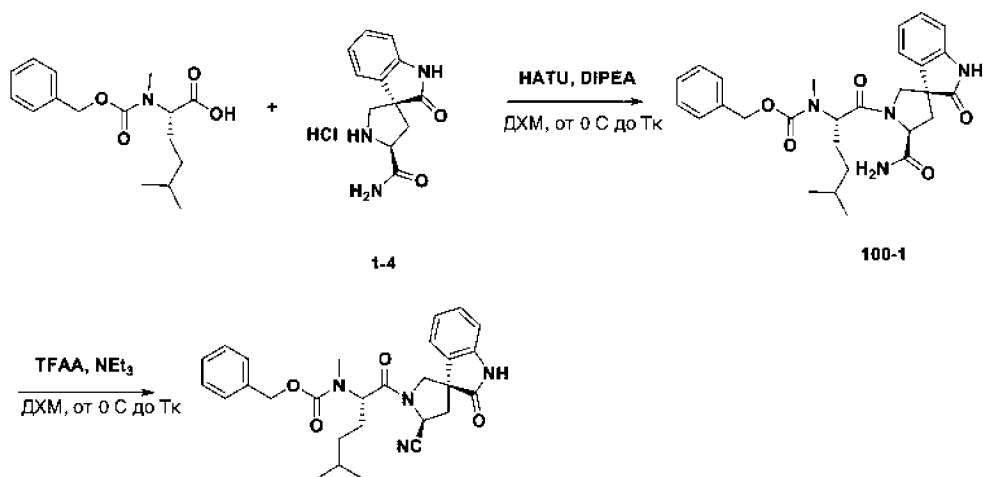
мл, 18,59 ммоль), затем Cbz-Cl (0,973 мл, 6,82 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч разделяли два слоя, водный слой промывали MBTE (дважды), подкисляли при температуре 0°C до величины pH ~ 2 1N раствором HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (трижды). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и получали (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-метилкапроновую кислоту (1,42 г, 5,08 ммоль, выход 82%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, ES-: 277,77 [M-1].

Стадия 2:

10 В раствор (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-метилкапроновой кислоты (660 мг, 2,363 ммоль) и параформальдегида (426 мг, 14,18 ммоль)) в сухом ацетонитриле (11,8 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (44,9 мг, 0,236 ммоль). Полученную смесь нагревали в условиях микроволнового воздействия при температуре 130°C в течение 10 мин. После охлаждения до
15 комнатной температуры смесь фильтровали через целит, концентрировали, обрабатывали ДХМ и получали неочищенное соединение – бензил-(S)-4-изопентил-5-оксооксазолидин-3-карбоксилат в виде вязкого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3:

20 К неочищенному бензил-(S)-4-изопентил-5-оксооксазолидин-3-карбоксилату с предыдущей стадии добавляли ДХМ (24 мл), триэтилсилан (1,89 мл, 11,81 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,28 мл, 95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали и обрабатывали ДХМ (трижды). Остаток подщелачивали 1N NaOH при температуре 0°C до величины pH ~
25 10 и промывали EtOAc (1x) и MBTE (1x). Водный слой подкисляли до величины pH ~ 2 1N HCl и экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили, концентрировали и получали (S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-5-метилкапроновую кислоту (715 мг, выход после 2 стадий 92%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,56 (s, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 5H),
30 5,17 – 5,00 (m, 2H), 4,48 (ddd, J = 27,4, 11,1, 4,7 Гц, 1H), 2,81 (s, 2H, N-Me ротамер), 2,78 (s, 1H, N-Me ротамер), 1,84 (ткв., J = 9,6, 4,6, 4,1 Гц, 1H), 1,70 (ddd, J = 14,4, 9,6, 4,5 Гц, 1H), 1,52 (dt, J = 12,8, 6,5 Гц, 1H), 1,21 – 0,99 (m, 2H), 0,84 (dd, J = 9,2, 6,6 Гц, 6H).



Синтез Примера 100

Стадия 1

В смесь (S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-5-метилкапроновой кислоты (300 мг, 1,023 ммоль) и соединения (1-4) (261 мг, 0,974 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (2,96 мл) добавляли при температуре 0°C DIPEA (510 мкл, 2,92 ммоль) и HATU (481 мг, 1,266 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли ДХМ, промывали водой (дважды), солевым раствором, сушили и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–10% смеси MeOH/ДХМ получали бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-5-метил-1-оксогексан-2-ил)метилкарбамат (100-1) (189 мг, выход 38%). ЖХ-МС, ES⁻: 505,0 [M-1].

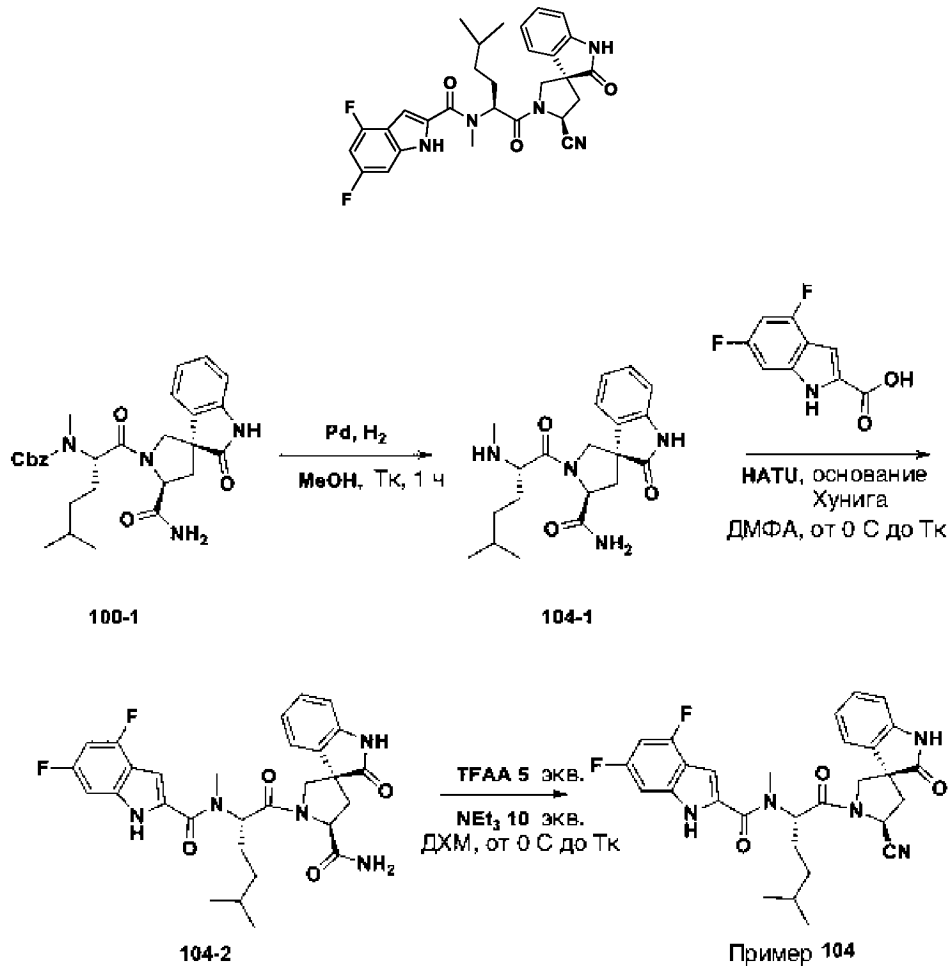
Стадия 2

В смесь соединения (100-1) (31 мг, 0,061 ммоль) и Et_3N (85 мкл, 0,612 ммоль) в сухом ДХМ (0,8 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (43,2 мкл, 0,306 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой, солевым раствором, сушили и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–40% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 100 (25 мг, выход 84%). ЖХ-МС, ES⁺: 488,96 [M+1].

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС
--------	-----------	----

101		$[M+Na]^+$ 515,20
102		$[M+Na]^+$ 495,19
103		$[M+H]^+$ 533,33

Пример 104

5

Стадия 1:

Смесь соединения (100-1) (152 мг, 0,300 ммоль) и 10% Pd-C (31,9 мг, 0,030 ммоль) в MeOH (3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере

водорода из баллона. По истечении 1 ч реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH, концентрировали и получали неочищенное соединение (3R,5'S)-1'-((S)-5-метил-2-(метиламино)гексаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (104-1) (112 мг, 0,301 ммоль, выход 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС, ES+: 372,99 [M+H]⁺.

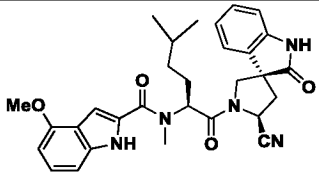
Стадия 2:

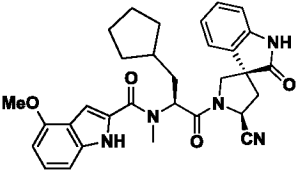
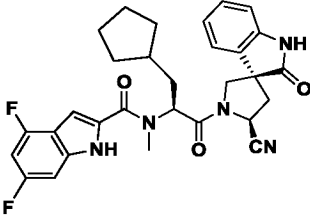
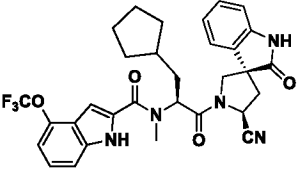
В смесь соединения (104-1) (85 мг, 0,228 ммоль) и 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (47,2 мг, 0,240 ммоль) в сухом ДМФА (1,14 мл) добавляли при температуре 0°C основание Хунига (122 мкл, 0,685 ммоль) и HATU (113 мг, 0,297 ммоль). Далее полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли ДХМ, промывали водой (дважды) и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Неочищенный продукт (104-2) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, ES-: 550,2 [M-H]⁻.

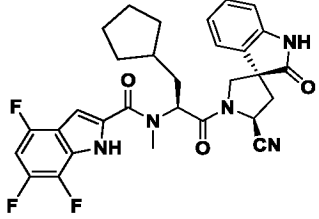
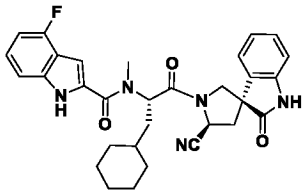
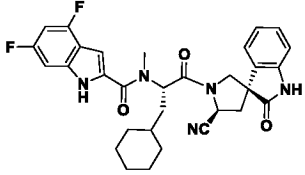
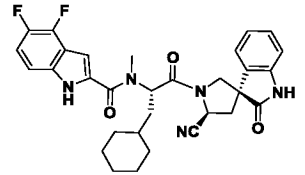
Стадия 3:

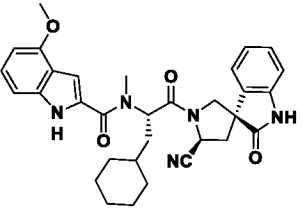
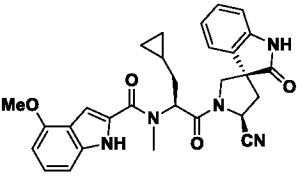
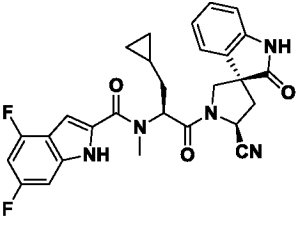
Смесь неочищенного (3R,5'S)-1'-((S)-2-(4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-5-метилгексаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (104-2) (0,121 г, 0,22 ммоль) и Et₃N (0,307 мл, 2,20 ммоль) в ДХМ (2,9 мл) при температуре 0°C обрабатывали TFAA (0,155 мл, 1,100 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–40% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 104 (62 мг, выход для 3 стадий 53%). ЖХ-МС, ES-: 532,01 [M-H]⁻. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,84 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 3H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,86 – 6,78 (m, 1H), 6,74 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,45 (dd, J = 8,8, 6,4 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,74 – 2,64 (m, 2H), 2,04 – 1,91.

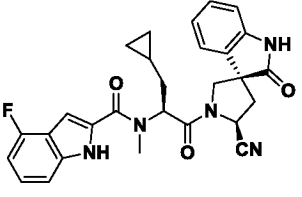
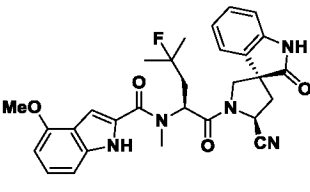
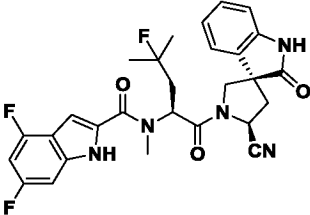
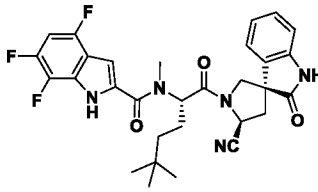
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
105		[M+H] ⁺ 528,00	

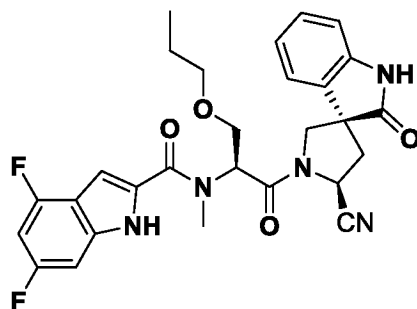
106		<p>[M+H]⁺ 539,97</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,39 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 3H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 6,82 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 7,7, 0,7 Гц, 1H), 5,55 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 5,20 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,31-1,14 (m, 2H)</p>
107		<p>[M+H]⁺ 545,95</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,80 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 13,7, 6,1 Гц, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 1H), 5,55 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 5,21 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,83 (п, J = 6,3 Гц, 3H), 1,63 (q, J = 6,9, 5,8 Гц, 2H), 1,51 (dt, J = 14,5, 5,3 Гц, 2H), 1,32 – 1,11 (m, 2H)</p>
108		<p>[M-H]⁻ 592,00</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,82 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 – 6,93 (m, 4H), 6,87 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,78 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,54 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 5,19 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 1,99 (dd, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 1,92 (dt, J = 13,6, 6,3 Гц, 1H), 1,86-1,76 (m, 3H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,53 -1,43 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 2H)</p>

109		<p>[M-H]⁻ 561,99</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 11,10 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 6,84 (тт, <i>J</i> = 9,0, 4,0 Гц, 3H), 6,74 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 5,45 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 5,14 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 2H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,49 – 1,38 (m, 2H), 1,24 – 1,09 (m, 2H)</p>
110		<p>[M+Na]⁺ 564,20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 10,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (td, <i>J</i> = 8,0, 5,2 Гц, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 6,91 – 6,75 (m, 2H), 5,62 (dt, <i>J</i> = 9,5, 4,6 Гц, 1H), 5,21 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,79 – 2,62 (m, 2H), 1,87 (ddd, <i>J</i> = 38,4, 18,2, 9,6, 4,4 Гц, 4H), 1,76 – 1,56 (m, 3H), 1,42 – 0,82 (m, 6H)</p>
111		<p>[M-H]⁻ 558,26</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 10,83 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,17 – 6,93 (m, 4H), 6,91 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,82 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,75 (td, <i>J</i> = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,71 – 5,56 (m, 1H), 5,21 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 1,98 – 1,78 (m, 4H), 1,75 – 1,54 (m, 3H), 1,37 – 0,84 (m, 6H)</p>
112		<p>[M+H]⁺ 560,15</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 10,80 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 9,0, 3,5 Гц, 1H), 7,20 (ddd, <i>J</i> = 11,2, 8,9, 7,5 Гц, 1H), 7,13 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,84 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,66 – 5,49 (m, 1H), 5,21 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H),</p>

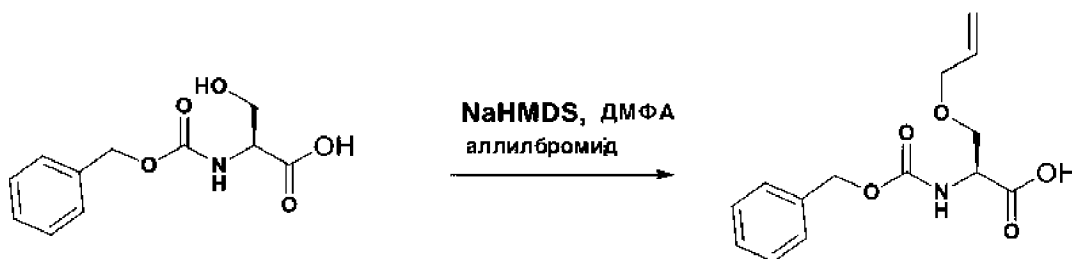
			3,47 (s, 3H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 1,94 – 1,76 (m, 4H), 1,76 – 1,55 (m, 3H), 1,38 – 0,89 (m, 6H)
113		[M-H] ⁻ 552,08	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄): δ 7,16 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 6,93 – 6,80 (m, 3H), 6,53 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,18 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 4,61 (s, 0H), 4,20 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,70 (dd, J = 12,0, 6,0 Гц, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 7H), 1,25-0,93 (m, 6H)
114		[M+Na] ⁺ 534,21	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,98 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 7,02 – 6,88 (m, 2H), 6,88 – 6,76 (m, 3H), 6,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,42 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,02 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,85 (dd, J = 13,2, 8,6 Гц, 1H), 2,52 (ddd, J = 13,2, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 1,92 (ткв., J = 13,8, 7,4 Гц, 2H), 0,73 (кв.кв, J = 7,6, 5,2, 3,8 Гц, 1H), 0,64 – 0,43 (m, 2H), 0,20 (ddt, J = 14,6, 9,0, 4,7 Гц, 2H)
115		[M+Na] ⁺ 540,18	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 9,38 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (td, J = 7,4, 6,5, 2,1 Гц, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 5H), 6,62 (td, J = 10,0, 2,0 Гц, 1H), 5,39 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,05 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,85 (dd, J = 13,3, 8,3 Гц, 1H), 2,53 (dd, J = 13,3, 8,4 Гц, 1H), 1,92 (г, J = 6,6 Гц, 2H), 0,88 – 0,66 (m, 1H), 0,66 – 0,45 (m, 2H), 0,21 (п, J = 4,5 Гц, 2H)

116		[M+Na] ⁺ 522,19	
117		[M+Na] 554,23	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 9,32 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,05 – 6,86 (m, 3H), 6,79 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 21,4, 7,4 Гц, 2H), 6,47 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,75 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 5,02 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,82 (dd, <i>J</i> = 13,4, 8,1 Гц, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 2,37 – 2,21 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H)
118		[M+Na] 560,19	
412		[M-1] 564,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> 6): δ 11,25 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 6,99 – 6,86 (m, 3H), 6,86 – 6,76 (m, 1H), 5,42 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,22 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 1,98 (ddq., <i>J</i> = 14,3, 9,8, 5,5, 5,0 Гц, 2H), 1,39 – 1,22 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)

Пример 413



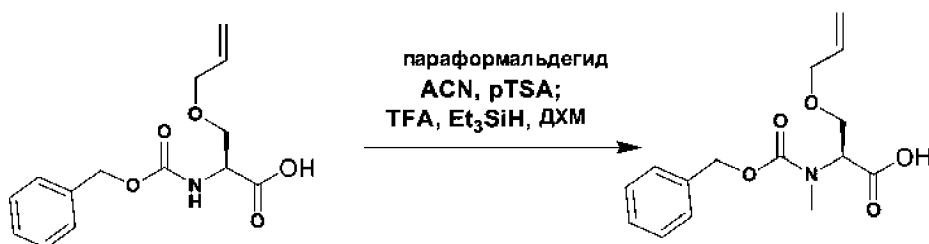
Стадия 1



- 5 В раствор ((бензилокси)карбонил)-L-серина (1,25 г, 5,23 ммоль) в ДМФА (20 мл) при температуре -45°C добавляли NaHMDS (1 М в ТГФ) (10,97 мл, 10,97 ммоль), полученную смесь перемешивали при температуре -45°C в течение 20 мин, добавляли аллилбромид (0,543 мл, 6,27 ммоль) (после встряхивания над K_2CO_3), реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18
- 10 ч. Смесь охлаждали до температуры -20°C , гасили AcOH (0,359 мл, 6,27 ммоль), разбавляли $\text{EtOAc}/1\text{N HCl}$, органический слой отделяли, промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе CombiFlash на силикагеле, элюируя 0–60% смесью ацетон/циклогексан, и получали O-аллил-N-((бензилокси)карбонил)-L-серин (1,04 г,
- 15 3,72 ммоль, выход 71,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ 7,45 – 7,25 (m, 5H), 5,96 – 5,71 (m, 1H), 5,65 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,26 – 5,12 (m, 2H), 5,10 (d, $J = 3,3$ Гц, 2H), 4,49 (dt, $J = 7,6, 3,4$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,90 (dd, $J = 9,5, 3,2$ Гц, 1H), 3,68 (dd, $J = 9,5, 3,6$ Гц, 1H).

Стадия 2

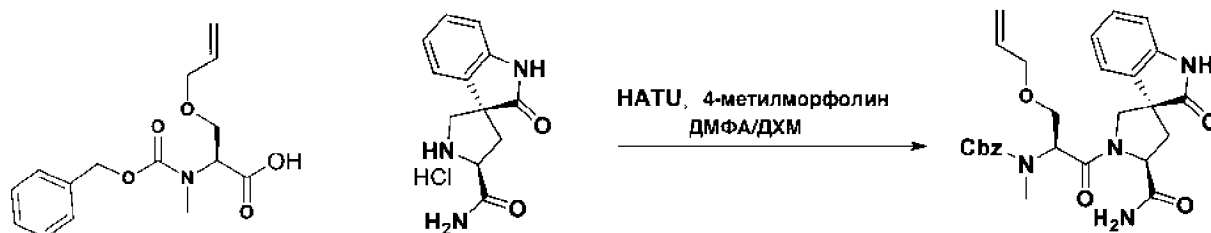
20



К смеси О-аллил-N-((бензилокси)карбонил)-L-серина (500 мг, 1,790 ммоль), параформальдегида (323 мг, 10,74 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли рTSA (23,84 мг, 0,125 ммоль) и полученную реакционную массу перемешивали при температуре 70°C в течение 14 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, фильтрат собирали и концентрировали. Остаток обрабатывали ДХМ.

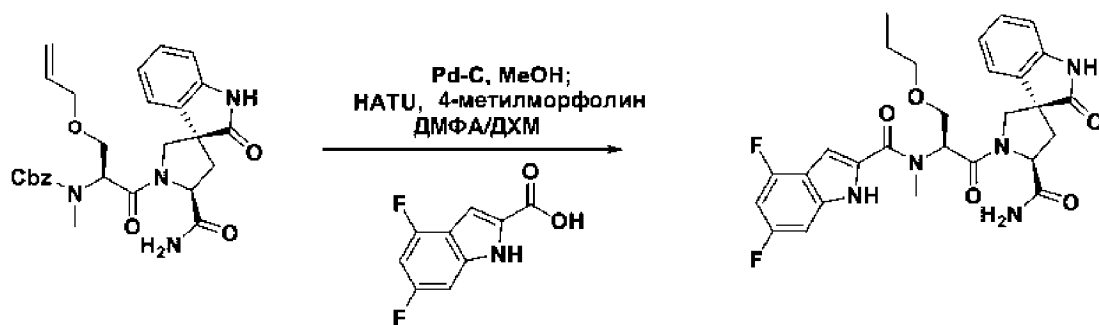
К остатку добавляли ДХМ (8 мл) и TFA (2759 мкл, 35,8 ммоль), триэтилсилан (858 мкл, 5,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали и обрабатывали ДХМ. Смесь разбавляли EtOAc, раствором NaOH (1N), затем доводили величину pH до ~4 с помощью HCl (1N). Отделяли органический слой, водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали, остаток очищали хроматографией на системе CombiFlash на силикагеле, элюируя 0–5% смесью MeOH/ДХМ, и получали О-аллил-N-((бензилокси)карбонил)-N-метил-L-серин (287 мг, 0,978 ммоль, выход 54,7%).

Стадия 3



В смесь О-аллил-N-((бензилокси)карбонил)-N-метил-L-серина (70 мг, 0,239 ммоль), гидрохлорида (3R,5'S)-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (80 мг, 0,239 ммоль) и HATU (109 мг, 0,286 ммоль) в ДХМ (2 мл)/ДМФА (0,4 мл) добавляли 4-метилморфолин (121 мг, 1,193 ммоль). Полученную реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, затем концентрировали, остаток разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе CombiFlash на силикагеле, элюируя 0–10% смесью MeOH/ДХМ, и получали бензил-((S)-3-(аллилокси)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-1-оксoproпан-2-ил)метилкарбамат (163 мг). ЖХ-МС, ES⁺: 507,22 [M+H].

Стадия 4

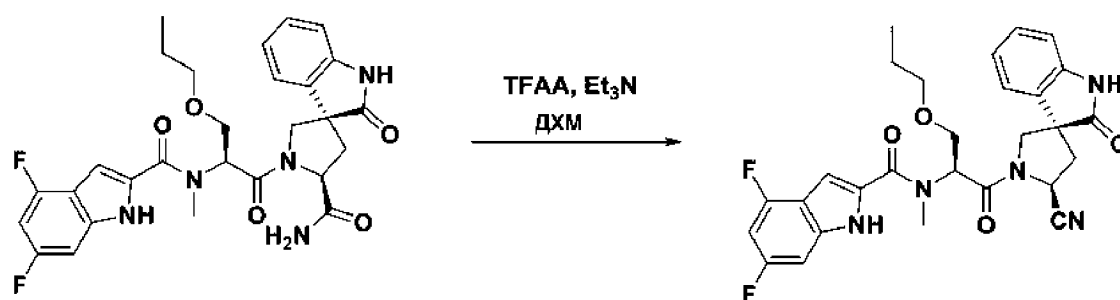


К бензил-((S)-3-(аллилокси)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-1-оксопропан-2-ил)метилкарбамату (30 мг, 0,06 ммоль) добавляли Pd-C (6,39 мг, 6,00 мкмоль) в MeOH (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ из баллона в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали.

К остатку добавляли 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (15 мг, 0,078 ммоль), HATU (32 мг, 0,084 ммоль), ДХМ (1 мл), ДМФА (0,25 мл) и 4-метилморфолин (24 мг, 0,240 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали, остаток очищали на силикагеле, элюируя 0–10% смесью MeOH/ДХМ, и получали (3R,5'S)-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-O-пропил-L-серил)-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (36 мг). ЖХ-МС, ES⁺: 576,2 [M+Na].

Стадия 5

15

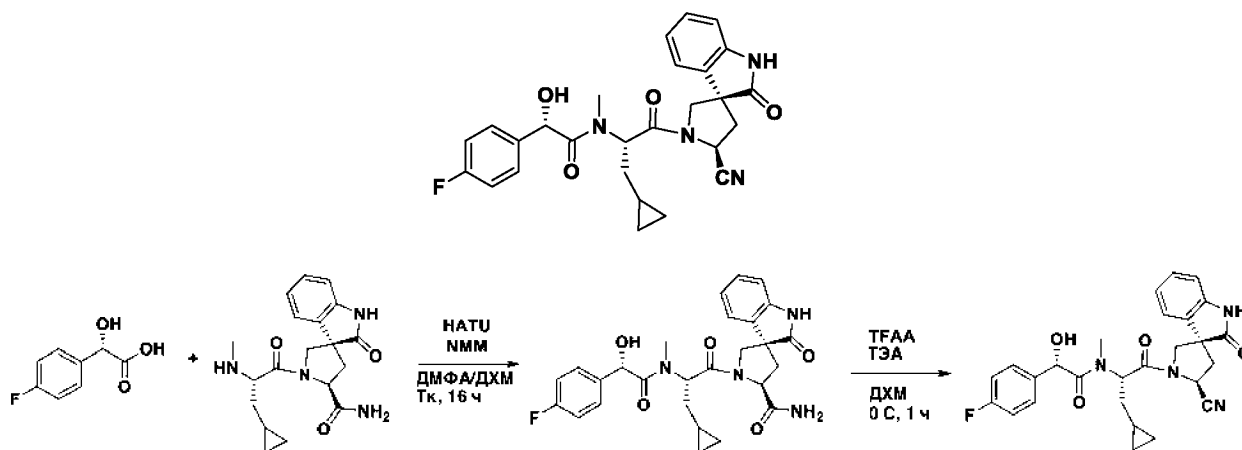


К (3R,5'S)-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-O-пропил-L-серил)-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамиду (36 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре добавляли ТЭА (72,5 мкл, 0,52 ммоль) и TFAA (45,9 мкл, 0,325 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали, разбавляли MeOH (1,2 мл), затем добавляли NH₃ (конц., 0,8 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе CombiFlash на силикагеле, элюируя 0–60% смесью ацетон/циклогексан, и

20

получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-1-оксо-3-пропоксипропан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (12 мг). ЖХ-МС, ES⁺: 558,2 [M+Na].

Пример 414



Стадия 1

10 Раствор (3R,5'S)-1-((S)-3-циклопропил-2-((S)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-N-метилацетида)пропаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (44 мг, 0,123 ммоль) и (S)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиуксусной кислоты (22,00 мг, 0,129 ммоль) в ДМФА (0,1 мл) и CH₂Cl₂ (0,4 мл) обрабатывали N-метилморфолином (50 мкл, 0,455 ммоль) и NMTU (52 мг, 0,137 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном и гасили насыщенным раствором

15 бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном более 3 раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью ацетон/циклогексан и получали (3R,5'S)-1-((S)-3-циклопропил-2-((S)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-N-метилацетида)пропаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (16 мг, 0,031 ммоль, выход 25,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 507,36 [M-H].

20

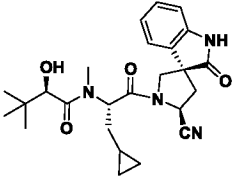
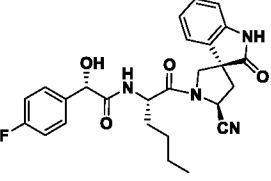
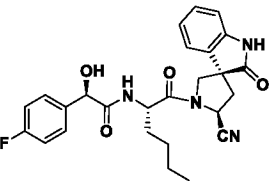
Стадия 2

25 Раствор (3R,5'S)-1-((S)-3-циклопропил-2-((S)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-N-метилацетида)пропаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (14 мг, 0,028 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4 мл) обрабатывали TЭА (40 мкл, 0,287 ммоль) и TFAA (16 мкл, 0,113 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную массу перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч, затем гасили гидроксидом аммония и перемешивали в

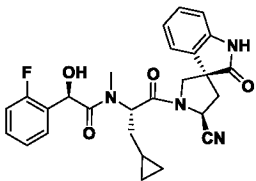
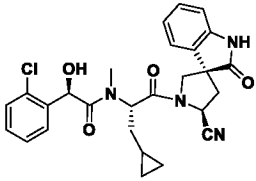
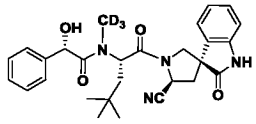
течение еще 30 мин. Водный слой экстрагировали дихлорметаном более 3 раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали (S)-N-
 5 ((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-3-циклопропил-1-
 оксопропан-2-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-N-метилацетамид (12 мг, 0,024 ммоль, выход 89%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 489,34 [M-H]; ¹H
 ЯМР (500 МГц, метанол-d₄): δ 7,35 – 7,18 (m, 3H), 7,03 – 6,86 (m, 5H), 5,37 – 5,27 (m, 2H), 5,05 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3,98 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,93 (s, 3H),
 10 2,67 – 2,52 (m, 2H), 1,88 (dt, J = 14,5, 7,5 Гц, 1H), 1,64 (dt, J = 14,0, 7,0 Гц, 1H), 0,73 (ddt, J = 10,3, 7,4, 3,7 Гц, 1H), 0,57 – 0,44 (m, 2H), 0,22 – 0,10 (m, 2H).

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
415		[M-1] 489,30	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄): δ 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,1, 6,7, 2,2 Гц, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,33 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,14 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 1,73 – 1,57 (m, 2H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 0,53 – 0,37 (m, 2H), 0,37 – 0,26 (m, 1H), 0,10 (dt, J = 7,1, 5,0 Гц, 1H), 0,00 (dq, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H)
416		[M-1] 451,40	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄): δ 7,26 (td, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (dtd, J = 15,0, 7,5, 1,3 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,30 (dd, J = 8,7, 6,4 Гц, 1H), 5,13 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,10 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,17 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,3, 8,8, 7,3 Гц, 1H), 1,70 (dt, J = 13,4, 6,4 Гц, 1H), 1,28 – 1,22 (m, 1H), 0,95 – 0,88 (m, 1H), 0,73 (ddd, J = 13,8, 6,6, 3,6

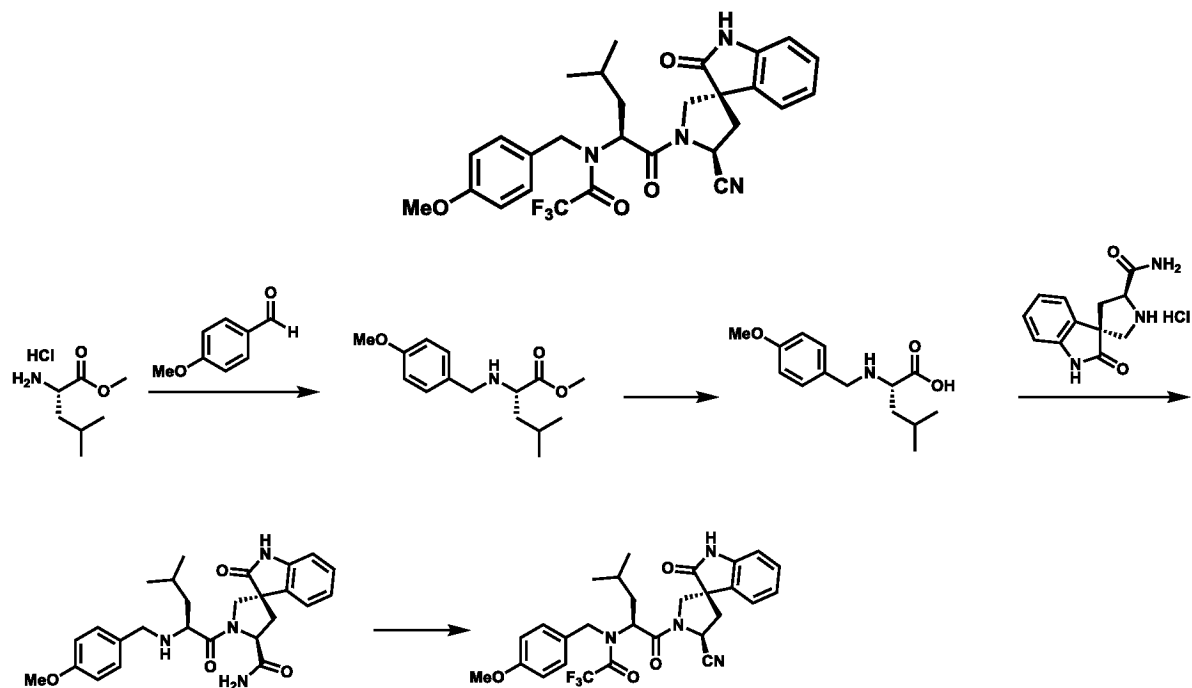
			Гц, 1H), 0,53 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 0,25 – 0,12 (m, 2H)
417		[M-1] 451,39	^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4): δ 7,26 (td, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,23 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,11 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,65 (td, $J = 8,5, 2,6$ Гц, 2H), 2,16 (d, $J = 1,2$ Гц, 2H), 1,91 – 1,70 (m, 2H), 1,28 – 1,20 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 0,85 (d, $J = 22,5$ Гц, 1H), 0,82 – 0,69 (m, 1H), 0,59 – 0,47 (m, 2H), 0,26 – 0,12 (m, 2H)
418		[M-1] 477,36	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,44 (ddd, $J = 8,8, 5,4, 2,7$ Гц, 2H), 7,26 (td, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,15 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,58 (dd, $J = 8,1, 5,7$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 1,90 – 1,67 (m, 2H), 1,39 – 1,26 (m, 4H), 0,94 – 0,83 (m, 3H)
419		[M-1] 477,32	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,23 (td, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 3H), 6,95 – 6,89 (m, 2H), 5,11 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,57 (dd, $J = 8,1, 5,8$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,94 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,68 – 2,57 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,77 (dd, $J = 7,9, 5,9$ Гц, 1H), 1,45 – 1,27 (m, 4H), 0,98 – 0,84 (m, 3H)

420		494,23 (M-H)-	
421		494,23 (M-H)-	
422		[M-1] 492,29	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄): δ 7,42 – 7,20 (m, 4H), 7,20 – 7,01 (m, 4H), 7,01 – 6,88 (m, 1H), 5,32 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,14 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 4,19 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 2,67 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 1,63 (ddd, <i>J</i> = 27,8, 14,1, 7,1 Гц, 2H), 0,52 – 0,38 (m, 2H), 0,32 (ddd, <i>J</i> = 13,3, 9,1, 4,9 Гц, 1H), 0,10 (dd, <i>J</i> = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 0,00 (dq, <i>J</i> = 9,4, 4,8 Гц, 1H)
423		[M-1] 503,33	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄): δ 7,32 – 7,17 (m, 2H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 7,02 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 5,20 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,10 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 2H), 4,14 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,88 (dd, <i>J</i> = 13,8, 5,6 Гц, 1H), 2,75 (dd, <i>J</i> = 13,8, 7,6 Гц, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 1,79 – 1,57 (m, 3H), 1,28 (s, 2H), 0,93 – 0,83 (m, 1H), 0,64 – 0,38 (m, 3H), 0,23 – 0,07 (m, 2H)
424		[M-1] 451,35	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄): δ 7,26 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,03 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,25 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,11 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 9,8, 3,3 Гц, 1H), 4,13 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,69 – 2,61 (m, 2H), 1,86 – 1,70 (m, 3H),

			1,37 (ddd, $J = 14,3, 9,8, 4,6$ Гц, 1H), 1,29 (ddd, $J = 14,0, 9,3, 3,3$ Гц, 1H), 0,92 (dd, $J = 11,8, 6,7$ Гц, 5H), 0,71 – 0,63 (m, 1H), 0,52 – 0,44 (m, 2H), 0,15 (ddd, $J = 6,8, 4,9, 3,4$ Гц, 2H)
425		[M-1] 489,28	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 8,09 (s, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,17 – 7,02 (m, 4H), 6,97 (dd, $J = 7,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,23 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,02 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J = 10,5, 1,3$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 14,6$ Гц, 1H), 4,02 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,56 (ddd, $J = 13,2, 8,3, 1,2$ Гц, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,62 (dt, $J = 14,2, 7,5$ Гц, 2H), 0,54 – 0,33 (m, 3H), 0,18 – 0,09 (m, 1H), 0,03 (dt, $J = 9,3, 4,6$ Гц, 1H)
426		[M-1] 505,25; 507,21	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ 7,90 (s, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,34 (td, $J = 7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 3H), 7,19 (td, $J = 7,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,97 (dt, $J = 7,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,92 – 6,86 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,26 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,02 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J = 10,5, 1,3$ Гц, 1H), 4,24 (dt, $J = 19,6, 10,2$ Гц, 1H), 4,02 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,88 (dd, $J = 13,2, 8,8$ Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,57 (ddd, $J = 13,2, 8,3, 1,3$ Гц, 1H), 1,83 – 1,68 (m, 1H), 1,61 (dt, $J = 13,9, 7,3$ Гц, 3H), 0,46 (ddd, $J = 25,5, 13,3, 10,2, 6,5$ Гц, 3H), 0,21 – 0,11 (m, 1H), 0,11 – 0,00 (m, 1H)
427		492,30	

428		492,30	
-----	--	--------	--

Пример 429



Стадия 1

- 5 В раствор гидрохлорида метил-L-лейцина (200 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (3,3 мл) добавляли 4-метоксибензальдегид (300 мг, 2,2 ммоль), DIPEA (192 мкл, 1,1 ммоль) и $MgSO_4$ (225 мг, 1/87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное соединение фильтровали через целит и упаривали досуха. Неочищенное соединение растворяли в метаноле (3,3 мл) и
- 10 добавляли боргидрид натрия (83 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–70% смеси EtOAc в циклогексане получали требуемый продукт (249 мг, 85%).

15 Стадия 2

К материалу со стадии 1 (249 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (3 мл) и метаноле (2 мл) добавляли LiOH (1 мл, 2М, 2 ммоль). После завершения реакции смесь подкисляли 1М

HCl до величины pH 3, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и получали требуемый продукт, который использовали без очистки.

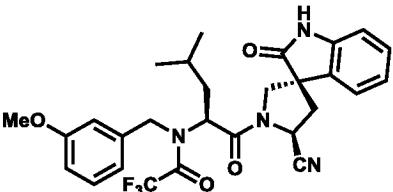
Стадия 3

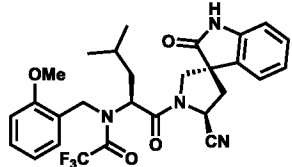
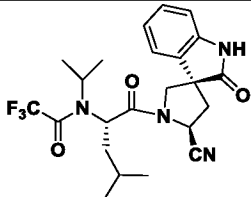
К раствору вещества со стадии 3 (35 мг, 0,139 ммоль) и промежуточного спироциклического соединения (37 мг, 0,139 ммоль) добавляли HATU (53 мг, 0,139 ммоль) и DIPEA (73 мкл, 0,418 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–80% смеси ацетона в циклогексане получали требуемый продукт (41 мг, 63%).

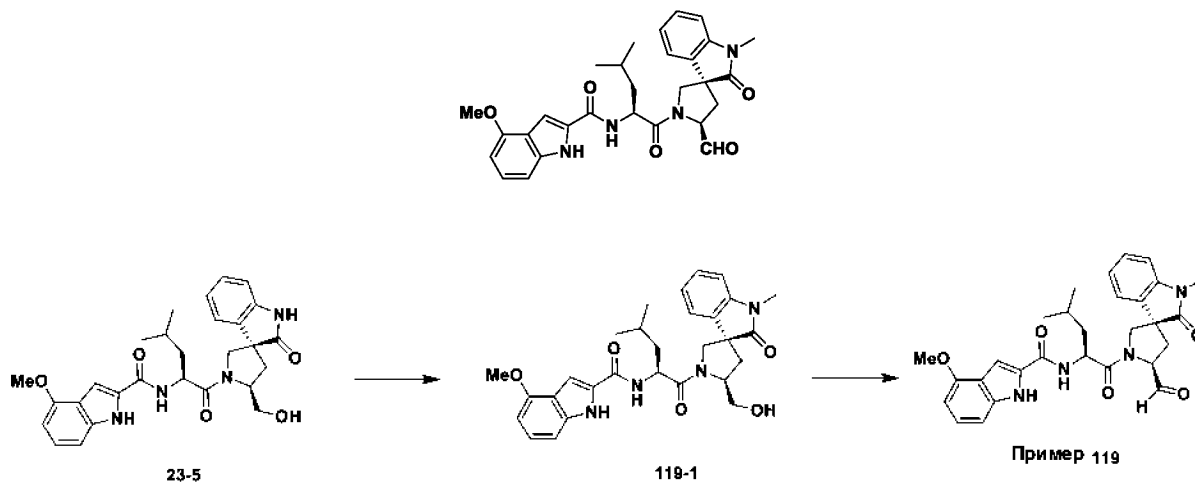
Стадия 4

К раствору вещества со стадии 3 (41 мг, 0,088 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (37 мкл, 0,265 ммоль) и Et₃N (74 мкл, 0,530 ммоль). Неочищенный продукт непосредственно наносили на колонку с силикагелем, хроматографировали с использованием 0–80% смеси ацетона в циклогексане и получали соединение EP-037611 (30 мг, 63%). ЖХ-МС, ES+ 543,056 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 9,65 (s, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 4,00 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,56 (s, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,37 (s, 1H), 0,85 (d, J = 7,1 Гц, 4H), 0,75 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 0,62 (s, 1H). 19F ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 69,4.

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
430		543,016 [M+H].	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,66 (s, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 6H), 7,23 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,08 (t, J = 7,4 Гц, 4H), 7,01 (d, J = 7,5 Гц, 4H), 6,97 – 6,89 (m, 8H), 5,19 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 5,09 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,94 (d, J = 17,5 Гц, 2H), 4,89 – 4,80 (m, 6H), 4,13 – 4,02 (m, 3H), 3,98 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 3,78 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,64 (d, J = 6,6 Гц,

			4H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 1,74 (дг, J = 27,3, 7,0 Гц, 2H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 0,86 (d, J = 7,3 Гц, 9H), 0,78 (d, J = 6,6 Гц, 5H), 0,60 (d, J = 6,2 Гц, 3H) 19F ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ - 66,6
431		543,037 [M+H].	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,68 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 2H), 7,16 – 6,97 (m, 4H), 5,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,10 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,93 – 3,88 (m, 4H), 2,73 (dd, J = 13,3, 8,5 Гц, 1H), 2,65 (dd, J = 19,3, 6,1 Гц, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 0H), 1,44 (s, 12H), 0,86 (d, J = 6,5 Гц, 4H), 0,80 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,50 (s, 1H) 19F ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ - 69,1
432		[M-1] 463,0	

Пример 119

Стадия 1

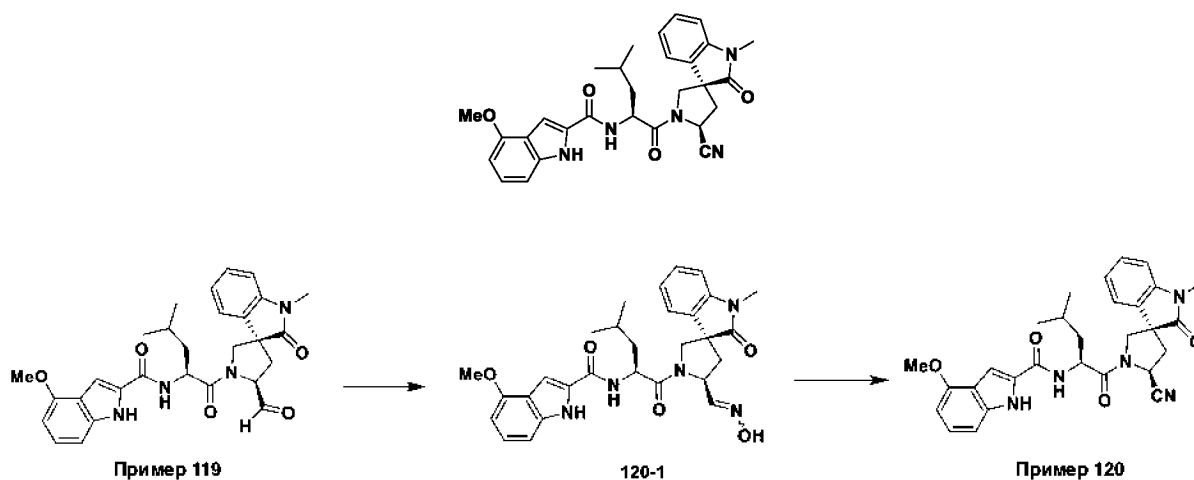
К раствору соединения (23-5) (64 мг, 0,127 ммоль) в сухом ацетоне (0,634 мл) добавляли при комнатной температуре K_2CO_3 (26,3 мг, 0,190 ммоль) и диметилсульфат (18,04 мкл, 0,190 ммоль). После этого реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. По истечении 2 ч добавляли еще одну порцию диметилсульфата (6,0 мкл, 0,06 ммоль) и смесь нагревали в течение еще 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали соединение (119-1) (53 мг, выход 81%). ЖХ-МС, ES+: 519,14 [M+H]⁺.

Стадия 2

К раствору соединения (119-1) (51 мг, 0,098 ммоль) в сухом ДХМ (0,98 мл) добавляли при температуре 0°C периодинан Десса-Мартина (62,6 мг, 0,148 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 3 ч. После очистки неочищенной реакционной смеси хроматографией на силикагеле с использованием 0–55% смеси EtOAc/циклогексан получали Пример 119 (28 мг, выход 55%). ЖХ-МС, ES+: 517,06 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 9,52 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 3H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 2H), 6,40 (dd, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 4,84 (ddd, J = 9,7, 8,3, 4,8 Гц, 1H), 4,54 (ddd, J = 9,2, 6,1, 2,0 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 13,1, 6,1 Гц, 1H), 1,71 (ddd, J = 14,5, 9,8, 4,2 Гц, 2H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 0,84 (dd, J = 10,7, 6,4 Гц, 6H).

Пример 120

25

Стадия 1

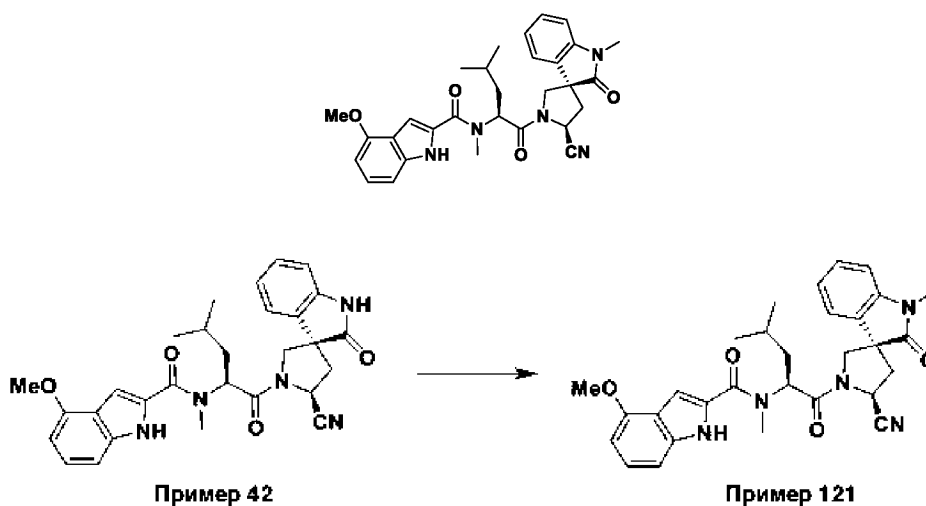
В раствор Примера 119 (24 мг, 0,046 ммоль) в сухом ДМСО (0,186 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (4,36 мг, 0,063 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (дважды), солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного промежуточного оксима (118-1) (21 мг), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС, ES+: 532,13 [M+H]⁺.

Стадия 2

В раствор неочищенного промежуточного оксима (120-1) (21 мг, 0,046 ммоль) в сухом ацетонитриле (0,79 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (1,4 мг, 7,9 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 70°C в течение 1 ч и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 120 (8 мг, выход 40%). ЖХ-МС, ES+: 514,09 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,60 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,29 (td, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,95 (td, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 7,4, 1,0 Гц, 1H), 5,17 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,91 (ddd, J = 9,8, 8,2, 4,6 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,70 (dd, J = 8,3, 3,9 Гц, 2H), 1,85 (ddd, J = 12,7, 9,4, 4,7 Гц, 2H), 1,73 (dt, J = 9,4, 5,3 Гц, 1H), 0,99 (dd, J = 15,9, 6,4 Гц, 6H).

20

Пример 121



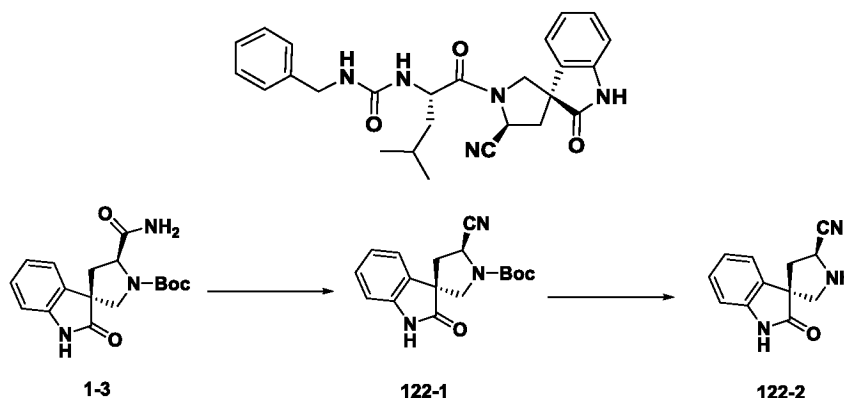
Стадия 1

В раствор Примера 42 (30 мг, 0,058 ммоль) в сухом ацетоне (0,29 мл) добавляли при комнатной температуре K₂CO₃ (12,11 мг, 0,088 ммоль) и диметилсульфат (8,31 мкл, 0,088 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при

25

кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. После этого смесь концентрировали для удаления ацетона, разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. После очистки остатка на силикагеле с использованием 0–50% смеси ацетон/циклогексан получали Пример 121 (16 мг, выход 81%). ЖХ-МС, ES-: 526,03 [M-1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,36 (s, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 6,87 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,57 (dd, J = 9,6, 5,6 Гц, 1H), 5,20 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 1,93 (ddd, J = 14,4, 9,6, 5,1 Гц, 1H), 1,77 (ddd, J = 14,2, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,62 (dtd, J = 8,6, 6,6, 5,0 Гц, 1H), 0,98 (dd, J = 23,1, 6,6 Гц, 6H).

Пример 122



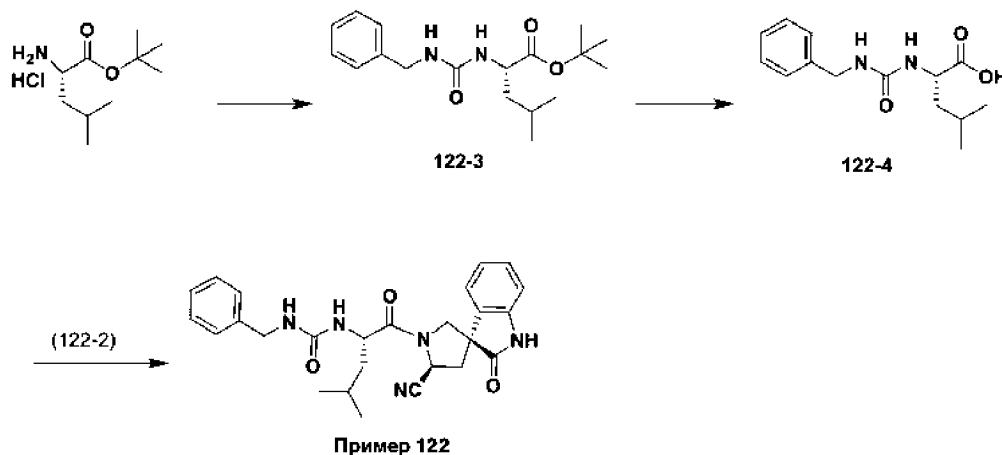
Стадия 1

Соединение (1-3) (425 мг, 1,38 ммоль) суспендировали в ДХМ (5 мл). Прибавляли по каплям Et₃N (0,54 мл, 3,9 ммоль) и TFAA (0,36 мл, 2,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 2-ю порцию Et₃N (0,2 мл), затем TFAA (0,12 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали. После очистки остатка на силикагеле получали соединение (122-1) (320 мг, 80%). ESI-MS m/z = 314,05 [M+H]⁺

Стадия 2

Лутидин (0,18 мл, 1,05 ммоль) в ДХМ (1 мл) охлаждали до температуры 0°C. Добавляли TMSOTf (0,2 мл, 0,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 5 мин. В другой колбе охлаждали до температуры 0°C соединение (122-1) (100 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (1 мл). Прибавляли по каплям раствор TMSOTf/лутидин (1,9 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 20 мин. Добавляли водный раствор NaHCO₃ (4 мл), смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали ДХМ (дважды). Объединенные органические слои

промывали водным раствором CsF (0,5 M) и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения (122-2) (68 мг, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS m/z = 213,88 [M+H]⁺.



5

Стадия 3

Гидрохлорид трет-бутилового эфира лейцина (1,0 г, 4,47 ммоль) и бензилизоцианат (595 мг, 4,47 ммоль) смешивали в ДХМ (6 мл). Добавляли при температуре 0°C ТЭА (1,25 мл, 8,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали. После очистки остатка на диоксиде кремния получали соединение (122-3) (1,5 г) в виде бесцветного сиропа. ESI-MS m/z = 321,07 [M+H]⁺.

10

Стадия 4

К раствору соединения (122-3) (1,5 г) в ДХМ (12 мл) добавляли TFA (1,27 мл, 23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. После очистки остатка на диоксиде кремния получали соединение (122-4) (301 мг, выход после двух стадий 25%) в виде масла светло-желтого цвета. ESI-MS m/z = 265,02 [M+H]⁺.

15

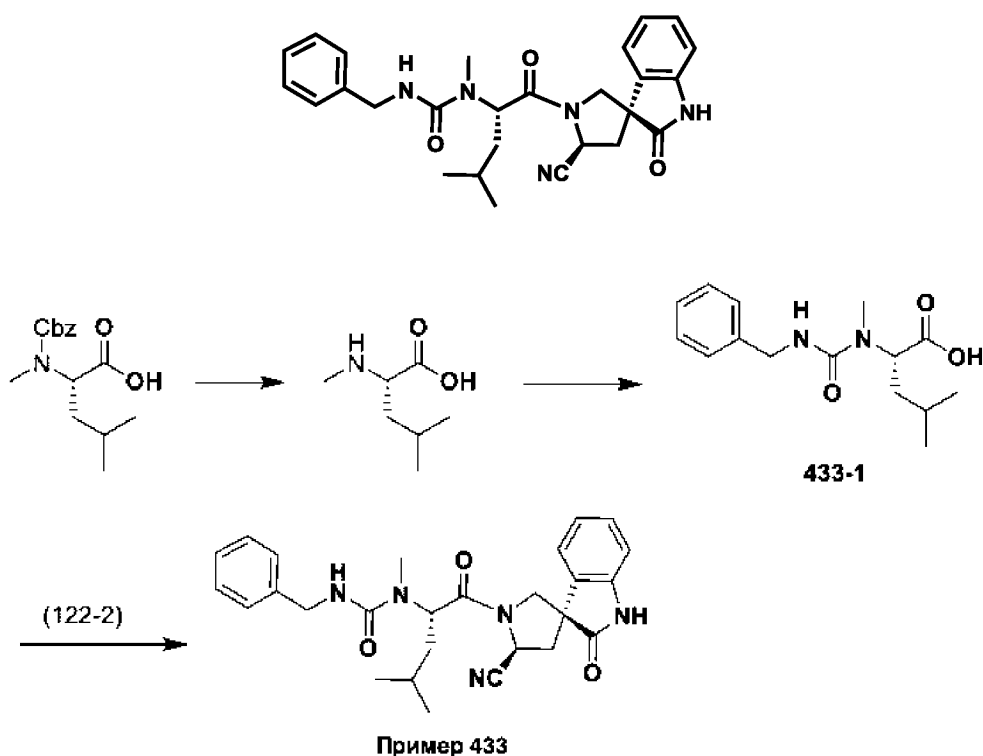
Стадия 5

В раствор соединения (122-2) (20 мг, 0,094 ммоль) и соединения (122-4) (32 мг, 1,122 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли TCFH (39 мг, 0,14 ммоль) и метилимидазол (23 мг, 0,38 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ми, разбавляли EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После очистки остатка на диоксиде кремния получали Пример 122 (30 мг, 70%) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS m/z = 460,31 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 9,06 (br,

25

1H), 7,21 (d, $J = 4,3$ Гц, 4H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,83 – 6,73 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,03 (br, 1H), 5,61 (br, 1H), 4,63 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,45 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J = 14,6$ Гц, 1H), 4,20 (dd, $J = 20,2, 12,6$ Гц, 2H), 3,85 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 2,24 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Гц, 1H), 1,80 – 1,46 (m, 3H), 0,98 – 0,81 (m, 6H).

Пример 433



10 Стадия 1

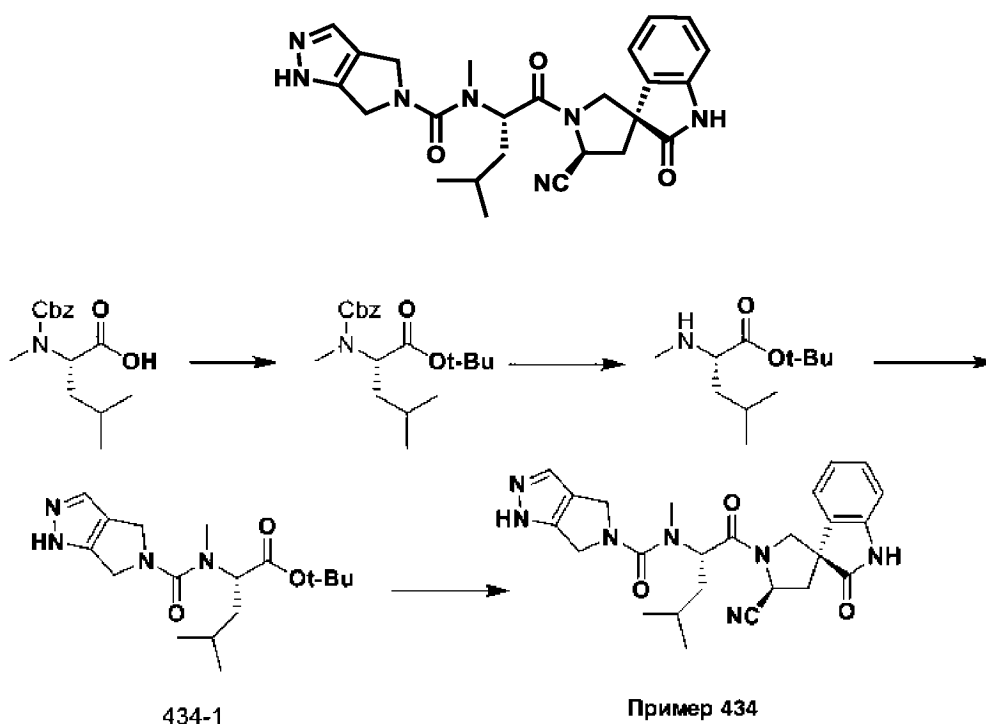
В раствор N-((бензилокси)карбонил)-N-метил-L-лейцина (300 мг, 1,07 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%, 23 мг, 0,02 экв.). После дегазирования подключали баллон с водородом. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, анализ методом ЖХ-МС показал завершение реакции. Смесь
15 фильтровали, фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: Неочищенный продукт со стадии 1 (N-Ме-лейцин) и (изоцианатометил)бензол (0,15 г, 1,12 ммоль, 1,05 экв.) смешивали в пиридине (5 мл) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу
20 фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии. ESI-MS $m/z = 279,07$ $[M+H]^+$.

Стадия 3

К раствору неочищенного продукта со стадии 2 (037625-1) (125 мг, расч. 0,45 ммоль) и промежуточного соединения (122-2) (48 мг, 0,225 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли гексафторфосфат N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанамина (126 мг, 0,45 ммоль) и 1-метил-1H-имидазол (92 мг, 1,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Неочищенное соединение хроматографировали на диоксиде кремния и получали указанное в заголовке соединение (40 мг, 38%). ESI-MS $m/z = 472,19$, $[M-1]$. 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6): δ 9,71 (s, 1H), 7,27 (td, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 3H), 6,19 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,31 (dd, $J = 9,3, 5,8$ Гц, 1H), 5,15 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,37 (dd, $J = 10,7, 1,3$ Гц, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 3,91 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,82 – 2,78 (m, 1H), 2,72 (ddd, $J = 13,1, 8,5, 1,2$ Гц, 1H), 2,66 (dd, $J = 13,2, 8,2$ Гц, 1H), 1,73 (ddd, $J = 14,3, 9,4, 5,2$ Гц, 1H), 1,62 (ddd, $J = 14,0, 8,5, 5,9$ Гц, 1H), 1,52 (dddd, $J = 15,1, 11,8, 7,6, 5,9$ Гц, 1H), 1,31 (s, 1H), 0,95 (dd, $J = 12,2, 6,6$ Гц, 6H).

15

Пример 434**Стадия 1**

В раствор N-((бензилокси)карбонил)-N-метил-L-лейцина (3,0 г, 10,74 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли трет-бутиловый спирт (2,05 мл, 21,48 ммоль) и DCC (2,66 г, 12,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенное соединение

20

хроматографировали на диоксиде кремния и получали Cbz-N-Me-L-Leu-OtBu (3,2 г, 89%). ESI-MS $m/z = 336,03 [M+H]^+$.

Стадия 2

5 В раствор Cbz-N-Me-L-Leu-OtBu (3,2 г, 9,54 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%, 355 мг, 0,035 экв.). После дегазирования смесь перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал завершение реакции. После удаления растворителя получали требуемый продукт N-Me-L-Leu-OtBu (1,68, 87%). ESI-MS $m/z = 202,02 [M+H]^+$.

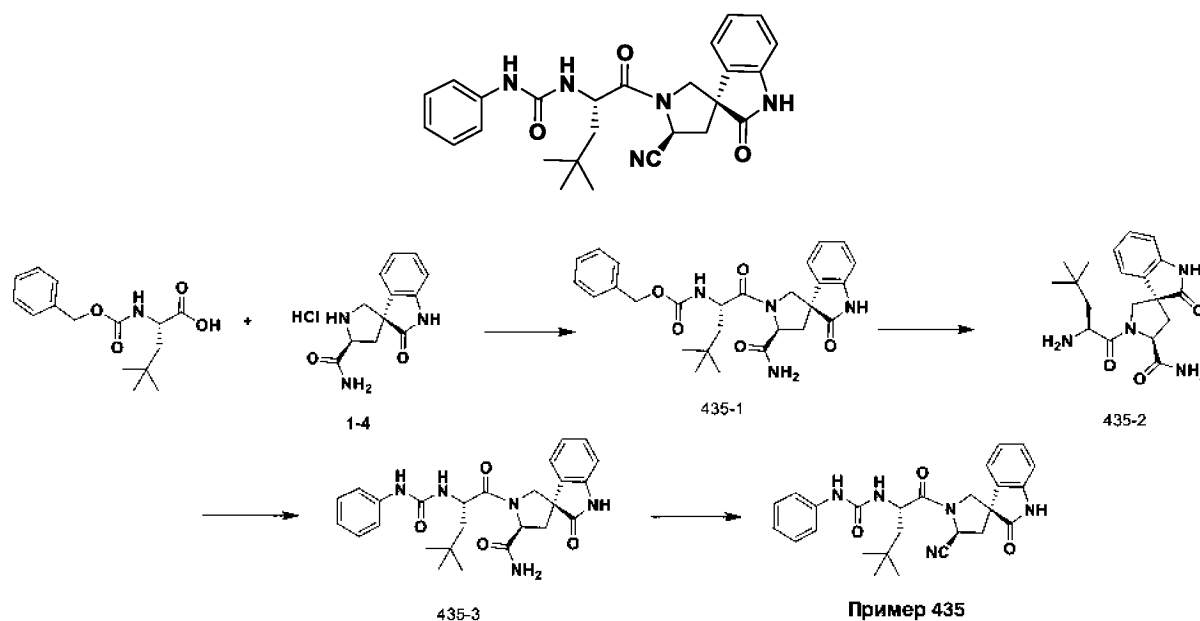
Стадия 3

10 Бис(трихлорметил)карбонат (103 мг, 0,35 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл). Добавляли при температуре 0°C раствор N-Me-L-Leu-OtBu (200 мг, 0,99 ммоль) и ТЭА (0,54 мл, 3,97 ммоль) в ДХМ (2 мл) и реакционную массу перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Добавляли дигидрохлорид 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразола (181 мг, 0,99 ммоль) и ТЭА (0,45 мл) в ТГФ (3 мл).
15 Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученное после концентрирования неочищенное соединение хроматографировали на диоксиде кремния и получали соединение (037826-1) (225 мг, 67%). ESI-MS $m/z = 337,12 [M+H]^+$.

Пример 434 синтезировали из соединения (434-1) по методике, описанной в Примере 122. [M-1], 473,97.

20

Пример 435



25

Стадия 1

В перемешиваемый раствор Соединения 1-4 (4,65 г, 17,37 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилвалериановой кислоты (1,1 экв.) в CH_2Cl_2 (80 мл) и ДМФА (8 мл) добавляли DIEA (3 экв.) и HATU (1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили 10% раствором лимонной кислоты при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . Фильтрат после фильтрации концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью циклогексан/ацетон (0~50%) и получали требуемый продукт в виде твердого вещества грязно-белого цвета. (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=493,35$.

Стадия 2

В раствор соединения 435-1 (500,00 мг, 1,015 ммоль, 1,00 экв.) в 10 мл MeOH в круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли Pd/C (10%, 50 мг). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере водорода, используя водород из баллона, фильтровали через слой целита, концентрировали при пониженном давлении и получали требуемый продукт. (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=359,25$.

Стадия 3

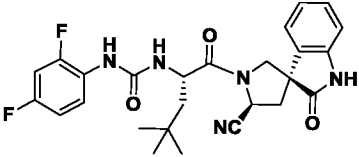
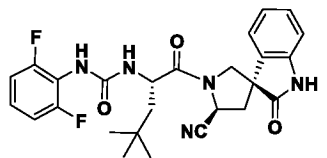
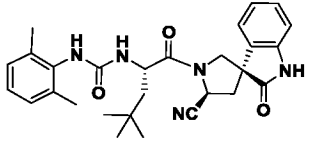
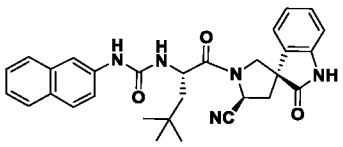
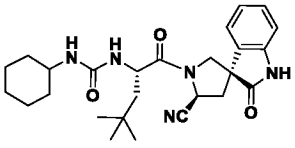
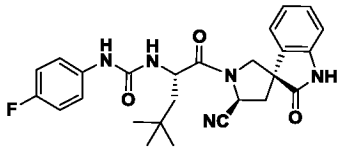
К перемешиваемому раствору соединения 435-2 (79,74 мг, 0,222 ммоль, 1 экв.) и DIEA (57,50 мг, 0,444 ммоль, 2 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл) по каплям прибавляли фенилизоцианат (26,5 мг, 0,222 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (3 мл) при температуре 0°C . Ход реакции контролировали методом ЖХ-МС до полного превращения. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали CH_2Cl_2 , концентрировали в вакууме и получали требуемый продукт (95,5 мг, 89,89%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

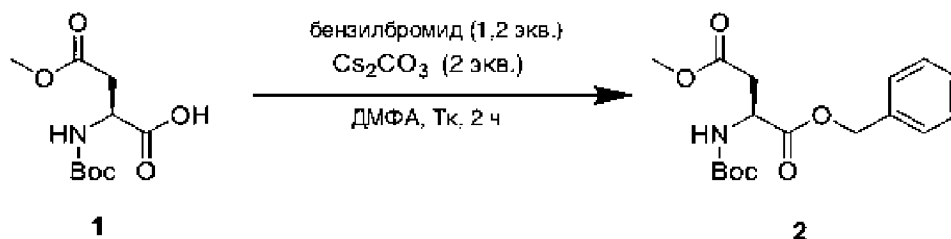
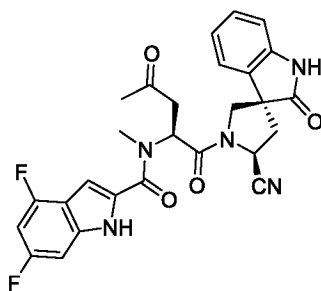
Стадия 4

Смесь соединения 435-3 (95,5 мг, 0,200 ммоль, 1 экв.), DIEA (206,77 мг, 1,600 ммоль, 8 экв.) и T_3P (763,53 мг, 1,200 ммоль, 6 экв., 50%) в этилацетате (1 мл) перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл) и органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии и получали указанное в заголовке соединение (21,5 мг, 23,40%) в виде твердого вещества белого цвета. $[\text{M}+\text{H}]^+=460,30$, 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 1,03 (s, 9H), 1,56 – 1,71 (m, 1H), 1,82 (dd, $J = 14,5, 4,3$ Гц, 1H), 2,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,98 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J =$

10,3 Гц, 1H), 4,61 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 1H), 5,17 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,77 – 7,09 (m, 3H), 7,13 – 7,76 (m, 6H).

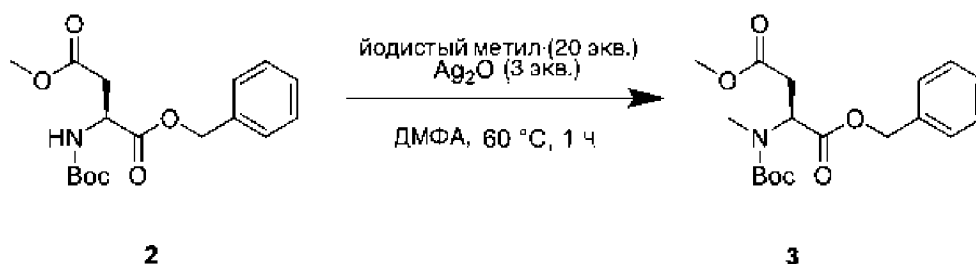
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС
436		496,25
437		496,25
438		488,30
439		510,25
440		466,20
441		500,15 [M+Na] ⁺



Стадия 1

- 5 В круглодонную колбу, продуваемую азотом и выдержанную в атмосфере азота, помещали Boc-Asp-OMe **1** (20 г, 81 ммоль), DMFA (300 мл), карбонат цезия (52,7 г, 162 ммоль) и бензилбромид (11,55 мл, 97 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли EtOAc. Смесь трижды промывали водой и трижды солевым раствором, сушили над безводным сульфатом
- 10 натрия, фильтровали, концентрировали и получали неочищенное соединение **2**. На следующем этапе использовали неочищенное соединение.

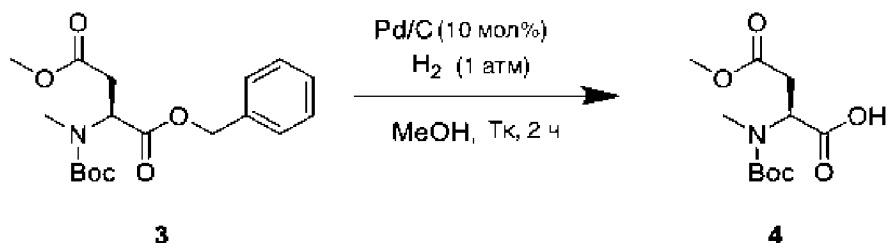


Стадия 2

- 15 В круглодонную колбу, продуваемую азотом и выдержанную в атмосфере азота, содержащую неочищенное соединение **2** (27,3 г, 81 ммоль), добавляли DMFA (162 мл), оксид серебра (56,3 г, 243 ммоль) и йодистый метил (101 мл, 1618 ммоль). Полученный раствор нагревали при температуре 60°C в течение 1 ч, затем разбавляли этилацетатом. Смесь трижды промывали водой и трижды солевым
- 20 раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи флэш-

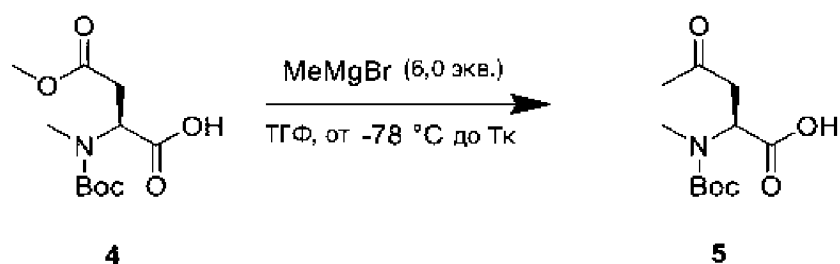
хроматографии (этилацетат/циклогексан, 0–20%) и получали соединение 3 (17 г, 60% после двух стадий). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ 7,44 – 7,27 (m, 5H), 5,27 – 5,10 (m, 2H), 4,86 – 4,56 (m, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 3H), 3,13 (dd, $J = 16,5, 6,4$ Гц, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 3H), 2,78 (dq, $J = 15,7, 8,0$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 12,7$ Гц, 9H).

5



Стадия 3:

В круглодонную колбу в атмосфере азота помещали палладий на угле (2,120 г, 10 мас.%, 1,992 ммоль). Затем добавляли соединение 3 (7,0 г, 19,92 ммоль) в виде раствора в метаноле (100 мл). Реакционную колбу вакуумировали и трижды заполняли водородом из баллона, после чего реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Колбу вакуумировали и заполняли азотом, затем содержащее фильтровали через целит, концентрировали и получали неочищенное соединение 4 (5,2 г, выход 100%). На следующем этапе использовали неочищенное соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ 10,24 (brs, 1H), 4,64 (dt, $J = 26,4, 6,9$ Гц, 1H), 3,67 (dd, $J = 13,9, 6,9$ Гц, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,6, 6,7$ Гц, 1H), 2,97 – 2,80 (m, 3H), 2,80 – 2,52 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

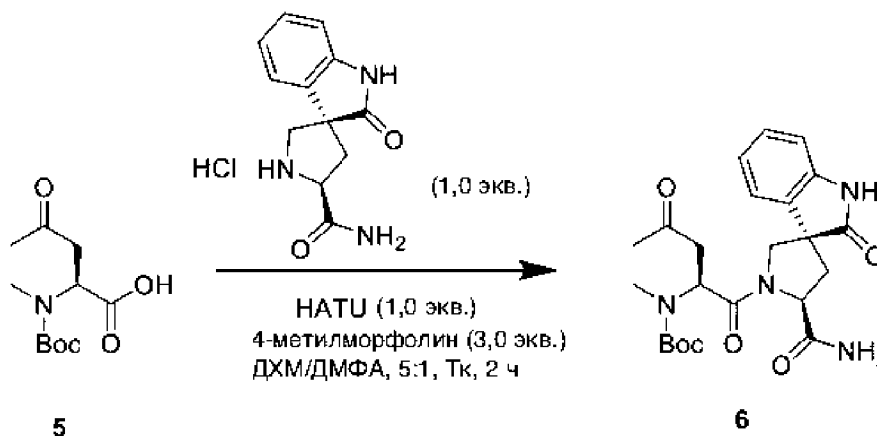


20

Стадия 4

К раствору соединения 4 (967 мг, 3,70 ммоль) в ТГФ (35 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота при температуре -78°C по каплям прибавляли раствор бромида метилмагния (7,4 мл, 22,2 ммоль, 3,0 М в Et_2O). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и

перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали при помощи флэш-хроматографии (MeOH:ДХМ, 0–10%) и получали соединение 6 (85 мг, 9%.) ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ 11,10 (s, 1H), 4,65 (q, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,31 (ddd, *J* = 17,6, 10,9, 6,5 Гц, 1H), 2,95 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H), 2,80 (dd, *J* = 17,6, 6,1 Гц, 1H), 2,22 (d, *J* = 2,3 Гц, 3H), 1,45 (d, *J* = 7,7 Гц, 9H).



Стадия 5

10 Соединение 5 (85 мг, 0,347 ммоль) и гидрохлорид (3R,5'S)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (93 мг, 0,347 ммоль) растворяли в ДХМ (1,16 мл) и ДМФА (0,23 мл). Добавляли при температуре 0°C 4-метилморфолин (114 мкл, 1,04 ммоль), перемешивали в течение 5 мин. Добавляли HATU (132 мг, 0,347 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре

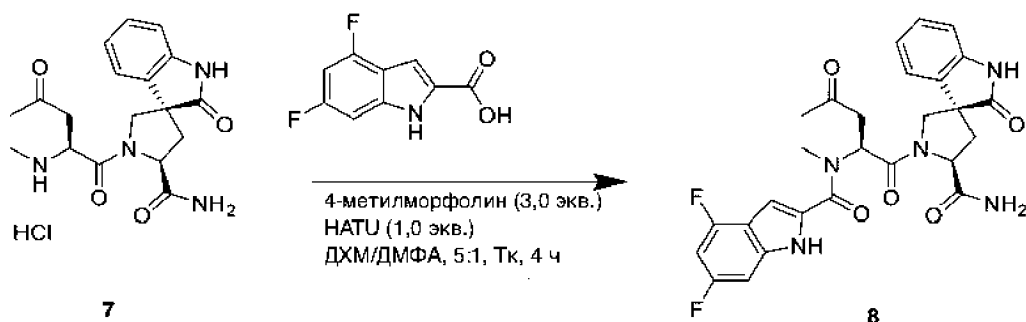
15 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, 1M HCl и соевым раствором. Водный слой, содержащий HCl, дополнительно трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток

20 использовали на следующей стадии. Наблюдаемое M+H = 458,92.



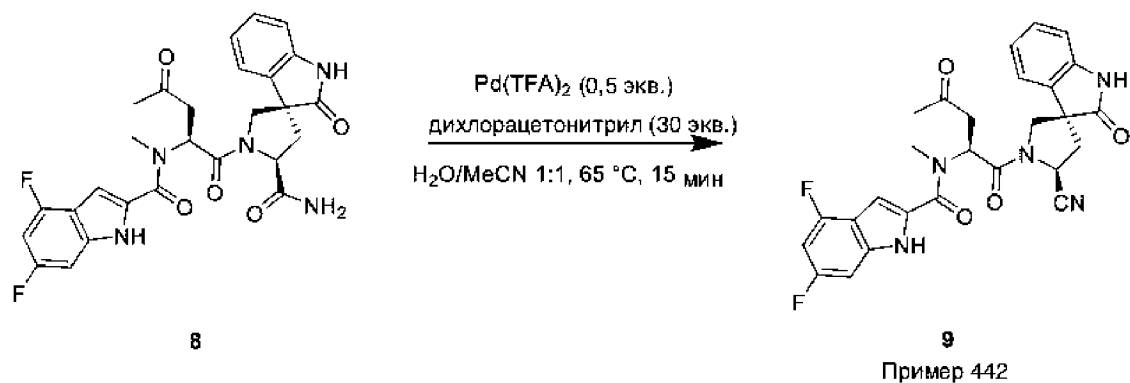
Стадия 6

Соединение 6 (159 мг, 0,347 ммоль) обрабатывали HCl (1,73 мл, 6,94 ммоль, 4,0 М раствор в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем в токе азота удаляли летучие соединения. Неочищенную соль использовали на следующей стадии. Наблюдаемое $M+N = 340,87$.



Стадия 7

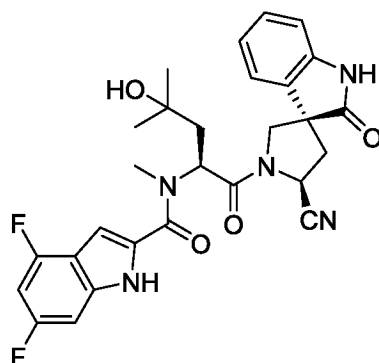
Соединение 7 (137 мг, 0,347 ммоль) и 4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (68 мг, 0,347 ммоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл) и ДМФА (0,3 мл). Добавляли 4-метилморфолин (114 мкл, 1,04 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли NATU (132 мг, 0,347 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, 1М HCl и солевым раствором. Водный слой дополнительно трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои пропускали через разделитель фракций и концентрировали. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии. Наблюдаемое $M+N = 537,84$.

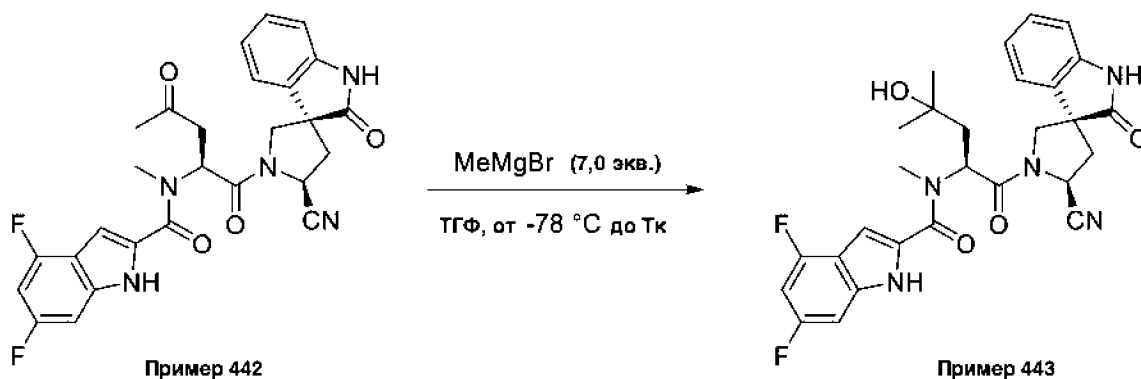


Стадия 8

Неочищенное соединение 8 (187 мг, 0,347 ммоль) растворяли в смеси вода (1,74 мл)/ацетонитрил (1,74 мл). В атмосфере азота добавляли 2,2-
 5 дихлорацетонитрил (0,56 мл, 6,94 ммоль), затем трифторацетат палладия(II) (115 мг, 0,347 ммоль). Смесь нагревали до температуры 65°C и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную массу разбавляли ДХМ и солевым раствором, трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои пропускали через разделитель фракций и концентрировали. После очистки остатка с помощью ОФ-
 10 ВЭЖХ (англ. RP-HPLC, reversed-phase high performance liquid chromatography – обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография) (0,1% TFA/MeCN/0,1% TFA/вода 20–95%) получали 30 мг соединения 9, Пример 442 (17%). Наблюдаемое $M+Na = 541,7$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 10,79 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,12 – 6,96 (m, 3H), 6,96 – 6,65 (m, 4H), 5,80 (dd, $J = 8,9, 5,2$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,97 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,52 (dd, $J = 17,2, 9,0$ Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,96 – 2,68 (m, 3H), 2,23 (s, 3H).
 15

Пример 443

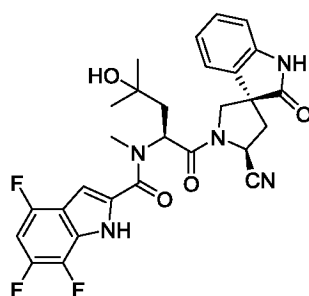




Пример 442 (30 мг, 0,058 ммоль) растворяли в ТГФ (0,58 мл) в колбе в атмосфере азота. Раствор охлаждали до температуры $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и прибавляли по каплям раствор бромида метилмагния (58 мкл, 0,173 ммоль, 3,0М в Et_2O). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония, трижды экстрагировали ДХМ и сушили над сульфатом натрия. Органические слои фильтровали, концентрировали, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Shimadzu) (0–95% 0,1% FA (англ. Formic Acid – муравьиная кислота)/ H_2O и 0,1% FA/ацетонитрил) и получали Пример 443 (2 мг, 6%).

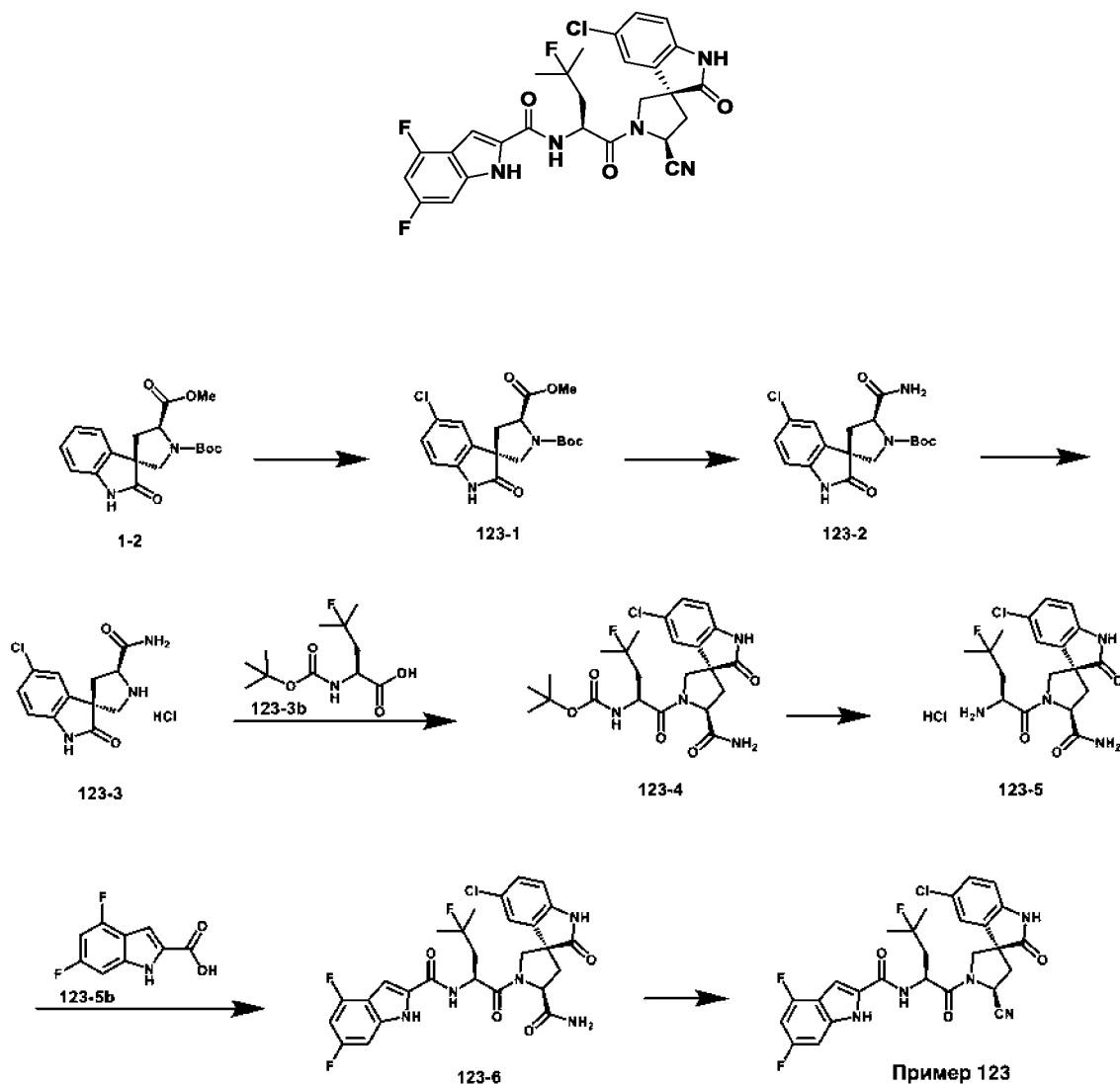
Наблюдаемое $\text{M}+\text{H} = 535,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 11,16 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 3H), 7,06 – 6,84 (m, 2H), 6,84 – 6,49 (m, 1H), 5,23 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,10 – 3,81 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (dd, $J = 18,5, 8,4$ Гц, 2H), 2,56 – 2,38 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,21 (s, 6H).

15

Пример 444

Пример 444 синтезировали, используя методику, аналогичную описанной в Примере 443. $[\text{M}+\text{H}] 553,9$.

Пример 123



Стадия 1

- 5 Соединение (1-2) (5,00 г) растворяли в уксусной кислоте (115 мл). К полученному раствору при комнатной температуре медленно прибавляли сульфурилхлорид (2,09 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную массу концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в метиленхлориде (100 мл) и добавляли триэтиламин (5,84 г, 8,05 мл, 4,0 экв.), затем трет-бутилдикарбонат (4,73 г, 1,5 экв.). После этого органический слой промывали 1М HCl (2 x 50 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и получали соединение (123-1) (2,81 г, выход 51%). $[M+H]^+$, 381,1.

Стадия 2

- 15 Соединение (123-1) (2,81 г) растворяли в 7М метанольном растворе аммиака (36,1 мл) в сосуде высокого давления емкостью 100 мл. Смесь нагревали при температуре 60°C в течение 36 ч. После концентрирования неочищенный остаток

растирали с ацетонитрилом и получали соединение (123-2) в виде бесцветного твердого вещества (1,92 г, 71% выход). $[M+H]^+$, 366,1.

Стадия 3

- Соединение (123-2) (1,61 г) растворяли в смеси 4М HCl/1,4-диоксан (22,0 мл).
5 Полученную реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования получали соединение (123-4) (1,33 г) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. $[M+H]^+$, 266,1.

Стадия 4

- 10 Соединение (123-3) (103,0 мг), соединение (123-3b) (98,0 мг) и HATU (149,0 мг) помещали в колбу емкостью 40 мл с мешалкой. Добавляли ДМФА (2,27 мл), затем DIPEA (179 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали 1М HCl (2 x 20 мл) и солевым раствором (20 мл),
15 затем сушили над сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–10% MeOH/ДХМ) и получали соединение (123-4) (58,1 мг, выход 34%). $[M+H]^+$, 497,2.

Стадия 5

- Соединение (123-4) (58,1 мг) растворяли в смеси 4М HCl/1,4-диоксан (585 мкл).
20 Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением соединения (123-5) (51,0 мг), которое использовали на следующей стадии без очистки. $[M+H]^+$, 397,2.

Стадия 6

- Соединение (123-5) (51,0 мг), соединение (123-5b) (26,7 мг) и HATU (51,5 мг)
25 помещали в колбу емкостью 40 мл с мешалкой. Добавляли ДМФА (785 мкл), затем DIPEA (62 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали 2,5 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 1М HCl (3 x 20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, затем концентрировали. После очистки неочищенного
30 остатка колоночной хроматографией на силикагеле (0–10% MeOH/ДХМ) получали соединение (123-6) (26,9 мг, выход 40%). $[M+H]^+$, 576,1.

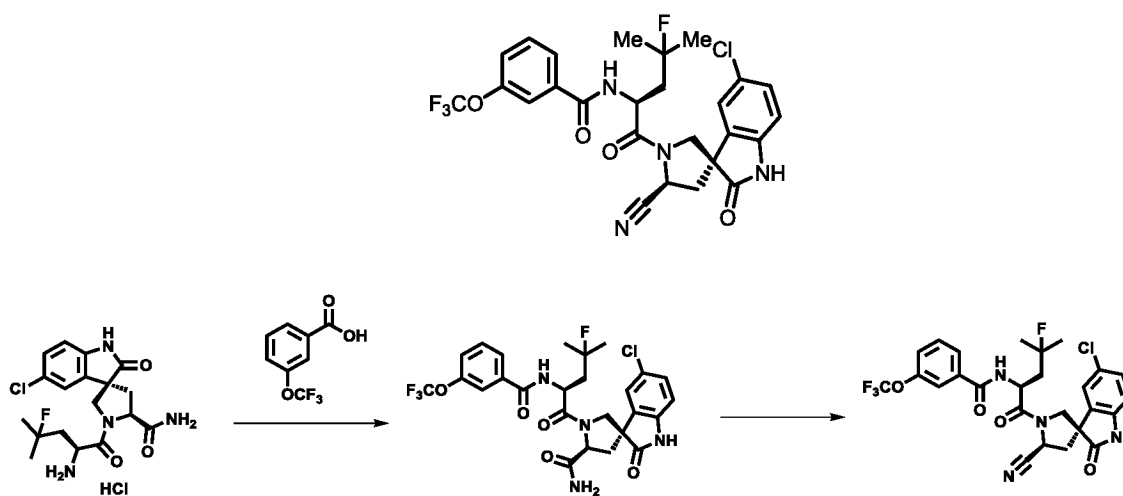
Стадия 7

Соединение (123-6) (26,9 мг) растворяли в смеси MeCN (500 мкл) и воды (500 мкл) в колбе емкостью 20 мл. Добавляли 2,2-дихлорацетонитрил (56 мкл), затем трифторацетат палладия(II) (1,5 мг). Колбу герметизировали и смесь нагревали при температуре 65°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительную порцию 2,2-дихлорацетонитрила (56 мкл) и трифторацетата палладия(II) (1,5 мг) и смесь нагревали при температуре 70°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и получали Пример 123 в виде твердого вещества белого цвета (10,0 мг, 38% выход). ESI MS m/z = 558,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6 , δ м.д.): δ 10,96 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,18 – 8,16 (m, 1H), 7,35 – 7,34 (m, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 3H), 6,97 – 6,95 (m, 1H). 6,77 – 6,72 (m, 1H), 5,23 (кажт, J = 8,2, 8,2 Гц, 1H), 5,15 – 5,09 (m, 1H), 4,46 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,06 (10,5 Гц), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,42 – 2,18 (m, 2H), 1,47 (d, J_{19F-1H} = 3,2 Гц, 3H), 1,41 (d, J_{19F-1H} = 3,2 Гц, 3H).

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
445		$[M+1]$ 549,0	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,81 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,22 – 7,09 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,98 – 6,93 (m, 1H), 5,22 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,35 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,04 (s, J = 10,6 Гц, 1H), 2,86 – 2,67 (m, 2H), 2,36 – 2,11 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H)
446		$[M+1]$ 523,2	1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,62 (dd, J = 7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (td, J = 6,9, 1,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J =

			8,3 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,25 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 4,47 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,72 (dd, $J = 13,4, 7,7$ Гц, 1H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 3,4$ Гц, 3H), 1,46 (d, $J = 3,5$ Гц, 3H)4
--	--	--	--

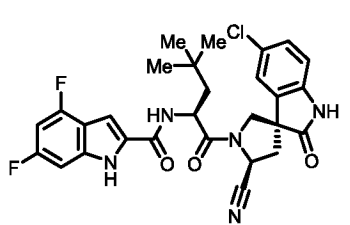
Пример 447**Стадия 1**

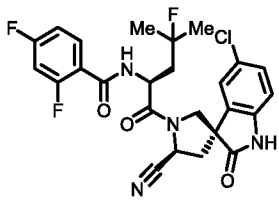
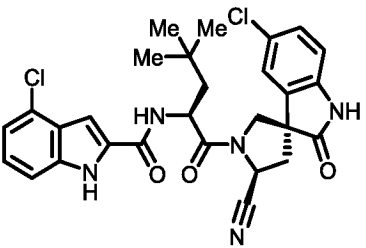
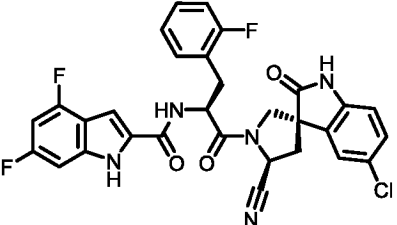
- 5 Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном якорем магнитной мешалки и мембраной для стравливания давления, смешивали хлорид (S)-1-((3R,5'S)-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-аминия (1,0 экв.) с 3-(трифторметокси)бензойной кислотой (26,9 мг, 1,15 экв.) и НАТУ (49,5 мг, 1,15 экв.). Затем добавляли ДМФА (0,76 мл, 0,15 М) и
- 10 после этого сразу же добавляли DIPEA (60 мкл, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходных веществ, что определяли методом ЖХ-МС. Смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали 1,2М HCl и соевым раствором. Органический слой пропускали через
- 15 разделитель фракций, концентрировали и получали неочищенное соединение (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-(3-(трифторметокси)бензамидо)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид. $[M+H]^+$, 585,3.

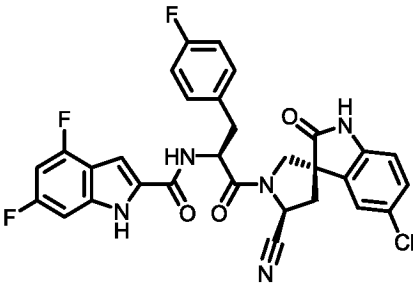
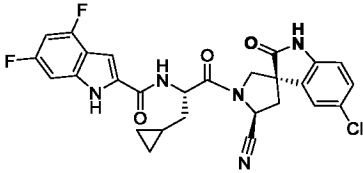
Стадия 2

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном якорем магнитной мешалки и мембраной для стравливания давления, растворяли неочищенный (3*R*,5'*S*)-5-хлор-1'-((*S*)-4-фтор-4-метил-2-(3-(трифторметокси)бензамидо)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид, полученный на Стадии 1, в ДХМ (1,5 мл, 0,075М). Полученный раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли триэтиламин (126 мкл, 8,0 экв.), затем трифторуксусный ангидрид (64 мкл, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По истечении этого времени смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и добавляли 2,0 мл 30% гидроксида аммония. Смесь кратковременно встряхивали и разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (7,5 мл). Органическую фракцию пропускали через разделитель фракций и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (MeCN/вода, 0,1% TFA) и получали указанное в заголовке соединение ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆): δ 9,83 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,91 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,82–7,80 (m, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,24 (t, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 10,5, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 2,86 – 2,81 (m, 1H), 2,72 (dd, *J* = 13,3, 8,2 Гц, 1H), 2,41 – 2,22 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H). [M-1], 564,7.

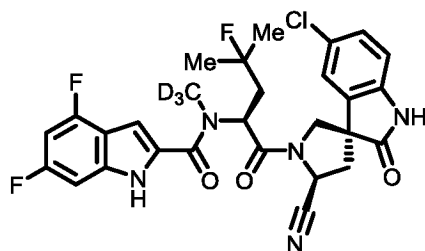
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

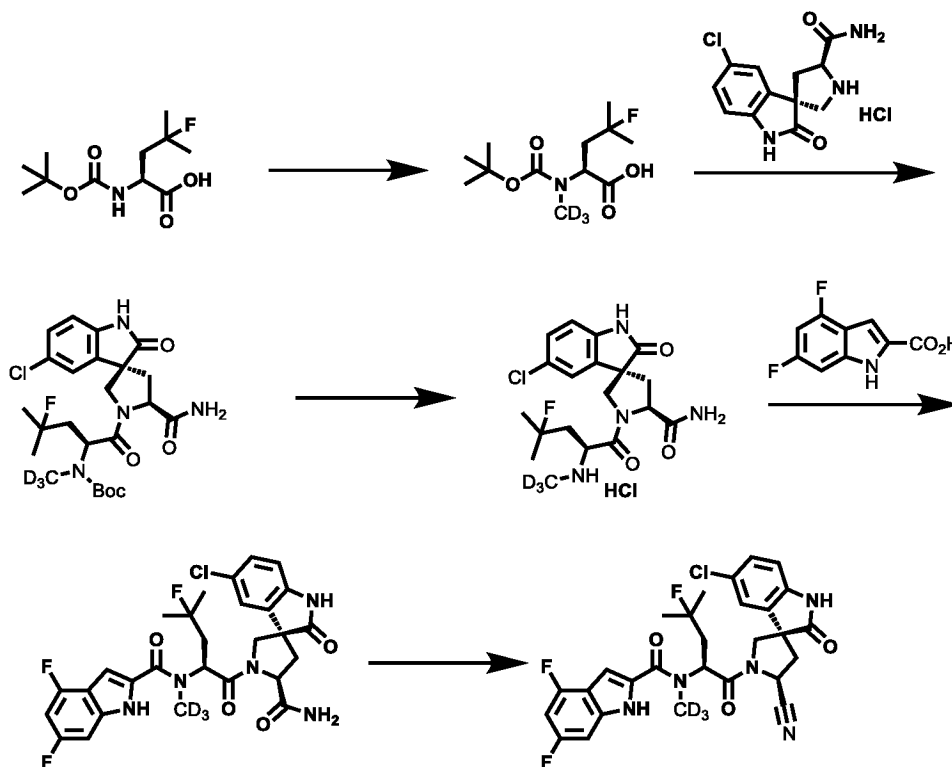
Пример	Структура	МС	ЯМР
448		[M+1] 554,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 11,08 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,72 (td, <i>J</i> = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,28 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 4,61 – 4,46 (m, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 2H), 1,05 (s, 9H)

449		[M-1] 517,1	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 2H), 7,21 – 7,09 (m, 2H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 5,24 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,06 – 4,97 (m, 1H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 10,5, 1,1 Гц, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 1H), 2,89 – 2,67 (m, 2H), 2,41 – 2,20 (m, 2H), 1,51 (d, <i>J</i> = 4,3 Гц, 3H), 1,46 (d, <i>J</i> = 4,2 Гц, 3H)</p>
450		[M-1] 550,1	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,88 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 3H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,24 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 10,5, 1H), 4,08 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,85 – 2,68 (m, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 2H), 1,04 (s, 9H)</p>
451		[M+1] 592,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,94 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,36 – 7,35 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 5H), 6,94 – 6,92 (m, 1H), 6,74 (td, <i>J</i> = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,27 – 5,18 (m, 2H), 4,39 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 3,37 – 3,21 (m, 2H), 2,83 – 2,63 (m, 2H)</p>

452		<p>[M+1] 592,2</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,91 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 3H), 7,06 – 7,02 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,3 Гц, 1H) 6,75 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,24 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 5,13 – 5,05 (m, 1H), 4,40 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,29 (dd, J = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 3,17 (dd, J = 13,6, 8,0 Гц, 1H), 2,81 – 2,60 (m, 2H)
453		<p>[M-H]⁻ 535,528</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,14 – 7,98 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 2,1, 0,9 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,74 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,23 (dd, J = 8,6, 7,6 Гц, 1H), 4,93 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,10 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 5H), 2,69 (dd, J = 13,3, 7,6 Гц, 1H), 1,81 (td, J = 7,1, 4,0 Гц, 2H), 0,90 (dtd, J = 15,3, 7,4, 2,6 Гц, 1H), 0,50 (dq, J = 7,9, 2,0 Гц, 2H), 0,28 – 0,14 (m, 2H)

Пример 454





Стадия 1

В высушенную пламенем круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-4-метилвалериановую кислоту (3,00 г, 1,0 экв.) в ТГФ (35 мл, 0,34М) и йодистый метил(d_3) (6,00 мл, 8,0 экв.). Полученный раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли гидрид натрия (963,0 мг, 90 мас.%, 3,0 экв.). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 ч. По завершении смесь гасили HCl (12 мл, 6М водный раствор, 6,0 экв.) и дополнительно разбавляли водой (35 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование 0–50% смесью этилацетат/циклогексан) и получали (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил- d_3)амино)-4-фтор-4-метилвалериановую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (2,74 г, 86%). [M-1], 265,2.

Стадия 2

В круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной якорем магнитной мешалки, смешивали гидрохлорид (3R,5'S)-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (2,73 г, 1,0 экв.) с (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-4-метилвалериановой кислотой (2,40 г, 1,0 экв.) в ДХМ/ДМФА (4:1, 0,25М, 28,9 мл ДХМ, 7,2 мл ДМФА). Полученную реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и

добавляли *N*-метилморфолин (3,2 мл, 3,2 экв.). После этого добавляли НАТУ (3,43 г, 1,0 экв.). Анализ методом ЖХ-МС показал полное расходование исходных веществ через 25 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (150 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (35 мл), 1,2М HCl (45 мл) и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование 0–10% смесью MeOH/ДХМ) и получали трет-бутил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)(метил-d3)карбамат в виде твердого вещества белого цвета (4,02 г, 87%). [M+1], 514,2.

Стадия 3

В круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной якорем магнитной мешалки, обрабатывали ((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)(метил-d3)карбамат (4,02 г, 1,0 экв.) 4М HCl в диоксане (39,1 мл, 20 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, к этому времени анализ методом ЖХ-МС показал полное превращение. Реакционную смесь концентрировали и получали гидрохлорид (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-((метил-d3)амино)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно без очистки. [M+H], 414,2.

Стадия 4

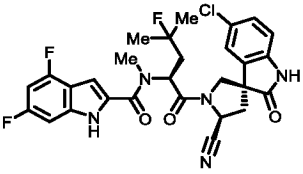
В круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной якорем магнитной мешалки, смешивали неочищенный гидрохлорид (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-((метил-d3)амино)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (1,0 экв.), полученный на Стадии 3, с 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислотой (1,54 г, 1,0 экв.) в ДХМ/ДМФА (5:1, 0,2М, 32,6 мл ДХМ, 6,5 мл ДМФА). Полученную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли *N*-метилморфолин (2,58 мл, 3,0 экв.), затем НАТУ (2,97 г, 1,0 экв.). Реакционную массу перемешивали в течение 14 ч, к этому времени анализ методом ЖХ-МС показал полное расходование исходных веществ. Смесь гасили 45 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–80% смесь ацетон/циклогексан) и получали (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-2-(4,6-дифтор-N-(метил-d3)-1H-индол-2-карбоксамидо)-4-фтор-4-метилпентаноил)-2-

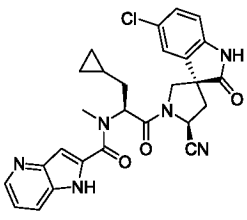
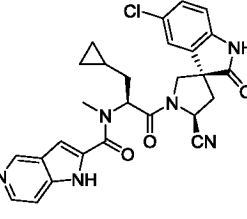
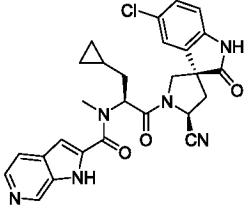
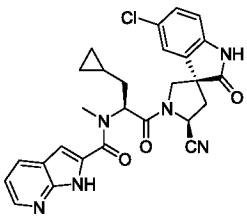
оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид в виде твердого вещества белого цвета (3,59 г, 77%). [M-H], 591,0.

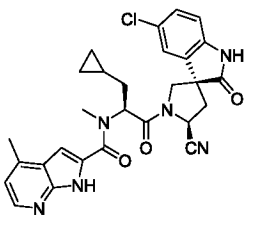
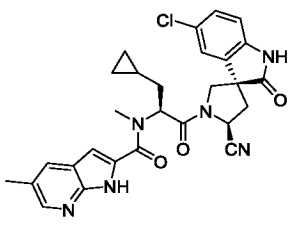
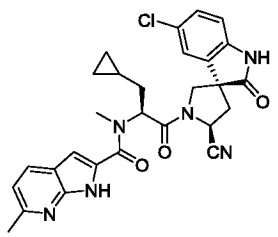
Стадия 5

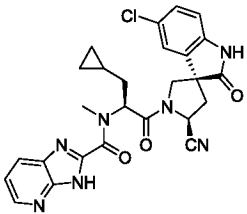
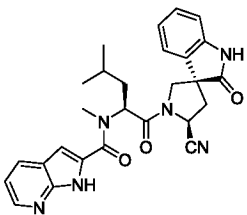
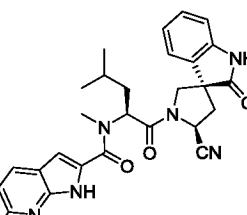
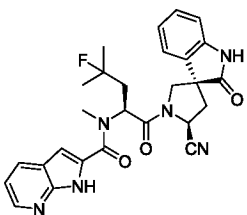
В круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной якорем магнитной мешалки, растворяли (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-2-(4,6-дифтор-N-(метил-d3)-1H-индол-2-карбоксамидо)-4-фтор-4-метилпентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (3,59 г, 1,0 экв.) в ДХМ (40,4 мл, 0,15M). Полученный раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли триэтиламин (5,06 мл, 6,0 экв.), затем трифторуксусный ангидрид (2,57 мл, 3,0 экв.). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин, к этому времени анализ методом ЖХ-МС показал полное расходование исходного вещества. Смесь разбавляли 150 мл ДХМ и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (60 мл). Водную фазу экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке C18 (градиентное элюирование, вода/MeCN) и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5-хлор-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-(метил-d3)-1H-индол-2-карбоксамид в виде твердого вещества белого цвета (3,08 г, выход 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,68 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 4H), 6,75 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,84 (dd, J = 7,6, 5,6 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 8,8, 7,7 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 2H), 2,52 – 2,25 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 3H). [M-1], 573,2.

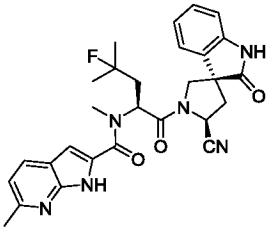
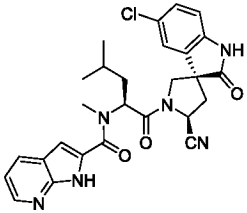
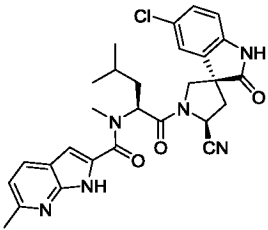
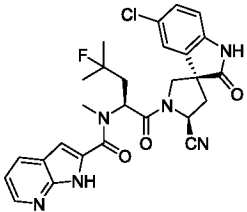
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

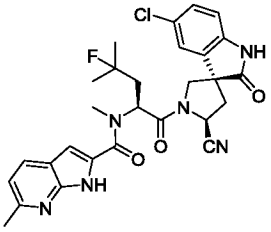
Пример	Структура	МС	ЯМР
455		[M-1] 570,0	δ 10,68 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 4H), 6,75 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 7,5, 5,6 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 8,8, 7,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,85 – 2,68 (m, 2H), 2,48 – 2,29 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,40 (d, J = 7,1 Гц, 3H)

456		<p>[M+H]⁺ 516,805</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,44 (ddd, J = 4,7, 3,3, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,29 (dd, J = 8,8, 7,4 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 3H), 2,69 (dd, J = 13,4, 7,5 Гц, 1H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 0,82 – 0,72 (m, 1H), 0,53 – 0,39 (m, 2H), 0,29 – 0,10 (m, 2H)</p>
457		<p>[M+H]⁺ 516,997</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,62 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,55 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 – 6,96 (m, 3H), 5,57 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,35 – 5,24 (m, 1H), 4,42 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,85 (dd, J = 13,5, 9,0 Гц, 1H), 2,67 (dd, J = 13,4, 7,1 Гц, 1H), 1,99 – 1,80 (m, 2H), 0,81z – 0,72 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 0,46 (dd, J = 8,0, 5,6 Гц, 2H)</p>
458		<p>[M+H]⁺ 516,901</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,78 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 5,56 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,30 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,86 – 2,78 (m, 4H), 2,69 (dd, J = 13,5, 7,6 Гц, 1H), 1,88 (s, 2H), 0,81 – 0,71 (m, 1H), 0,46 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 0,19 (d, J = 4,6 Гц, 2H)</p>
459		<p>[M+H]⁺ 517,200</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 11,43 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,42 (dt, J = 4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (t,</p>

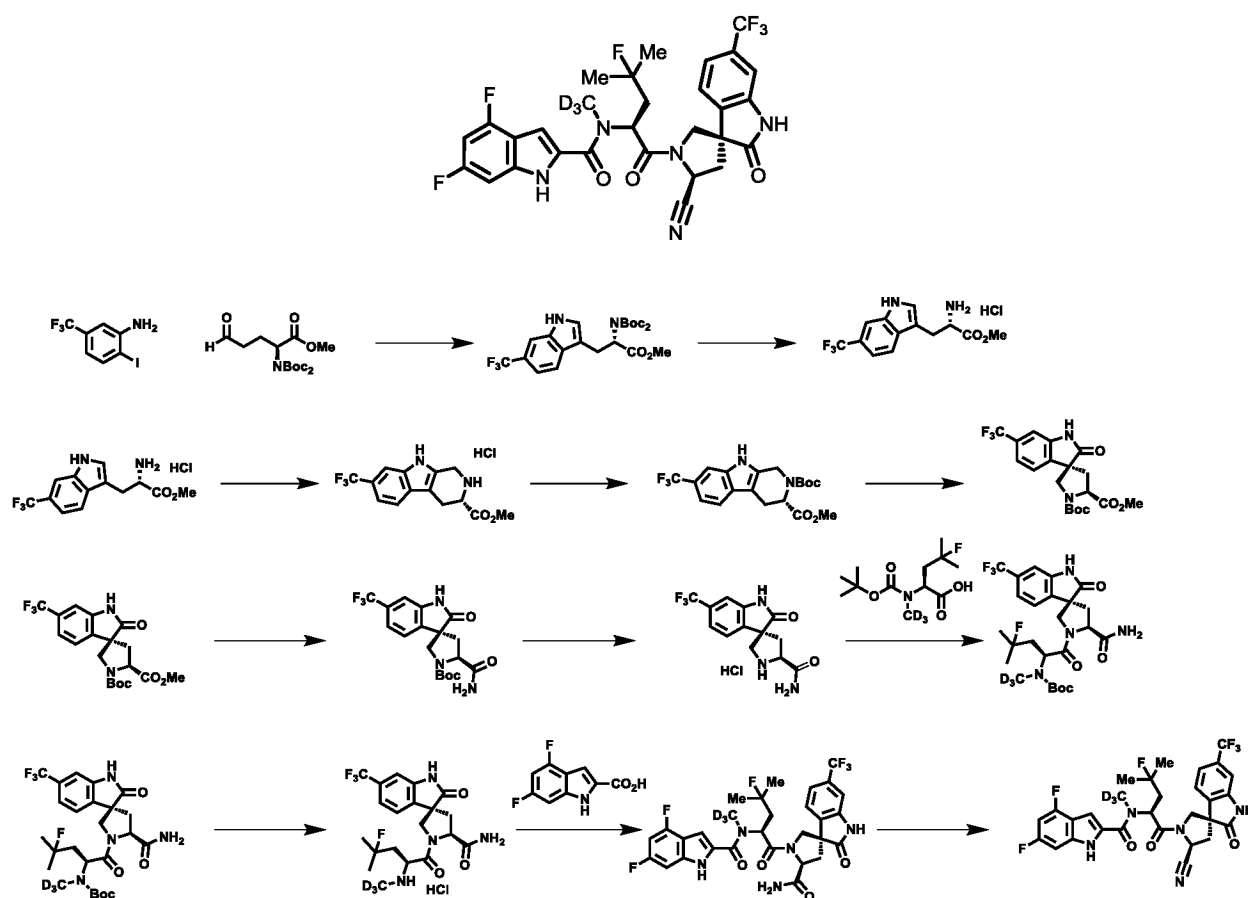
			J = 7,5 Гц, 1H), 5,28 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 3H), 3,16 (dd, J = 9,1, 3,8 Гц, 2H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 13,4, 7,8 Гц, 1H), 1,90 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 0,87 – 0,74 (m, 1H), 0,52 – 0,44 (m, 2H), 0,24 – 0,18 (m, 2H)
460		[M+H] ⁺ 531,212	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,77 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 8,7, 5,8 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,55 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,29 (dd, J = 8,8, 7,5 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,86 – 2,77 (m, 4H), 2,70 (dd, J = 13,5, 7,6 Гц, 1H), 1,89 (td, J = 7,3, 3,3 Гц, 2H), 0,88 – 0,73 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,21 (m, 2H)
461		[M+H] ⁺ 531,103	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,02 (d, J = 22,6 Гц, 3H), 6,87 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,53 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,29 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 2,81 (dd, J = 13,5, 8,7 Гц, 1H), 2,69 (dd, J = 13,5, 7,6 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,89 (q, J = 8,4, 7,4 Гц, 2H), 0,87 – 0,74 (m, 1H), 0,47 (dd, J = 9,6, 4,7 Гц, 2H)
462		[M+H] ⁺ 531,054	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 8,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 – 6,93 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,52 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,29 (dd, J = 8,8, 7,4 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,89 – 2,75 (m, 4H), 2,69 (dd, J = 13,5, 7,5 Гц, 1H), 1,95 – 1,76 (m, 2H), 0,87 – 0,72 (m, 1H), 0,54 – 0,39 (m, 2H), 0,29 – 0,13 (m, 2H)

463		<p>$[M+H]^+$ 517,905</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,76 (d, J = 25,7 Гц, 2H), 8,51 – 8,39 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,60 (dd, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 5,43 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,25 (dt, J = 8,9, 6,1 Гц, 2H), 4,04 (dd, J = 24,2, 10,7 Гц, 5H), 3,91 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,75 – 2,61 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,85 (q, J = 7,5 Гц, 1H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 1,62 (s, 1H), 0,70 (s, 1H), 0,58 (s, 1H), 0,39 (q, J = 8,3, 7,7 Гц, 2H), 0,19 (d, J = 14,9 Гц, 4H)</p>
464		<p>$[M+H]^+$ 485,220</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 8,35 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 24,5, 7,8 Гц, 2H), 6,93 – 6,73 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,20 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,98 (m, 6H)</p>
465		<p>$[M+H]^+$ 499,188</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,53 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,17 – 6,72 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 5,21 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,01 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,95 (ddd, J = 14,4, 10,3, 4,9 Гц, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,00 (dd, J = 19,7, 6,4 Гц, 5H).</p>
466		<p>$[M+H]^+$ 503,144</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,84 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 35,7 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 6,93 – 6,77 (m, 3H), 5,81 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 5,23 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,01 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,55 – 2,25 (m, 2H), 1,45 (m, 6H)</p>

467		<p>$[M+H]^+$ 517,093</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,42 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 16,4, 7,8 Гц, 3H), 6,86 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,80 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,02 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,78 – 2,64 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 – 2,21 (m, 2H), 1,45 (m, 6H)</p>
468		<p>$[M+H]^+$ 519,200</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 8,37 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 6,90 – 6,77 (m, 2H), 5,30 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,84 – 2,75 (m, 4H), 2,69 (dd, J = 13,4, 7,9 Гц, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,79 (dt, J = 14,1, 7,0 Гц, 1H), 1,65 (dq, J = 13,6, 6,6 Гц, 1H), 0,99 (m, 6H)</p>
469		<p>$[M+H]^+$ 533,066</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,60 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,89 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 10,3, 8,0 Гц, 4H), 6,88 – 6,69 (m, 3H), 5,27 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,50 (s, 4H), 2,76 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 2,68 (dd, J = 13,4, 8,0 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,96 (ddd, J = 14,1, 9,7, 4,9 Гц, 2H), 1,79 (ddd, J = 14,2, 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,66 (dd, J = 13,7, 6,9 Гц, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,98 (d, J = 6,5 Гц, 3H)</p>
470		<p>$[M+H]^+$ 537,043</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,63 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 2H), 5,81 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 5,34 – 5,27 (m, 1H), 4,45 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,69 (dd, J = 13,4, 7,7 Гц, 1H), 2,52 – 2,26 (m, 3H), 1,43 (m, 6H)</p>

471		$[M+H]^+$ 551,032	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 10,28 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 – 6,93 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,81 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 5,32 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,99 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,71 (dd, J = 13,5, 7,8 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,51 – 2,25 (m, 2H), 1,44 (m, 6H)
-----	---	----------------------	--

Пример 472



5

Стадия 1

Раствор метил-(S)-2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентаноата (1,10 г, 1,0 экв.), DABCO (англ. 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane – 1,4-диазабипцикло[2.2.2]октан) (1,07 г, 3,0 экв.) и 2-йод-5-(трифторметил)анилина (1,01 г, 1,1 экв.) в ДМФА (16 мл, 0,2M) продували в течение 20 мин азотом в сосуде Шленка емкостью 100 мл. Затем добавляли ацетат палладия(II) (72,0 мг, 0,10 экв.) и смесь нагревали при температуре 90°C в атмосфере азота в течение 30 ч. По завершении смесь разбавляли водой и

водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0–40% смесь этилацетат/циклогексан) и получали метил-(S)-2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(6-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)пропаноат (1,09 г, 70%). [M+1], 487,2.

Стадия 2

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, обрабатывали метил-(S)-2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(6-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)пропаноат (1,09 г, 1,0 экв.) 4M HCl в диоксане (11,2 мл, 20 экв. HCl). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. По завершении смесь концентрировали и получали гидрохлорид метил-(S)-2-амино-3-(6-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)пропаноата, который использовали без очистки на следующей стадии. [M+1], 287,1.

Стадия 3

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, смешивали гидрохлорид метил-(S)-2-амино-3-(6-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)пропаноата (722 мг, 1,0 экв.) с водным раствором формальдегида (183 мкл, 37 мас.%, 1,1 экв.) в MeOH (4,5 мл, 0,5M). Полученную смесь нагревали при температуре 65°C в течение 3 ч. По завершении реакции, о чем судили по данным ЖХ-МС, смесь концентрировали и получали неочищенное соединение – гидрохлорид метил-(S)-7-(трифторметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. [M+1], 299,1.

Стадия 4

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, суспендировали гидрохлорид (S)-7-(трифторметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (1,0 экв.) в ДХМ (5,6 мл, 0,4M). После этого добавляли триэтиламин (2,0 экв., 623 мкл), затем Вос-ангидрид (1,23 мл, 1,1 экв., 2M ДХМ). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем реакционную массу концентрировали, очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получали 2-(трет-бутил)-3-метил-(S)-7-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2,3-дикарбоксилат (681 мг, 76%). [M-1], 397,0.

Стадия 5

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, суспендировали при температуре -40°C 2-(трет-бутил)-3-метил-(S)-7-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-
 5 2H-пиридо[3,4-b]индол-2,3-дикарбоксилат (681,0 мг, 1,0 экв.) в смеси ТГФ, воды и уксусной кислоты (10 мл THF, 1 мл деионизированной воды, 685 мкл уксусной кислоты). К раствору порциями прибавляли N-бромсукцинимид (304 мг, 1,0 экв.). Через 2,5 ч смесь нагревали до температуры 0°C с помощью ледяной бани и добавляли еще одну порцию уксусной кислоты (685 мкл). Через 20 мин с помощью ЖХ-МС было
 10 зафиксировано полное расходование исходного вещества, после этого смесь медленно добавляли в 75 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0–100% смесь
 15 МТВЕ/циклогексан) и получали 1'-(трет-бутил)-5'-метил-(3R,5'S)-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1',5'-дикарбоксилат (591,7 мг, 84%, смесь диастереомеров 6:1) в виде бесцветного масла [M-1], 413,0.

Стадия 6

В колбе под давлением емкостью 25 мл, снабженной якорем магнитной
 20 мешалки, растворяли 1'-(трет-бутил)-5'-метил-(3R,5'S)-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1',5'-дикарбоксилат (591,7 мг, 1,0 экв.), полученный на Стадии 5, в 7M NH_3 в MeOH (6,1 мл, 30 экв. NH_3). Полученную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 48 ч. По истечении этого времени реакцию смесь концентрировали, неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-
 25 ВЭЖХ (MeCN/вода, 0,1% TFA) и получали трет-бутил-(3R,5'S)-5'-карбамоил-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (311,0 мг, 55%) в виде единственного диастереомера. [M+Na], 422,1.

Стадия 7

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной
 30 для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, обрабатывали трет-бутил-(3R,5'S)-5'-карбамоил-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (311,0 мг, 1,0 экв.) 4M HCl в диоксане (3,9 мл, 20 экв. HCl). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали и получали гидрохлорид (3R,5'S)-2-оксо-6-

(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета (261,0 мг). [M+1], 300,1.

Стадия 8

5 Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, смешивали гидрохлорид (3R,5'S)-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамида (261,0 мг, 1,0 экв.) с (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d3)амино)-4-фтор-4-метилвалериановой кислотой (91,0 мг, 1,15 экв.) и NATU (130,0 мг, 1,15 экв.) в ДМФА (2,0 мл, 0,15M). После этого добавляли DIPEA (156 мкл, 3,0 экв.) и полученную смесь 10 перемешивали в течение 14 ч. Затем неочищенную реакционную смесь фильтровали, очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (MeCN/вода, 0,1% TFA) и получали трет-бутил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)(метил-d3)карбамат в виде твердого вещества белого цвета (106,6 мг, 65%). [M-1], 546,3.

Стадия 9

15 Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, обрабатывали при комнатной температуре трет-бутил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)(метил-d3)карбамат (107 мг, 1,0 экв.) 4M HCl в диоксане (973 мкл, 20 экв. HCl). 20 Через 1 ч смесь концентрировали и получали гидрохлорид (3R,5'S)-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-((метил-d3)амино)пентаноил)-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамида, который использовали на следующей стадии без очистки. [M+1], 448,2.

Стадия 10

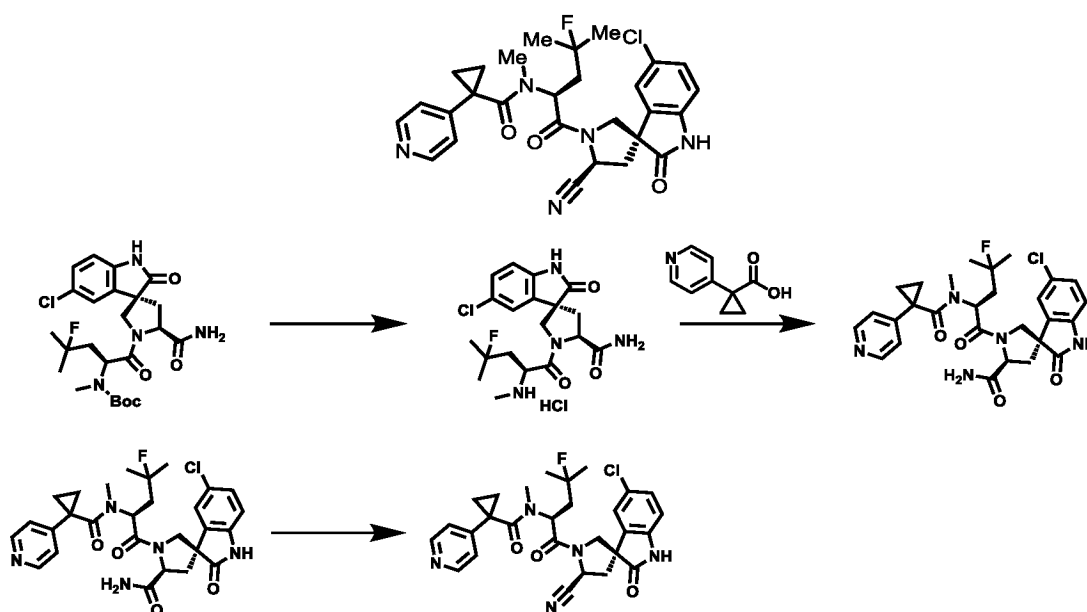
25 Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, смешивали гидрохлорид (3R,5'S)-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-((метил-d3)амино)пентаноил)-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамида (1,0 экв.), 30 полученный на Стадии 9, с 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислотой (44,1 мг, 1,15 экв.) и NATU (85,0 мг, 1,15 экв.) в ДМФА (1,3 мл, 0,15M). После этого добавляли DIPEA (102 мкл, 3,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали, очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (MeCN, вода, 0,1% TFA) и получали (3R,5'S)-1'-((S)-2-(4,6-дифтор-N-(метил-d3)-1H-индол-2-карбоксамидо)-4-фтор-4-метилпентаноил)-2-оксо-6-

(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (88,3 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета. [M-1], 625,1.

Стадия 11

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, растворяли при температуре 0°C (3R,5'S)-1'-((S)-2-(4,6-дифтор-N-(метил-d3)-1H-индол-2-карбоксамидо)-4-фтор-4-метилпентаноил)-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (88,3 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (2,8 мл, 0,05M). В раствор добавляли триэтиламин (1,27 мл, 9,0 экв.), затем трифторуксусный ангидрид (634 мкл, 4,5 экв.). Полученную смесь перемешивали 1,5 ч при комнатной температуре. По завершении добавляли гидроксид аммония (250 мкл, 30 мас.%) и смесь кратковременно встряхивали. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и ДХМ (5,0 мл) и пропускали через разделитель фракций. После концентрирования неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (MeCN, вода, 0,1% TFA) и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксо-6-(трифторметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-(метил-d3)-1H-индол-2-карбоксамид (1,7 мг, 2%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,76 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,19 – 6,99 (m, 5H), 6,74 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,83 (dd, J = 7,6, 5,5 Гц, 1H), 5,28 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 2,48 – 2,29 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,40 (d, J = 6,5 Гц, 3H). [M-1], 607,4.

Пример 473



Стадия 1

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, обрабатывали трет-бутил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (318,0 мг, 1,0 экв.) 4M HCl в диоксане (3,1 мл, 20 экв. HCl). Полученную смесь перемешивали 1,5 ч при комнатной температуре. После полного расходования исходного вещества, по данным ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали и получали гидрохлорид (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-(метиламино)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (278 мг) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на Стадии 2 без очистки. [M+1], 411,2.

Стадия 2

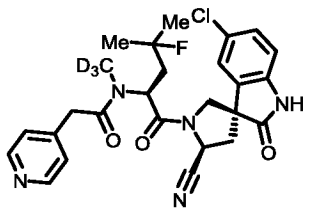
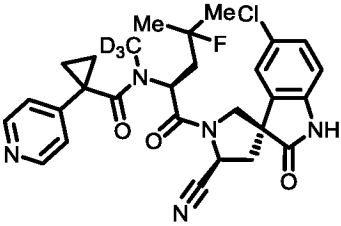
Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, смешивали гидрохлорид (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-(метиламино)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (50,0 мг, 1,0 экв.) с 1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоновой кислотой (18,2 мг, 1,0 экв.) и N-метилморфолином (40 мкл, 3,2 экв.) в смеси ДХМ/ДМФА (5:1 ДХМ/ДМФА, 0,15M, 620 мкл ДХМ/120 мкл ДМФА) при температуре 0°C. После этого добавляли HATU (42,5 мг, 1,0 экв.) и реакционную массу перемешивали в течение 14 ч. По завершении добавляли 100 мкл муравьиной кислоты и смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (MeCN/вода/0,1% TFA) и получали (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-(N-метил-1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (36,2 мг, 58%). [M+1], 556,4.

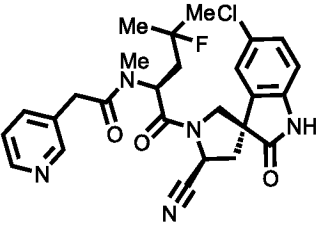
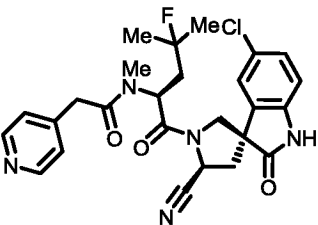
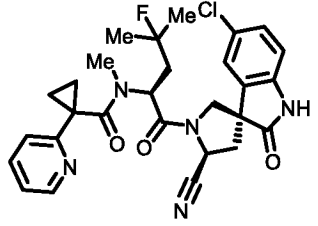
Стадия 3

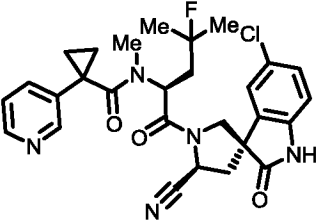
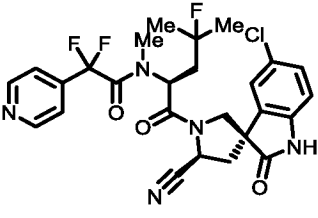
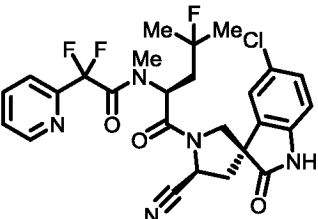
Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, растворяли (3R,5'S)-5-хлор-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-(N-метил-1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (36,2 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (870 мкл, 0,075M) и добавляли реагент Бургесса (46,5 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали 14 ч при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната (3 мл) и ДХМ (5 мл) и пропускали через разделитель фракций. После концентрирования остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5-хлор-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-N-метил-1-(пиридин-4-

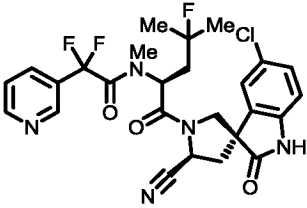
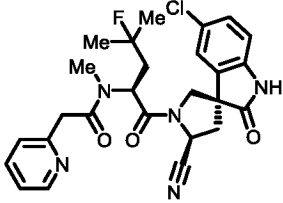
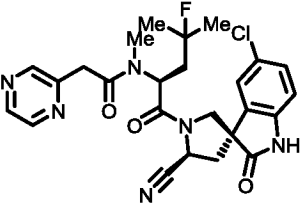
ил)циклопропан-1-карбоксамид (11,1 мг, 32%) в виде твердого вещества белого цвета.
 ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,70 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,61 (dd, $J = 7,4, 5,6$ Гц, 1H), 5,26 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 1H), 2,44 – 2,19 (m, 2H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 7,8$ Гц, 3H), 1,41 (d, $J = 7,7$ Гц, 3H), 1,39 – 1,24 (m, 2H). [M+1], 538,2.

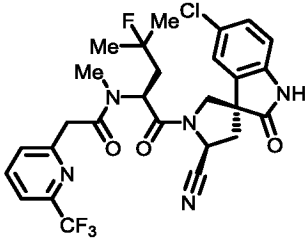
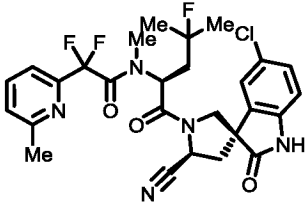
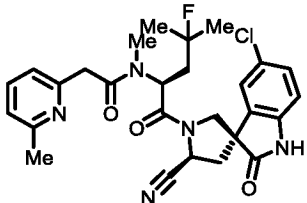
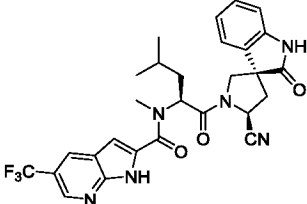
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
474		[M+1] 515,2	^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,82 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,69 (dd, $J = 7,4, 5,8$ Гц, 1H), 5,31 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,32 – 4,28 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 2,86 – 2,68 (m, 2H), 2,39 – 2,17 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 11,0$ Гц, 3H), 1,36 (d, $J = 11,1$ Гц, 3H)
475		[M+1] 541,4	^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,84 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,79 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,61 (dd, $J = 7,7, 5,5$ Гц, 1H), 5,26 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,86 – 2,67 (m, 2H), 2,43 – 2,21 (m, 2H), 1,83 – 1,68 (m, 2H), 1,55 – 1,39 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 9,0$ Гц, 3H), 1,42 (d, $J = 8,8$ Гц, 3H)

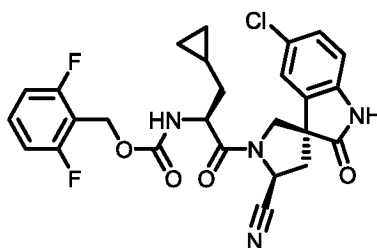
476		<p>^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 9,90 (s, 1H), 8,39 (dd, $J = 4,7, 1,8$ Гц, 1H), 8,12 – 8,11 (m, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,23 (dt, $J = 7,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,18 (ddd, $J = 7,8, 4,7, 0,9$ Гц, 1H), 7,07 – 7,05 (m, 2H), 5,71 (dd, $J = 7,4, 5,8$ Гц, 1H), 5,32 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,32 (dd, $J = 10,9, 1,4$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,73 – 3,69 (m, 1H), 3,37 (d, $J = 16,7$ Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,37 – 2,13 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 10,7$ Гц, 3H), 1,34 (d, $J = 11,0$ Гц, 3H)</p>
477		<p>^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 8,40 – 8,37 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,89 – 6,86 (m, 2H), 5,70 (dd, $J = 7,4, 5,8$ Гц, 1H), 5,31 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,33 – 4,28 (m, 1H), 3,89 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 3,42 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 9,5$ Гц, 3H), 1,34 (d, $J = 9,7$ Гц, 3H)</p>
478		<p>^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 9,86 (s, 1H), 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,67 (td, $J = 7,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 5,25 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,86 – 2,67 (m, 2H), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,61 – 1,56 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,22 – 1,16 (m, 1H), 0,97 – 0,92 (m, 1H)</p>

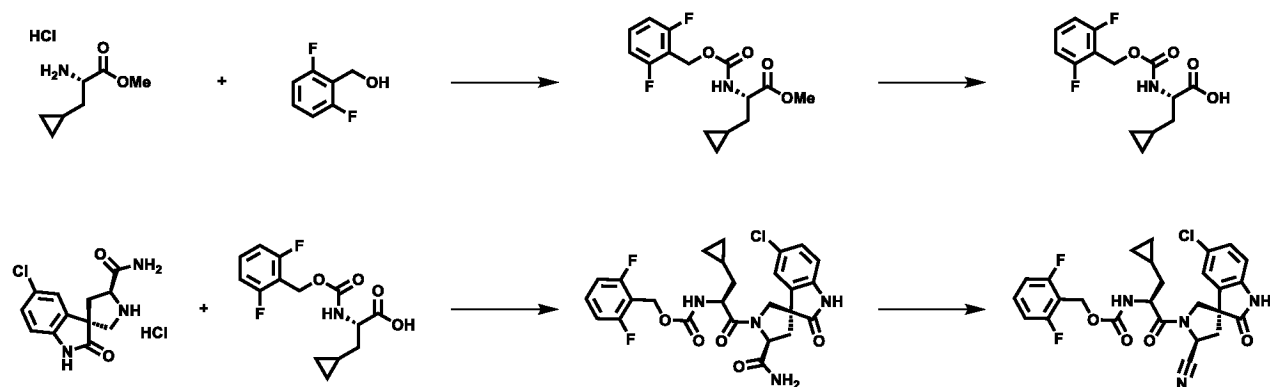
479		<p>[M+1] 538,4</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 9,85 (s, 1H), 8,44 – 8,43 (m, 2H), 7,57 – 7,54 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 5,58 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,84 – 2,66 (m, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 1,16 – 2,04 (m, 1H), 1,48 – 1,31 (m, 2H), 1,41 (d, J = 11,3 Гц, 3H), 1,36 (d, J = 11,2 Гц, 3H), 1,00 – 0,94 (m, 2H)</p>
480		<p>[M+1] 548,3</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 9,84 (s, 1H), 8,72 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,16 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,57 (dd, J = 7,4, 5,8 Гц, 1H), 5,28 (dd, J = 8,6, 7,7 Гц, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 2H), 3,17 (t, J = 2,3 Гц, 4H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,72 – 2,67 (m, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)</p>
481		<p>[M+1] 548,4</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 9,81 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,04 (td, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,22 (dd, J = 8,7, 7,0 Гц, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 2H), 2,96 (t, J = 1,8 Гц, 3H), 2,89 – 2,81 (m, 1H), 2,72 – 2,67 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,44 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1,39 (d, J = 2,4 Гц, 3H)</p>

482		<p>[M+1] 548,2</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 9,84 (s, 1H), 8,74 – 8,73 (m, 1H), 8,61 – 8,59 (m, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 7,2, 6,0 Гц, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 8,7, 7,6 Гц, 1H), 4,10 – 4,02 (m, 2H), 3,20 (t, <i>J</i> = 2,3 Гц, 3H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,70 (dd, <i>J</i> = 13,4, 7,6 Гц, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)</p>
483		<p>[M+1] 512,4</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 8,58 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 7,96 (td, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 5,26 (dd, <i>J</i> = 8,8, 7,1 Гц, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,87 – 2,66 (m, 2H), 2,44 – 2,12 (m, 2H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H)</p>
484		<p>[M+1] 513,2</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆): δ 8,42 – 8,40 (m, 2H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,10 – 7,08 (m, 2H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 7,3, 5,9 Гц, 1H), 5,31 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 1H), 3,89 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,90 – 2,66 (m, 2H), 2,41 – 2,13 (m, 2H), 1,39 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 3H), 1,34 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 3H)</p>

485		[M+1] 580,2	
486		[M+1] 562,3	
487		[M+1] 526,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,79 (s, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 2H), 5,66 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 5,25 (dd, <i>J</i> = 8,9, 6,9 Гц, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,93 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> = 16,2 Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,85 (dd, <i>J</i> = 13,5, 8,9 Гц, 1H), 2,69 (dd, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,39 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 3H), 1,34 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 3H)
488		10,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 11,83 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 2H), 6,74 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 9,6, 5,4 Гц, 1H), 5,23 (t, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,67 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 2,01 (dt, <i>J</i> = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 1,85 (ddd, <i>J</i> = 14,3, 9,0, 5,6 Гц, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,03 (dd, <i>J</i> = 14,6, 6,5 Гц,

			7H)
489		4,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,67 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 2H), 6,95 – 6,80 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,19 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,66 (dd, J = 13,3, 8,8 Гц, 1H), 1,85 – 1,49 (m, 3H), 0,94 (dd, J = 17,5, 6,6 Гц, 6H)
490		4,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,57 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10 – 6,88 (m, 3H), 6,81 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 5,62 (dd, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,70 (кв.д, J = 13,2, 8,3 Гц, 2H), 1,98 (ddd, J = 14,5, 9,6, 5,0 Гц, 1H), 1,82 (ddd, J = 14,2, 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,69 (тт, J = 14,0, 6,7 Гц, 1H), 1,00 (dd, J = 19,1, 6,6 Гц, 6H)
491		[M-H] ⁻ 527,171	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,65 (s, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,53 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,12 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,80 (dt, J = 14,1, 7,0 Гц, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,06 – 0,92 (m, 6H)

Пример 492



Стадия 1:

Во флаконе емкостью 40 мл, снабженном предохранительным клапаном и
 5 якорем магнитной мешалки, растворяли (2,6-дифторфенил)метанол (802,0 мг, 1,0 экв.)
 в ДМФА (7,4 мл, 0,75М). После этого раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли
 CDI (903,0 мг, 1,0 экв.). Затем полученную смесь нагревали до комнатной
 температуры. После перемешивания в течение 20 мин добавляли гидрохлорид метил-
 10 наагревали при температуре 55°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной
 температуры реакционную массу разбавляли солевым раствором и водную фазу
 экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над
 сульфатом магния. После концентрирования неочищенный остаток очищали
 15 колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0–40% смесь
 этилацетат/циклогексан) и получали метил-(S)-3-циклопропил-2-(((2,6-
 дифторбензил)окси)карбонил)амино)пропаноат (1,23 г, 71%). [M+1], 314,2.

Стадия 2

В круглодонной колбе емкостью 50 мл, снабженной якорем магнитной мешалки,
 растворяли при температуре 0°C (S)-3-циклопропил-2-(((2,6-
 20 дифторбензил)окси)карбонил)амино)пропаноат (1,23 г, 1,0 экв.) в смеси MeOH и воды
 (1:1, 0,26М, 7,6 мл MeOH, 7,6 мл вода). После этого добавляли LiOH (235,0 мг, 2,5
 экв.). Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной
 температуры и перемешивали в течение 14 ч. Смесь концентрировали для удаления
 MeOH и подкисляли 6М HCl. Водную фазу экстрагировали ДХМ, объединенные
 25 органические слои сушили над сульфатом магния. После концентрирования
 неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле
 (градиентное элюирование, 0–70% смесь этилацетат/циклогексан) и получали (S)-3-
 циклопропил-2-(((2,6-дифторбензил)окси)карбонил)амино)пропионовую кислоту (431,0
 мг, 37%). [M+1], 300,2.

Стадия 3

Во флаконе емкостью 40 мл, снабженном предохранительным клапаном и якорем магнитной мешалки, смешивали гидрохлорид (3R,5'S)-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (100,0 мг, 1,0 экв.) с (S)-3-циклопропил-2-(((2,6-дифторбензил)окси)карбонил)аминопропионой кислотой (114,0 мг, 1,15 экв.) в ДМФА (2,2 мл, 0,15M). После этого добавляли HATU (145,0 мг, 1,15 экв.) и затем сразу же добавляли DIPEA (173 мкл, 3,0 экв.). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. По завершении реакцию массу разбавляли ДХМ, промывали 1,2M HCl и соевым раствором и пропускали через разделитель фракций. После концентрирования получали неочищенное соединение – 2,6-дифторбензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)карбамат, которое использовали на следующей стадии без очистки. [M+1], 547,2.

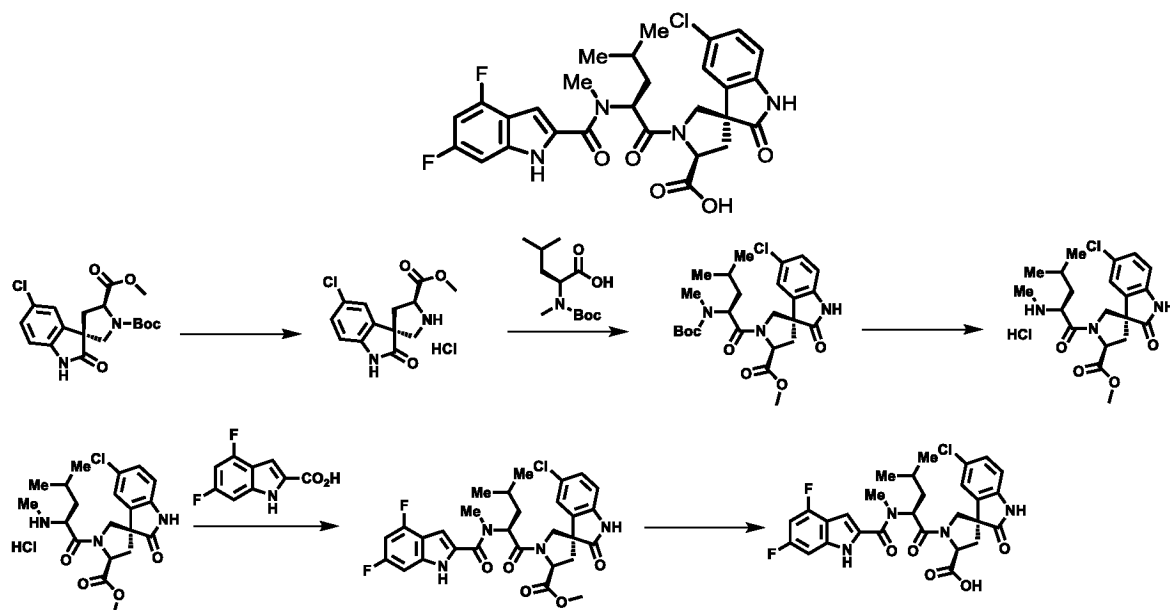
Стадия 4

Во флаконе емкостью 40 мл, снабженном предохранительным клапаном и якорем магнитной мешалки, растворяли при температуре 0°C неочищенный 2,6-дифторбензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)карбамат, полученный на Стадии 3, в ДХМ (4,7 мл, 0,075M). В полученный раствор добавляли триэтиламин (346 мкл, 7,0 экв.), затем трифторуксусный ангидрид (200 мкл, 4,0 экв.). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и 2,0 мл гидроксида аммония (30 мас.%). Смесь дополнительно разбавляли ДХМ (5 мл) и пропускали через разделитель фракций. После концентрирования неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (MeCN/вода/0,1% TFA) и получали 2,6-дифторбензил-((S)-1-((3R,5'S)-5-хлор-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (7,9 мг, 4,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,10 – 7,01 (m, 3H), 6,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 3H), 6,73 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,26 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,51 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 13,3, 7,8 Гц, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 0,92 – 0,82 (m, 1H), 0,54 – 0,46 (m, 2H), 0,27 – 0,14 (m, 2H). [M-1], 527,0.

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
493		[M-1] 527,0	
494		[M-1] 539,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 5,24 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 2H), 4,00 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,83 – 2,62 (m, 2H), 1,79 (dd, J = 14,5, 4,3 Гц, 1H), 1,67 (dd, J = 14,5, 8,4 Гц, 1H), 1,43 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,96 (s, 9H)
495		[M-1] 539,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,81 (s, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,74 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 5,16 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,48 (td, J = 8,5, 4,0 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (m, 2H), 1,82 – 1,65 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,03 (s, 9H)
496		[M-1] 553,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,79 (s, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 3H), 6,64 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,17 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 4,40 – 4,34 (m, 1H), 4,24 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 0,99 (s, 9H)

Пример 497



Стадия 1

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном мембраной для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, обрабатывали 1'-(трет-бутил)-5'-метил-(3R,5'S)-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1',5'-дикарбоксилат (209,0 мг, 1,0 экв.) 4M HCl в диоксане (2,7 мл, 20 экв. HCl). Смесь перемешивали в течение 2 ч, концентрировали и получали гидрохлорид метил-(3R,5'S)-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксилата (174,0 мг), который использовали на следующей стадии без очистки. [M+1], 281,1.

Стадия 2

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном стеклянной трубкой для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, смешивали гидрохлорид метил-(3R,5'S)-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксилата (174,0 мг, 1,0 экв.) с N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцином (135,0 мг, 1,0 экв.) в ДХМ и ДМФА (5:1 ДХМ/ДМФА, 0,25M, 1,8 мл ДХМ, 370 мкл ДМФА). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли N-метилморфолин (181 мкл, 3,0 экв.), затем NATU (209,0 мг, 1,0 экв.). Полученную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (5 мл) и ДХМ (5 мл), органическую фракцию пропускали через разделитель фракций. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0–55% смесь этилацетат/циклогексан) и получали метил-(3R,5'S)-1'-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксилат (246,6 мг, 88%). [M+1], 508,4.

Стадия 3

Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном стеклянной трубкой для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, обрабатывали (3R,5'S)-1'-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксилат (246,6 мг, 1,0 экв.) 4M HCl в диоксане (2,43 мл, 20 экв. HCl). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, концентрировали и получали гидрохлорид метил-(3R,5'S)-5-хлор-1'-(метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали без очистки на следующей стадии. [M+1], 408,2.

Стадия 4

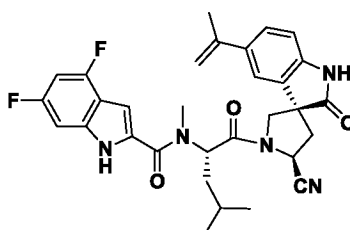
Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном стеклянной трубкой для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, смешивали гидрохлорид метил-(3R,5'S)-5-хлор-1'-(метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксилата (1,0 экв.), полученный на Стадии 3, с 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислотой (96,0 мг, 1,0 экв.) в ДХМ и ДМФА (5:1 ДХМ/ДМФА, 0,2M, 2,02 мл ДХМ, 410 мкл ДМФА). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли N-метилморфолин (160 мкл, 3,0 экв.), затем NATU (185,0 мг, 1,0 экв.). Реакционную массу оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. По завершении смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и солевым раствором (5 мл) и пропускали через разделитель фракций. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получали метил-(3R,5'S)-5-хлор-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксилат (224,4 мг, 79%). [M-1], 585,1.

Стадия 5

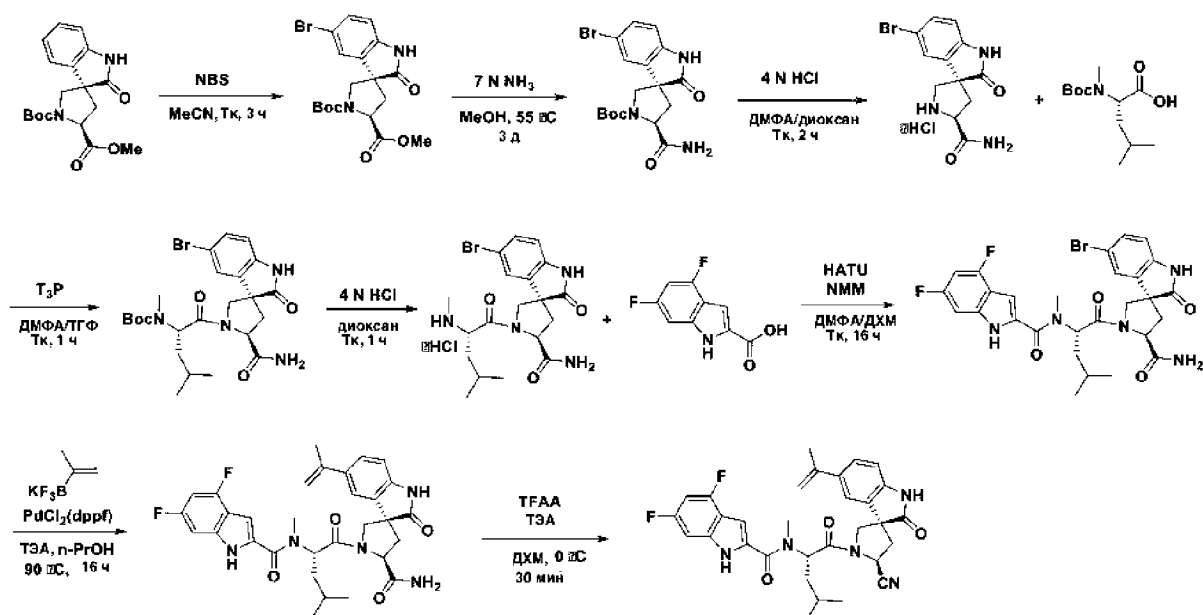
Во флаконе емкостью 40 мл с навинчиваемой крышкой, снабженном стеклянной трубкой для стравливания давления и якорем магнитной мешалки, растворяли метил-(3R,5'S)-5-хлор-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксилат (224,4 мг, 1,0 экв.) в 1,2-DCE (3,82 мл, 0,1M). После этого добавляли гидроксид триметилолова (207,0 мг, 3,0 экв.) и смесь нагревали при температуре 75°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл), дважды промывали 1,2M HCl (5 мл) и однократно солевым раствором. Органический слой пропускали через разделитель фракций. После концентрирования неочищенный

остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и получали (3R,5'S)-5-хлор-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбовую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (1,44 мг, 0,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,71 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,74 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,59 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,94 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,63 – 2,46 (m, 2H), 1,81 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Гц, 3H). [M-1], 570,9.

Пример 498



10



Стадия 1

Прозрачный бесцветный раствор 1'-(трет-бутил)-5'-метил-(3R,5'S)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1',5'-дикарбоксилата (3,94 г, 11,4 ммоль, диастереомерное соотношение 10:1) в ацетонитриле (40 мл) обрабатывали при комнатной температуре NBS (2,23 г, 12,5 ммоль) в три приема. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. В результате она приобретала вид раствора светло-желтого цвета. Анализ методом ЖХ-МС показал отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили водным раствором Na₂S₂O₃. Смесь

20

перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Мутную смесь дополнительно разбавляли EtOAc (80 мл). Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и получали неочищенный продукт в виде
 5 твердого вещества грязно-белого цвета. Неочищенное соединение растворяли в ДХМ (10 мл) и фильтровали через слой силикагеля 80 г (промывали МТВЕ) и получали требуемый продукт (диастереомерное соотношение 10:1) в виде твердого вещества белого цвета. Продукт обрабатывали смесью МТВЕ/гексан (2:1) (30 мл). Смесью подвергали воздействию ультразвука в течение 10 мин, в результате происходило
 10 образование мутной суспензии, которую фильтровали, промывали смесью МТВЕ/гексан (2:1) и получали 1'-(трет-бутил)-5'-метил-(3R,5'S)-5-бром-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1',5'-дикарбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (4,23 г, 10,0 ммоль, диастереомерное соотношение >100:1, 87% выход). ЖХ-МС, ES⁻: 422,74, 424,64 [M-H]⁻.

15 Стадия 2

1'-(трет-Бутил)-5'-метил-(3R,5'S)-5-бром-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1',5'-дикарбоксилат (5,3 г, 12,46 ммоль) обрабатывали 7N раствором аммиака в MeOH (40 мл, 280 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 50°C и перемешивали в течение выходных. Смесью концентрировали в вакууме и получали
 20 трет-бутил-(3R,5'S)-5-бром-5'-карбамоил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (5,11 г, 12,5 ммоль, выход 100%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 408,10, 410,07 [M-H]⁻.

Стадия 3

Раствор трет-бутил-(3R,5'S)-5-бром-5'-карбамоил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-
 25 пирролидин]-1'-карбоксилата (2,39 г, 5,83 ммоль) в ДМФА (4,8 мл) по каплям обрабатывали при температуре 0°C 4M HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Полученный раствор добавляли в ДХМ (100 мл) для осаждения продукта. Суспензию фильтровали, твердое вещество сушили в вакууме и получали
 30 гидрохлорид (3R,5'S)-5-бром-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (1,895 г, 5,47 ммоль, выход 94%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 265,14, 267,16 [M+H]⁺.

Стадия 4

Суспензию гидрохлорида (3R,5'S)-5-бром-2-оксоспиро[индолин-3,3'-
 35 пирролидин]-5'-карбоксамид (2,06 г, 5,94 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-

L-лейцина (1,531 г, 6,24 ммоль) в ТГФ (20,00 мл) и ДМФА (2,0 мл) обрабатывали при температуре 0°C N-метилморфолином (1,960 мл, 17,83 ммоль) и T₃P, 50% в ДМФА (3,82 мл, 6,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1М HCl, водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-((S)-1-((3R,5'S)-5-бром-5'-карбамоил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (2,867 г, 5,33 ммоль, выход 90%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 535,23, 537,27 [M-H].

Стадия 5

трет-Бутил-((S)-1-((3R,5'S)-5-бром-5'-карбамоил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (2,867 г, 5,33 ммоль) обрабатывали при комнатной температуре HCl, 4M в диоксане (13,34 мл, 53,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь упаривали, сушили в вакууме и получали гидрохлорид (3R,5'S)-5-бром-1'-(метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (2,44 г, 5,15 ммоль, выход 97%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 437,31, 439,27 [M+H]⁺.

Стадия 6

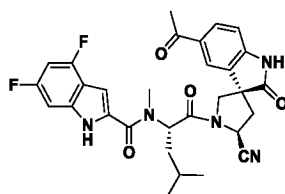
Раствор гидрохлорида (3R,5'S)-5-бром-1'-(метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (2,44 г, 5,15 ммоль) и 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (1,117 г, 5,66 ммоль) в ДМФА (25,7 мл) обрабатывали при комнатной температуре NATU (2,350 г, 6,18 ммоль) и DIPEA (2,70 мл, 15,45 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с силикагелем (40 г), элюировали смесью ацетон/гексан от 0% до 75% и получали (3R,5'S)-5-бром-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (2,7 г, 4,38 ммоль, выход 85%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 614,39, 616,31 [M-H].

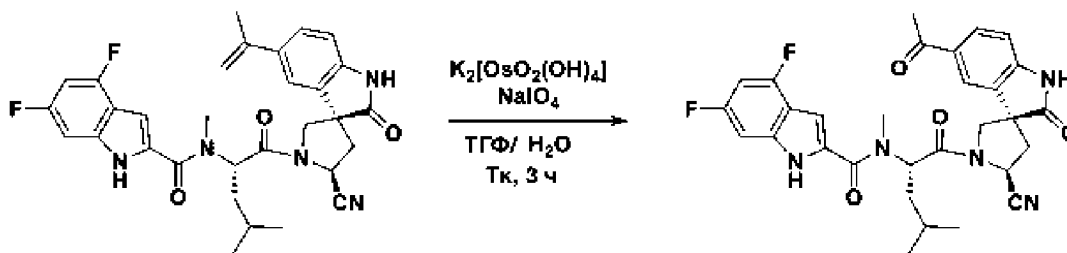
Стадия 7

Раствор (3R,5'S)-5-бром-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (41 мг, 0,067 ммоль) в n-PrOH (0,5 мл) обрабатывали в атмосфере N₂ трифтор(проп-1-ен-2-ил)-14-бораном, калиевой солью (16 мг, 0,108 ммоль), ТЭА (30 мкл, 0,215 ммоль) и PdCl₂(dppf) (6 мг, 8,20 мкмоль). Смесь барботировали N₂ в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали до температуры 90°C и перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью ацетон/циклогексан и получали (3R,5'S)-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (19 мг, 0,033 ммоль, выход 49,5%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 576,57 [M-H]⁻.

Стадия 8: Раствор (3R,5'S)-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (19 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) обрабатывали по каплям при температуре 0°C ТЭА (30 мкл, 0,215 ммоль) и TFAA (15 мкл, 0,106 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин, затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном более 3 раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (13 мг, 0,023 ммоль, выход 70,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 558,36 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 9,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,91 – 6,73 (m, 3H), 6,63 (td, J = 10,0, 1,9 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 5,09 (dd, J = 17,1, 8,6 Гц, 2H), 4,91 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 13,2, 8,9 Гц, 1H), 2,66 – 2,50 (m, 1H), 1,98 – 1,75 (m, 5H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,96 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 499



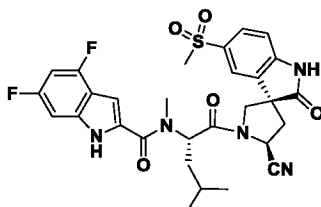


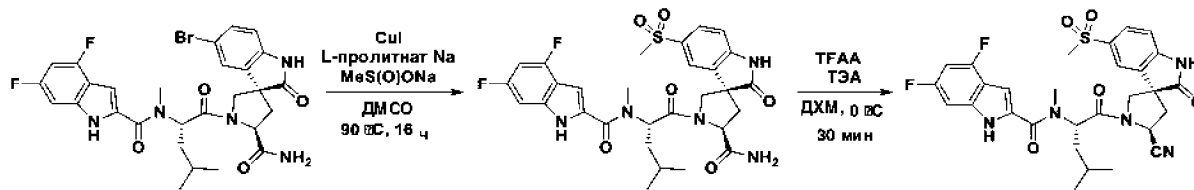
Стадия 1

Раствор N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксиамида (8 мг, 0,014 ммоль) в ТГФ (0,2 мл) и воде (0,1 мл) обрабатывали дигидратом осмата калия (3,4 мг, 9,23 мкмоль) и дигидратом осмата калия (3,4 мг, 9,23 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия. Смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Водный слой экстрагировали дихлорметаном более 3 раз.

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-ацетил-5'-циано-2-оксо-спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксиамид (6 мг, 10,68 мкмоль, выход 74,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 560,37 [M-H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 9,73 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 2H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 6,62 (td, J = 10,0, 2,0 Гц, 1H), 5,24 (dd, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 5,12 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 13,4, 8,3 Гц, 1H), 2,54 (dd, J = 13,5, 8,3 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,98 – 1,79 (m, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,86 (d, J = 14,2 Гц, 1H).

Пример 500



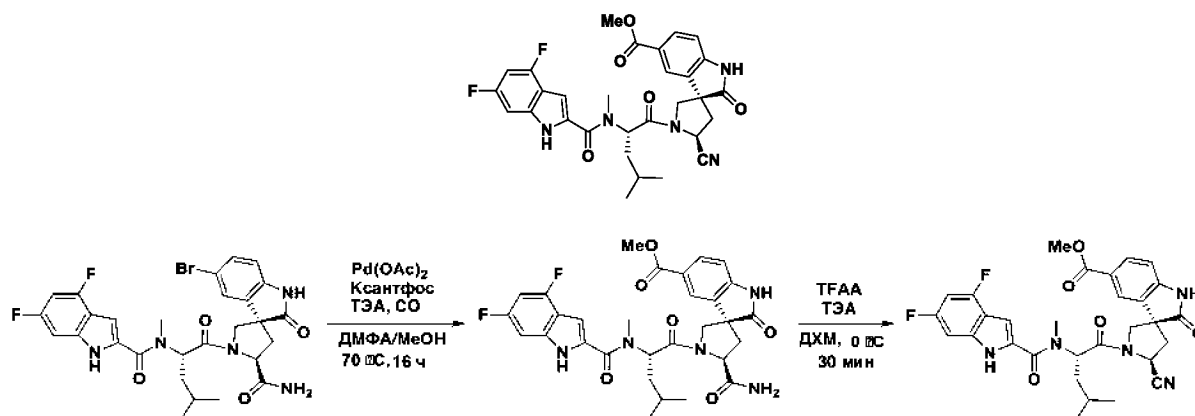


Стадия 1

Раствор (3R,5'S)-5-бром-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (43 мг, 0,070 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) обрабатывали в атмосфере N₂ йодидом меди(I) (3 мг, 0,016 ммоль), L-пролином натрия (6 мг, 0,044 ммоль) и метансульфинатом натрия (13 мг, 0,127 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до температуры 90°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь концентрировали на испарителе V10. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью ацетон/циклогексан и получали (3R,5'S)-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-5-(метилсульфону)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (16 мг, 0,026 ммоль, выход 37,3%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 614,24 [M-H]⁻.

Стадия 2

Раствор (3R,5'S)-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-5-(метилсульфону)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (15 мг, 0,024 ммоль) в ДХМ (0,04 мл) обрабатывали по каплям при температуре 0°C ТЭА (30 мкл, 0,215 ммоль) и TFAA (11 мкл, 0,078 ммоль). Реакционную массу перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном более 3 раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-5-(метилсульфону)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (12 мг, 0,020 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 596,31 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄): δ 7,80 (dd, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,65 (td, J = 10,2, 2,0 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 8,9, 6,3 Гц, 1H), 5,26 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 1,92 (ddd, J = 14,4, 8,9, 5,6 Гц, 1H), 1,82 (ddd, J = 14,2, 8,1, 6,2 Гц, 1H), 1,65 (ddd, J = 12,2, 7,9, 6,1 Гц, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,93 – 0,85 (m, 1H).

Пример 501**Стадия 1**

5 Раствор (3R,5'S)-5-бром-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (137 мг, 0,222 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) обрабатывали TЭA (100 мкл, 0,717 ммоль), ксантфосом (20 мг, 0,035 ммоль) и ацетатом палладия(II) (6,8 мг, 0,030 ммоль) в атмосфере монооксида углерода (6,22 мг, 0,222 ммоль) (1 атм). Смесь барботировали

10 монооксидом углерода (6,22 мг, 0,222 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью ацетон/циклогексан и получали метил-

15 оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5-карбоксилат (85 мг, 0,143 ммоль, выход 64,2%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 594,26 [M-H]⁻.

Стадия 2

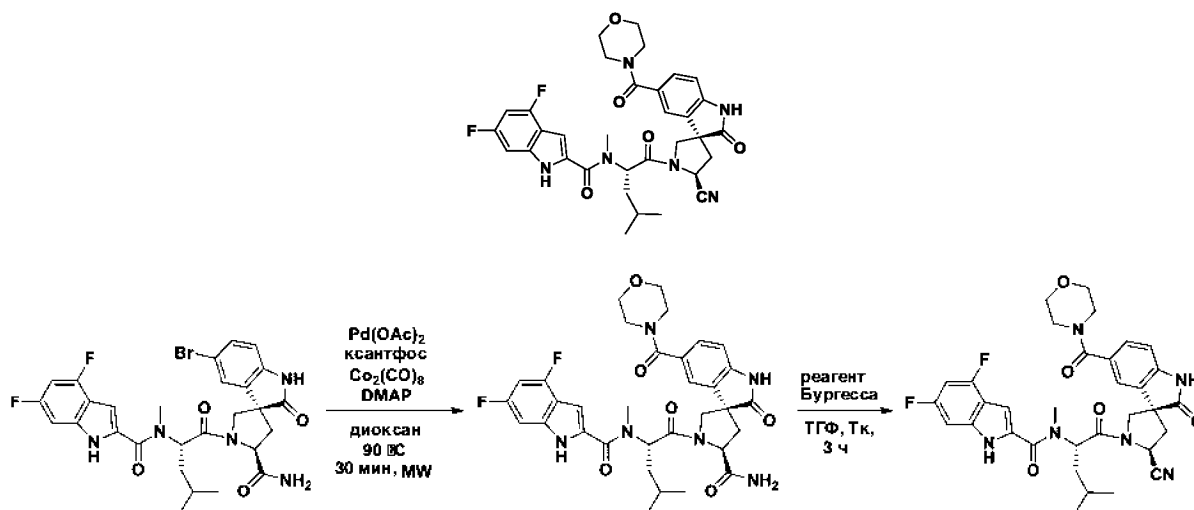
20 Раствор метил-(3R,5'S)-5'-карбамоил-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5-карбоксилата (8 мг, 0,013 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) обрабатывали по каплям при температуре 0°C TЭA (20 мкл, 0,143 ммоль) и TFAA (7 мкл, 0,050 ммоль). Реакционную массу перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин, затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном более 3 раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в

25 вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали метил-(3R,5'S)-5'-циано-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-

пирролидин]-5-карбоксилат (7 мг, 0,012 ммоль, выход 90%) в виде твердого вещества

белого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 576,34 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*): δ 9,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,89 – 6,82 (m, 2H), 6,63 (td, *J* = 10,0, 2,0 Гц, 1H), 5,25 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Гц, 1H), 5,10 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,78 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,99 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,90 (dd, *J* = 13,4, 8,5 Гц, 1H), 2,55 (ddd, *J* = 13,5, 8,4, 1,2 Гц, 1H), 1,93 (ddd, *J* = 14,3, 8,4, 6,1 Гц, 1H), 1,84 (dt, *J* = 14,2, 7,3 Гц, 1H), 1,64 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Гц, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,90 – 0,79 (m, 1H).

Пример 502



10

Стадия 1

Раствор (3*R*,5'*S*)-5-бром-1'-(*N*-(4,6-дифтор-1*H*-индол-2-карбонил)-*N*-метил-*L*-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамида (21 мг, 0,034 ммоль) в 1,4-диоксане (0,4 мл) обрабатывали в атмосфере N₂ Pd(OAc)₂ (3 мг, 0,013 ммоль), ксантфосом (8 мг, 0,014 ммоль), Co₂(CO)₈ (8 мг, 0,023 ммоль), DMAP (9 мг, 0,074 ммоль) и морфолином (10 мкл, 0,115 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 3 мин. Затем реакционную смесь нагревали до температуры 90°C и перемешивали в течение 30 мин в условиях микроволнового излучения. После реакции смесь превращалась в суспензию черного цвета. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ацетоном более 3 раз. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью ацетон/циклогексан и получали (3*R*,5'*S*)-1'-(*N*-(4,6-дифтор-1*H*-индол-2-карбонил)-*N*-метил-*L*-лейцил)-5-(морфолин-4-карбонил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (15 мг, 0,023 ммоль, выход 67,7%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 649,43 [M-H]⁻.

15

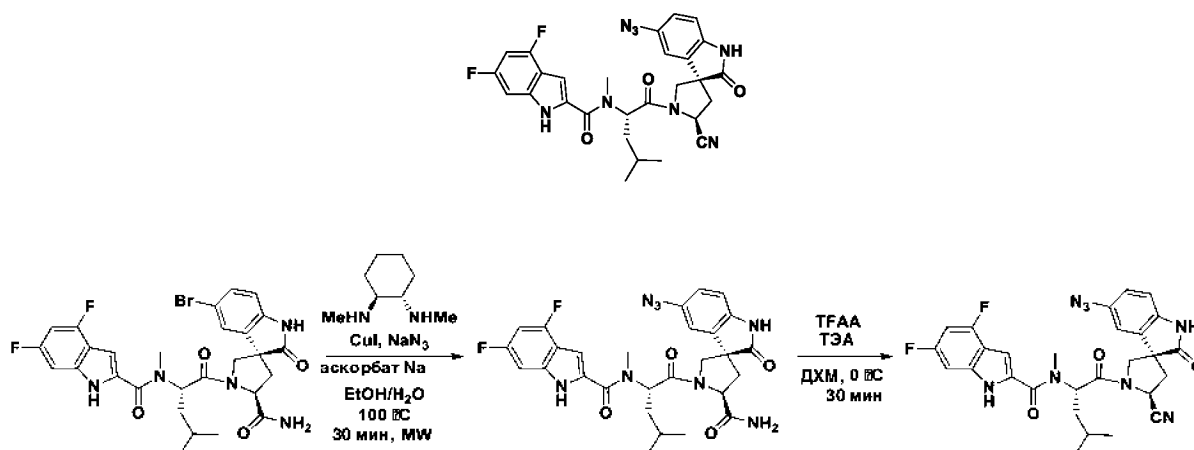
20

25

Стадия 2

Раствор (3R,5'S)-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-5-(морфолин-4-карбонил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (5 мг, 7,68 мкмоль) в ТГФ (0,3 мл) обрабатывали реагентом Бургесса (11 мг, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После этого смесь наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-5-(морфолин-4-карбонил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (4 мг, 6,32 мкмоль, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 631,26 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 11,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,25 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 9,8, 2,3 Гц, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (td, J = 10,0, 2,0 Гц, 1H), 5,05 – 4,88 (m, 2H), 4,82 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 3,89 – 3,64 (m, 5H), 3,58 (s, 3H), 3,54 – 3,32 (m, 3H), 2,89 (dd, J = 13,1, 10,4 Гц, 1H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 1,92 (dq, J = 17,2, 6,7 Гц, 2H), 1,71 (п, J = 6,7 Гц, 2H), 1,09 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,84 (s, 1H).

Пример 503



20 Стадия 1

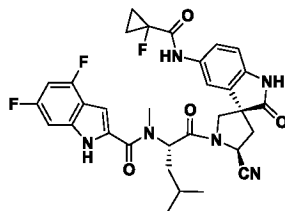
Раствор (3R,5'S)-5-бром-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (65 мг, 0,105 ммоль) в этаноле (0,3 мл) и воде (0,15 мл) обрабатывали в атмосфере N₂ азидом натрия (18 мг, 0,277 ммоль), йодидом меди(I) (4,6 мг, 0,024 ммоль), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамином (7 мкл, 0,044 ммоль) и аскорбатом натрия (5,4 мг, 0,027 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 5 мин. После этого реакционную смесь нагревали до температуры 100 °C и перемешивали в течение 30 мин в условиях микроволнового излучения. Затем смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью

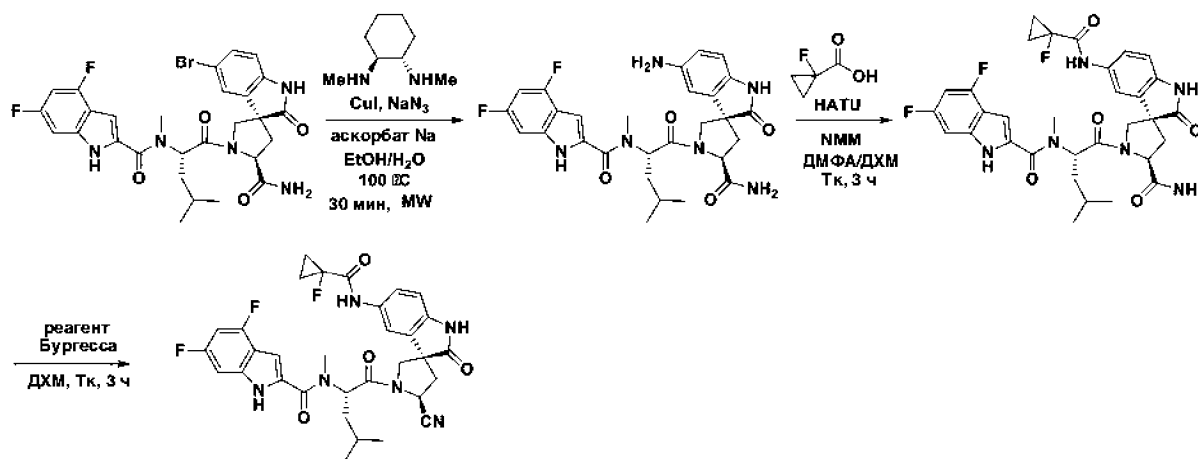
ацетон/циклогексан и получали (3R,5'S)-5-азидо-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (33 мг, 0,057 ммоль, выход 54,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 577,36 [M-H]⁺.

5 Стадия 2

Раствор (3R,5'S)-5-азидо-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (33 мг, 0,057 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) по каплям обрабатывали при температуре 0°C ТЭА (50 мкл, 0,359 ммоль) и TFAA (25 мкл, 0,177 ммоль). Реакционную массу перемешивали при температуре 10 0°C в течение 30 мин, затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном более 3 раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 15 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5-азидо-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (14 мг, 0,025 ммоль, 43,8% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 559,34 [M-H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ 9,17 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,9, 3,0 Гц, 2H), 6,71 – 6,55 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 5,39 (dd, *J* = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 5,03 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,55 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 3,95 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,88 (dd, *J* = 13,4, 8,5 Гц, 1H), 2,53 (dd, *J* = 13,4, 8,5 Гц, 1H), 2,18 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 1,95 (ddd, *J* = 14,4, 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,79 (ddd, *J* = 14,2, 8,4, 6,0 Гц, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,87 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H).

Пример 504





Стадия 1

Раствор (3R,5'S)-5-бром-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (65 мг, 0,105 ммоль) в этаноле (0,3 мл) и воде (0,15 мл) обрабатывали в атмосфере N_2 азидом натрия (18 мг, 0,277 ммоль), йодидом меди(I) (4,6 мг, 0,024 ммоль), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамином (7 мкл, 0,044 ммоль) и аскорбатом натрия (5,4 мг, 0,027 ммоль). Смесь барботировали N_2 в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до температуры 100°C и перемешивали в течение 30 мин в условиях микроволнового излучения. После этого смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью ацетон/циклогексан и получали (3R,5'S)-5-амино-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (19 мг, 0,034 ммоль, выход 32,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС, ES⁻: 551,27 [M-H]⁻.

Стадия 2

Раствор (3R,5'S)-5-амино-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (15 мг, 0,027 ммоль) и 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (4,7 мг, 0,045 ммоль) в ДМФА (0,1 мл) и ДХМ (0,3 мл) обрабатывали HATU (15 мг, 0,039 ммоль) и N-метилморфолином (20 мкл, 0,182 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом более 3 раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью ацетон/циклогексан и получали (3R,5'S)-1'-(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-5-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-

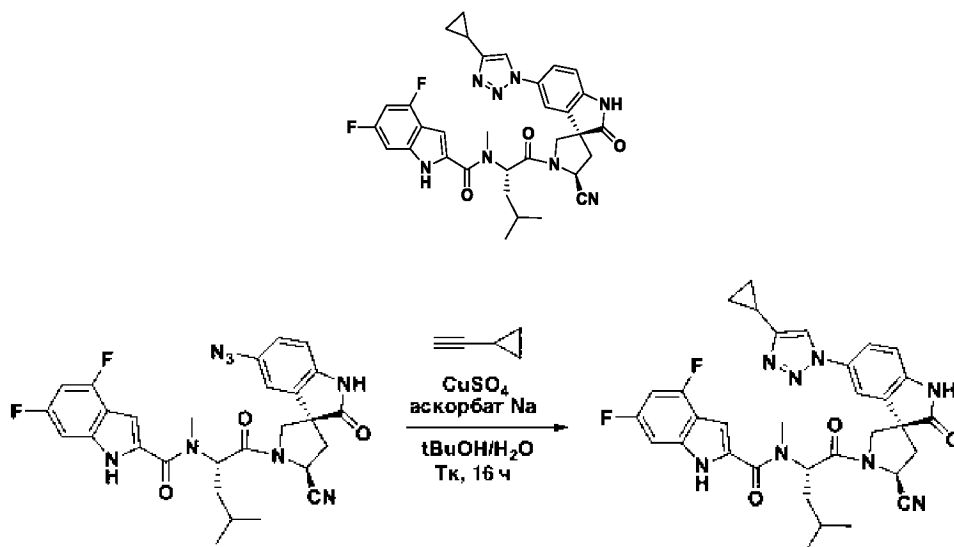
пирролидин]-5'-карбоксамид (15 мг, 0,023 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 637,69 [M-H]⁺.

Стадия 3

5 Раствор (3R,5'S)-1'--(N-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-L-лейцил)-5-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамида (15 мг, 0,023 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) обрабатывали реагентом Бургесса (17 мг, 0,071 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После этого смесь наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-5-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (12 мг, 0,019 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 619,25 [M-H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 9,43 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 24,3, 8,5 Гц, 2H), 6,63 (td, J = 10,0, 2,0 Гц, 1H), 5,20 (dd, J = 10,0, 5,2 Гц, 1H), 5,04 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,88 (dd, J = 13,2, 9,0 Гц, 1H), 2,61 – 2,49 (m, 1H), 1,99 (ddd, J = 14,4, 10,1, 4,8 Гц, 1H), 1,81 – 1,56 (m, 4H), 1,52 – 1,34 (m, 4H), 1,03 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,94 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,78 – 0,90 (m, 1H).

Пример 505

20

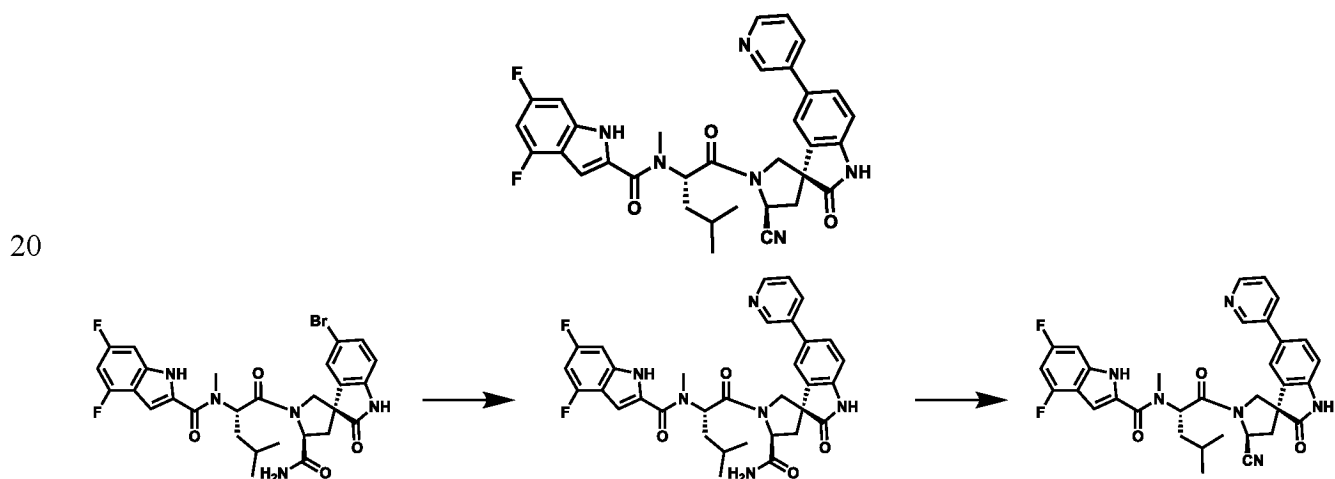


Стадия 1

25 Раствор N-((S)-1-((3R,5'S)-5-азидо-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида (8 мг, 0,014 ммоль) и этинилциклопропана (3 мкл, 0,035 ммоль) в t-BuOH

(0,2 мл) и воде (0,2 мл) обрабатывали пентагидратом сульфата меди(II) (1,7 мг, 6,81 мкмоль) и аскорбатом натрия (3,3 мг, 0,017 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном более 3 раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение наносили на колонку с 4 г силикагеля, элюировали 0–100% смесью этилацетат/циклогексан и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-5-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (2,4 мг, 3,83 мкмоль, выход 26,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС, ES⁺: 627,53 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 10,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (dt, J = 9,2, 2,6 Гц, 2H), 7,00 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,62 (td, J = 10,0, 2,1 Гц, 1H), 5,00 (ddd, J = 20,4, 8,9, 7,3 Гц, 2H), 4,85 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,94 (dd, J = 13,3, 9,4 Гц, 1H), 2,57 (dd, J = 13,2, 8,0 Гц, 1H), 2,18 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 2,08 – 1,94 (m, 2H), 1,80 (dt, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 1,70 (dt, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,26 (s, 2H), 1,05 (dd, J = 7,6, 4,5 Гц, 4H), 1,02 – 0,95 (m, 3H), 0,95 – 0,87 (m, 3H), 0,85 (d, J = 12,7 Гц, 1H).

Пример 506



Стадия 1

В раствор бромида (85 мг, 0,138 ммоль) и пиридин-3-илбороновой кислоты (25 мг, 0,207 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) добавляли XPhosPd G3 (12 мг, 0,014 ммоль) и K₃PO₄ (0,55 мл, 0,5 M aq). Реакционную смесь нагревали до температуры 85°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали.

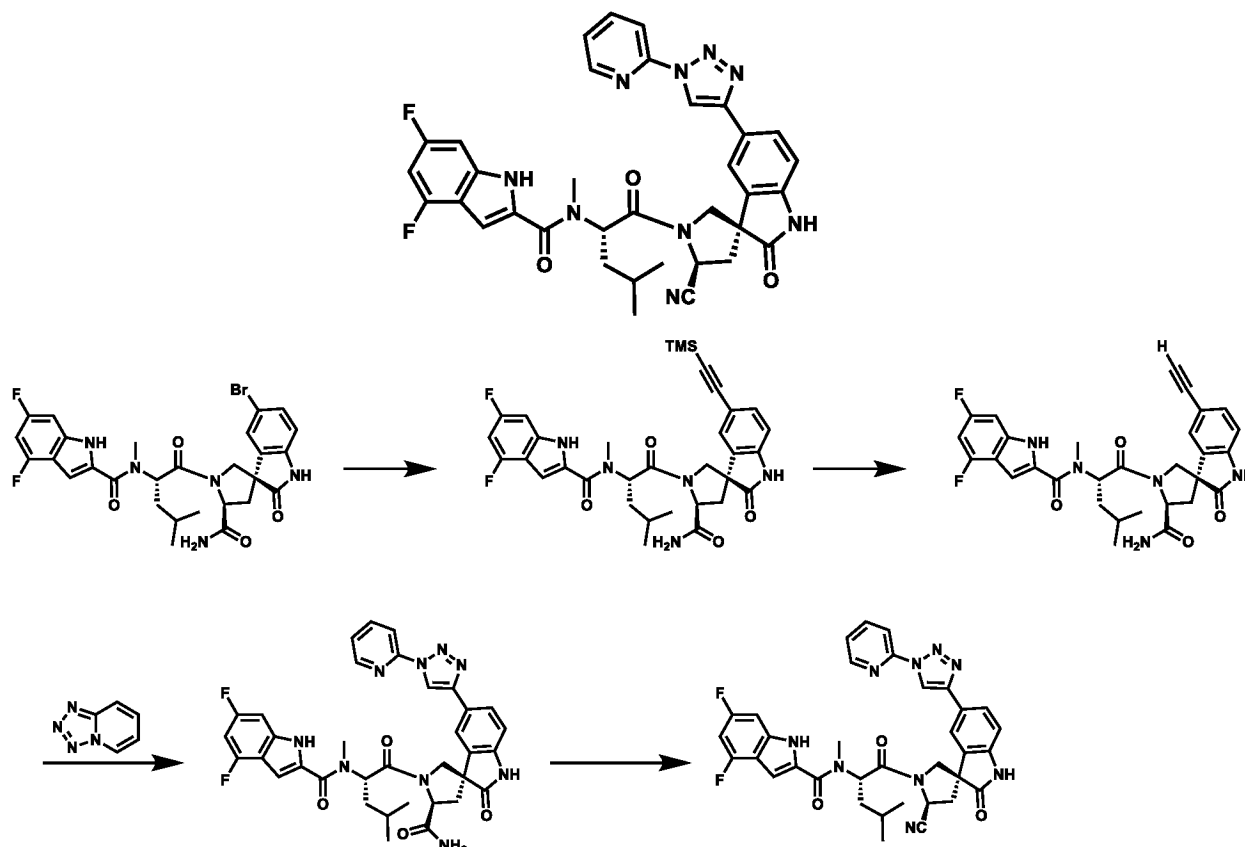
После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–80% ацетона в циклогексане получали требуемый продукт (25 мг, 30%).

Стадия 2

В раствор вещества со стадии 1 (25 мг, 0,041 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (17 мкл, 0,122 ммоль) и Et₃N (34 мкл, 0,244 ммоль). Неочищенный продукт непосредственно наносили на колонку с силикагелем, хроматографировали с использованием 0–80% ацетона в циклогексане и получали EP-040278 (15 мг, 62%). 595,343 [M-H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 11,07 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (dt, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 2,5, 0,9 Гц, 1H), 6,77 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,56 (dd, J = 10,7, 4,6 Гц, 1H), 5,37 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,83 (td, J = 6,4, 3,0 Гц, 5H), 2,75 (dd, J = 13,2, 8,6 Гц, 1H), 2,12 – 1,92 (m, 5H), 1,83 – 1,57 (m, 2H), 1,00 (dd, J = 26,6, 6,3 Гц, 6H).

15

Пример 507



Стадия 1

В раствор бромида (252 мг, 0,409 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли этилнитриметилсилан (87 мкл, 0,613 ммоль), Pd(PPh₃)Cl₂ (28,7 мг, 0,041 ммоль), CuI

20

(15,6 мг, 0,082 ммоль) и Et₃N (171 мкл, 1,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 85°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–80% ацетона в циклогексане получали требуемый продукт (165 мг, 64%).

Стадия 2

В раствор вещества со стадии 1 (139 мг, 0,219 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли K₂CO₃ (61 мг, 0,439 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–80% ацетона в циклогексане получали требуемый продукт (77 мг, 63%).

Стадия 3

В раствор вещества со стадии 2 (77 мг, 0,137 ммоль) и тетразола[1,5-а]пиридина (25 мг, 0,206 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли пентагидрат CuSO₄ (9 мг, 0,036 ммоль), аскорбат натрия (7 мг, 0,035 ммоль) и воду (1 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры 80°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием 0–80% ацетона в циклогексане получали требуемый продукт (50 мг, 54%).

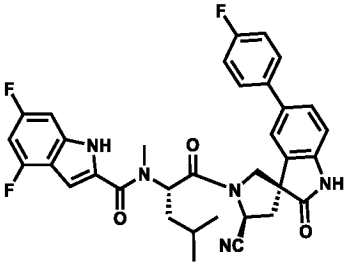
Стадия 4

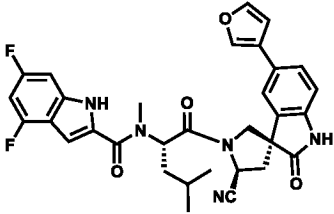
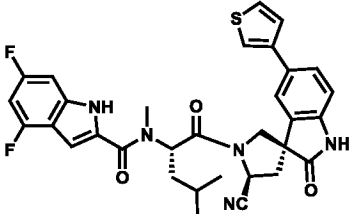
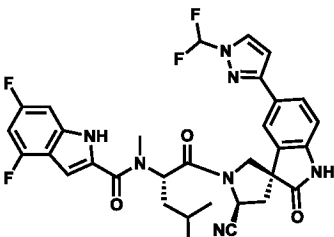
В раствор вещества со стадии 3 (50 мг, 0,041 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли при температуре 0°C TFAA (31 мкл, 0,220 ммоль) и Et₃N (62 мкл, 0,440 ммоль). Неочищенный продукт непосредственно наносили на колонку с силикагелем, хроматографировали с использованием 0–80% ацетона в циклогексане и получали EP-040469. 662,405 [M-H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,49 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,58 – 8,49 (m, 2H), 8,18 – 8,08 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,52 (ddd, J = 6,3, 4,8, 2,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 2,3, 1,0 Гц, 1H), 6,44 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,67 – 5,59 (m, 1H), 5,40 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,77 (dd, J = 13,3, 8,1 Гц, 1H), 2,09 – 2,04 (m, 2H), 1,98 (ddd, J = 14,3, 9,4, 5,2 Гц, 1H), 1,79 (ddd, J

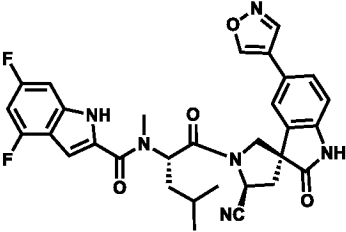
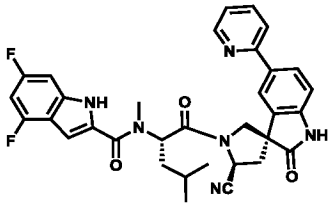
= 14,1, 8,6, 5,7 Гц, 1H), 1,62 (dt, J = 14,4, 6,9 Гц, 1H), 1,44 (d, J = 0,9 Гц, 2H), 1,31 (s, 2H), 0,98 (dd, J = 22,7, 6,5 Гц, 7H).

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

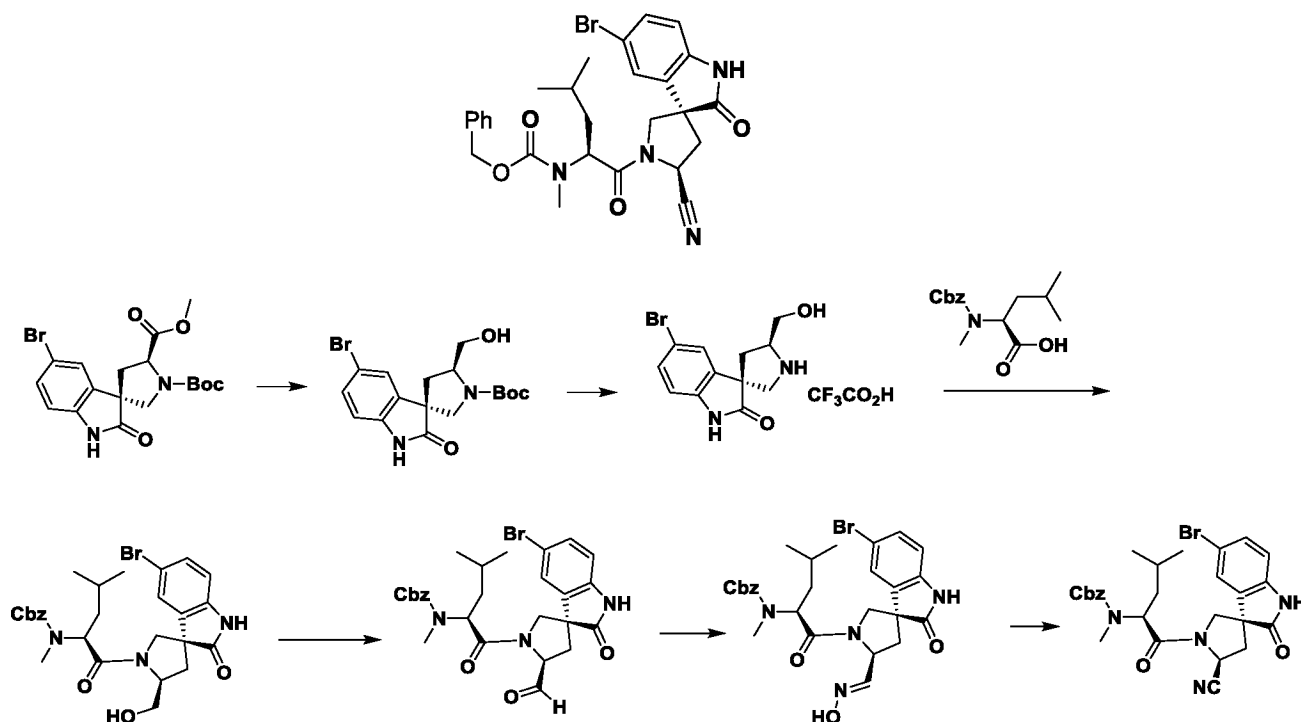
Пример	Структура	МС	ЯМР
508		596,334, 598,254 [M-H]	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,69 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 6,75 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,62 (dd, J = 9,4, 5,7 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 8,8, 7,7 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,91 – 2,78 (m, 8H), 2,78 – 2,64 (m, 3H), 1,95 (ddd, J = 14,3, 9,4, 5,1 Гц, 2H), 1,77 (ddd, J = 14,2, 8,7, 5,7 Гц, 1H), 1,70 – 1,52 (m, 2H), 0,98 (dd, J = 18,3, 6,6 Гц, 8H)
509		614,482 [M-H]	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,38 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,03 – 6,90 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 9,3, 4,2, 2,1 Гц, 1H), 6,85 – 6,65 (m, 3H), 6,58 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 5,47 (ddd, J = 14,9, 9,3, 5,6 Гц, 1H), 5,16 (td, J = 8,5, 6,5 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 23,2, 11,0 Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,63 – 2,48 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 14,3, 9,5, 5,0 Гц, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 1H), 1,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 1,27 (s, 1H), 0,80 (ddd, J = 19,0, 6,5, 3,3 Гц, 6H), 0,00 (s, 9H)
510		597,540 [M+H]	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,59 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 7,09 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 2H), 6,78 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H),

			5,64 (s, 5H), 5,42 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,92 – 2,70 (m, 3H), 1,94 (ddd, J = 14,4, 9,6, 4,9 Гц, 1H), 1,74 (ddd, J = 14,2, 8,9, 5,6 Гц, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,11 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 0,96 (dd, J = 20,7, 6,6 Гц, 6H)
511		612,423 [M-H]	<p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,65 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 3H), 7,20 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 6,79 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 2,3, 0,9 Гц, 1H), 5,63 (dd, J = 9,7, 5,5 Гц, 1H), 5,38 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 13,3, 8,0 Гц, 1H), 1,93 (ddd, J = 14,4, 9,6, 5,0 Гц, 1H), 1,74 (ddd, J = 14,2, 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,58 (dtd, J = 8,8, 6,7, 5,0 Гц, 1H), 0,96 (dd, J = 19,4, 6,6 Гц, 6H)</p>

512		<p>584,457 [M-H]</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,61 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79 – 6,69 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 9,5, 5,6 Гц, 1H), 5,36 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 13,3, 8,0 Гц, 1H), 1,92 (ddd, J = 14,4, 9,4, 5,1 Гц, 1H), 1,76 (ddd, J = 14,2, 8,7, 5,7 Гц, 1H), 1,67 – 1,53 (m, 1H), 0,97 (dd, J = 17,5, 6,5 Гц, 6H)</p>
513		<p>600,367 [M-H]</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,58 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,36 (dq, J = 5,0, 2,4, 1,9 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,13 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 9,3, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 6,68 (dd, J = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 5,61 (dd, J = 9,5, 5,6 Гц, 1H), 5,39 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,86 – 2,78 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,73 (dd, J = 13,3, 8,0 Гц, 1H), 2,07 (п, J = 2,2 Гц, 1H), 1,93 (ddd, J = 14,4, 9,5, 5,0 Гц, 1H), 1,75 (ddd, J = 14,3, 8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,59 (dtd, J = 8,7, 6,7, 5,1 Гц, 1H), 0,97 (dd, J = 18,7, 6,5 Гц, 6H)</p>
514		<p>634,381 [M-H]</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,47 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,58 (s, 0H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,08 – 6,93 (m, 2H), 6,66 (td, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,68 (dd, J =</p>

			9,2, 5,8 Гц, 1H), 5,31 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 2,85 (ddd, J = 13,4, 8,8, 1,2 Гц, 1H), 2,74 (dd, J = 13,4, 8,0 Гц, 1H), 1,93 (ddd, J = 14,3, 9,2, 5,2 Гц, 1H), 1,76 (ddd, J = 14,2, 8,6, 5,8 Гц, 1H), 1,65 – 1,51 (m, 1H), 0,97 (dd, J = 15,9, 6,6 Гц, 7H)
515		585,346 [M-H]	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,61 (s, 1H), 9,80 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,19 – 7,03 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,0, 6,3 Гц, 1H), 6,81 – 6,70 (m, 2H), 5,55 (ddd, J = 24,5, 9,7, 5,3 Гц, 1H), 5,34 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,00 (dd, J = 14,7, 10,7 Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,32 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 3H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 1,94 (ddd, J = 14,5, 9,7, 5,0 Гц, 1H), 1,76 (ddd, J = 14,1, 8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,69 – 1,54 (m, 1H), 1,05 – 0,89 (m, 7H), 0,95 (s, 5H)
516		597,517 [M+H]	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 10,50 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,54 – 8,48 (m, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 7,5, 4,8 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 12,8, 9,2 Гц, 2H), 6,66 (td, J = 10,3, 2,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 5,65 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 5,33 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,85 – 2,70 (m, 3H), 2,06 (п, J = 2,2 Гц, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,92 (ddd, J = 14,3, 9,0, 5,3 Гц, 1H), 1,78 (dt,

			J = 14,2, 7,4 Гц, 1H), 1,59 (dq, J = 13,9, 6,7 Гц, 1H), 1,44 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 0,97 (dd, J = 15,7, 6,5 Гц, 6H)
--	--	--	---

Пример 517

5

Стадия 1

1'-(трет-Бутил)-5'-метил-(3R,5'S)-5-бром-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1',5'-дикарбоксилат (897 мг, 2,11 ммоль) растворяли в МТВЕ (14 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Медленно прибавляли боргидрид лития (2,0 М в ТГФ, 5,3 мл, 5 экв.), полученную смесь перемешивали при температуре 0°C. Через 40 мин добавляли еще 2,5 мл раствора боргидрида лития и еще 2,5 мл – через 60 мин. Затем реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали EtOAc и диэтиловым эфиром, объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток подвергали препаративной ВЭЖХ и получали трет-бутил-(3R,5'S)-5-бром-5'-(гидроксиметил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (202 мг, 0,508 ммоль, выход 24%).

15

Стадия 2

трет-Бутил-(3R,5'S)-5-бром-5'-(гидроксиметил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (60 мг, 0,151 ммоль) растворяли в ДХМ/TFA (1 мл, в

соотношении 1:1) и перемешивали при комнатной температуре. Через 45 мин смесь сразу же концентрировали. Остаток перерастворяли в MeOH и повторно концентрировали. Затем остаток перерастворяли в EtOAc и еще раз концентрировали. Полученный в результате остаток использовали без дополнительной очистки.

5 Стадия 3

Неочищенный 2,2,2-трифторацетат (3R,5'S)-5-бром-5'-(гидроксиметил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она (неочищенное соединение, предположительно 0,161 ммоль) растворяли в ДМФА (0,644 мл, 0,25 М), затем добавляли iPr_2NEt (87 мг, 0,676 ммоль, 4,2 экв.) и N-((бензилокси)карбонил)-N-метил-L-лейцин (54 мг, 0,193 ммоль, 1,2 экв.). После образования гомогенного раствора добавляли HATU (73 мг, 0,193 ммоль, 1,2 экв.). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой и подвергали твердофазной экстракции на картридже для экстракции Oasis HLB (200 мг), элюируя смесью воды и метанола, и получали бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5-бром-5'-(гидроксиметил)-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (94 мг).

Стадия 4

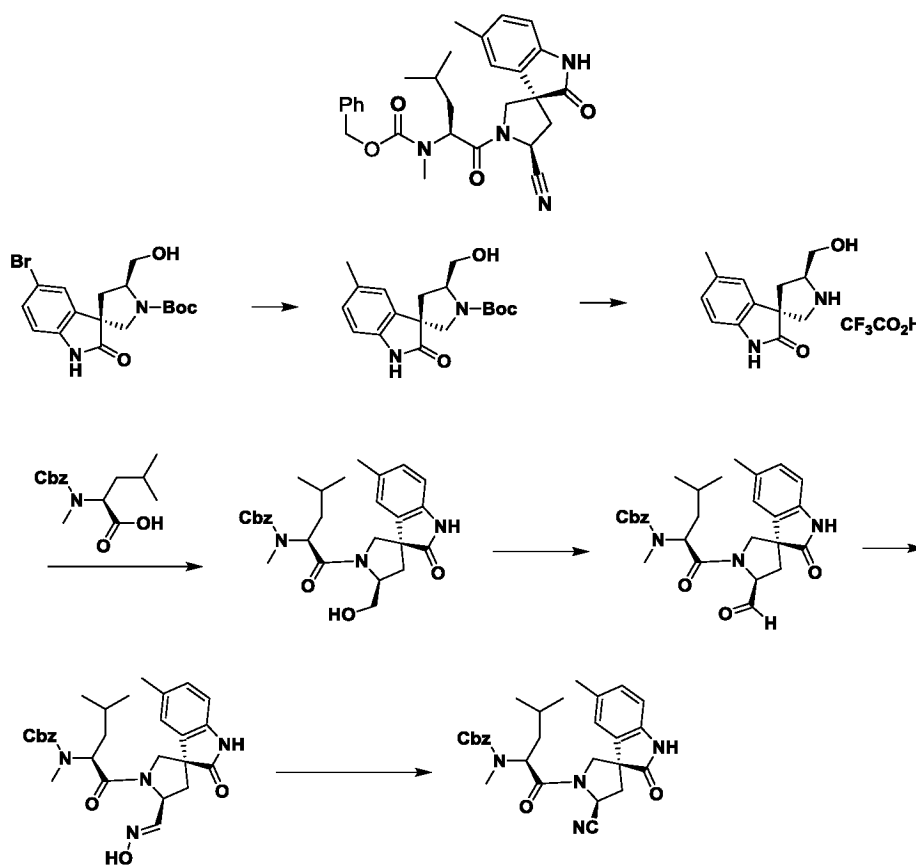
Бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5-бром-5'-(гидроксиметил)-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (неочищенное соединение, предположительно 0,173 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1,5 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (110 мг, 0,259 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч, после чего анализ методом ТСХ (англ. TLC, thin layer chromatography– тонкослойная хроматография) показал расходование исходного вещества (гексан/этилацетат, 1:1). Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ и насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$, органическую фракцию промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5

Бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5-бром-5'-формил-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (неочищенное соединение, предположительно 0,173 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (6 мл), затем добавляли iPr_2NEt (67 мг, 0,519 ммоль, 3 экв.) и гидрохлорид гидроксиламина (240 мг, 3,46 ммоль). Через 4 дня добавляли EtOAc и воду. Органическую фракцию промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 6

Бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5-бром-5'-((гидроксиимино)метил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (предположительно 0,161 ммоль) растворяли в MeCN (3,22 мл) и добавляли ацетат меди (II) (9 мг, 0,05 ммоль). Смесь нагревали до температуры 70°C в течение 80 мин. Затем смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ и получали бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5-бром-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (1,1 мг, 0,002 ммоль, выход 1% после 5 стадий). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ 7,40 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,15 (m, 4H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 8,4, 3,3 Гц, 1H), 5,18 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,99 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,76 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,77 (ddd, J = 14,3, 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,65 (ddd, J = 13,9, 8,2, 5,9 Гц, 1H), 1,48 (dt, J = 13,9, 6,8 Гц, 1H), 0,94 (dd, J = 15,3, 6,5 Гц, 6H). [M+Na] m/z 574,82.

Пример 518Стадия 1

трет-Бутил-(3R,5'S)-5-бром-5'-((гидроксиметил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (60 мг, 0,151 ммоль), карбонат цезия (148 мг, 0,453

ммоль), трифторметилборат калия (36,8 мг, 0,302 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (27,6 мг, 0,038 ммоль) нагревали в течение ночи при температуре 80°C в герметизированном, продутом азотом флаконе. Смесь подвергали препаративной ВЭЖХ и получали трет-бутил-(3R,5'S)-5'-(гидроксиметил)-5-метил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (9 мг, 0,27 ммоль, 18%).

Стадия 2

10 трет-Бутил-(3R,5'S)-5'-(гидроксиметил)-5-метил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (60 мг, 0,151 ммоль) растворяли в ДХМ/TFA (1 мл, соотношение 1:1) и перемешивали при комнатной температуре. Через 45 мин смесь сразу же концентрировали. Остаток перерастворяли в MeOH и повторно концентрировали. Затем остаток перерастворяли в EtOAc и еще раз концентрировали. Полученный в результате остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3

15 Неочищенное соединение (3R,5'S)-5'-(гидроксиметил)-5-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (неочищенное соединение, предположительно 0,045 ммоль) растворяли в ДМФА (0,563 мл, 0,08 M), затем добавляли iPr₂NEt (38 мг, 0,293 ммоль, 6,5 экв.) и N-((бензилокси)карбонил)-N-метил-L-лейцин (38 мг, 0,135 ммоль, 3 экв.). После образования гомогенного раствора добавляли HATU (51 мг, 0,135 ммоль, 3 экв.). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой и подвергали твердофазной
20 экстракции на картридже для экстракции Oasis HLB (200 мг), элюируя смесью воды и метанола, и получали бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-(гидроксиметил)-5-метил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (42 мг). [M+H] m/z 494,387.

Стадия 4

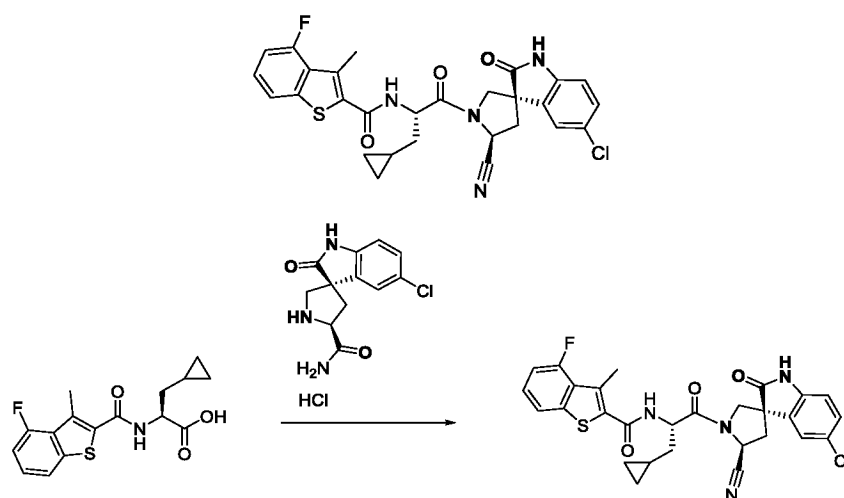
25 Бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-(гидроксиметил)-5-метил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (42 мг, предположительно 0,088 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (1,5 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (110 мг, 0,259 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч, после чего анализ методом ТСХ
30 показал расходование исходного вещества (гексан/этилацетат, 1:1). Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ и насыщенным раствором Na₂S₂O₃, органическую фракцию промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5

Бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-формил-5-метил-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (неочищенное соединение, предположительно 0,088 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (4 мл), добавляли $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (34 мг, 0,264 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (153 мг, 2,20 ммоль). Через 4 дня добавляли EtOAc и воду. Органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 6

Бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-((гидроксиимино)метил)-5-метил-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (неочищенное соединение, предположительно 0,045 ммоль) растворяли в MeCN (3 мл) и добавляли ацетат меди (II) (9 мг, 0,05 ммоль). Смесь нагревали до температуры 70°C в течение 80 мин. После этого смесь подвергали препаративной ВЭЖХ и получали бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-5-метил-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)метилкарбамат (1,04 мг, 0,002 ммоль, выход 5% после 5 стадий). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,60 (s, 1H), 7,43 – 7,17 (m, 5H), 7,15 – 7,04 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,81 (t, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,22 – 5,14 (m, 1H), 5,08 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Гц, 1H), 4,94 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,67 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 10,4, 4,1$ Гц, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,81 (ddd, $J = 14,3, 9,6, 5,0$ Гц, 1H), 1,64 (ddd, $J = 14,1, 8,7, 5,7$ Гц, 1H), 1,52 (n, $J = 6,4$ Гц, 1H), 1,04 – 0,91 (m, 6H). $[\text{M}+\text{Na}] m/z$ 511,119.

Пример 519

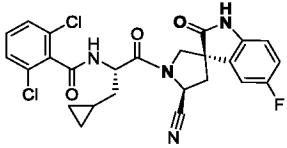
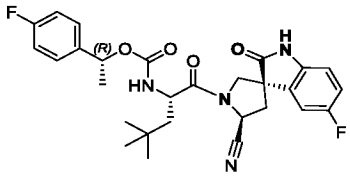
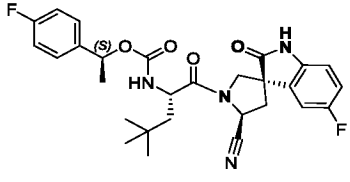
(S)-3-циклопропил-2-(4-фтор-3-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)пропионовую кислоту (33 мг, 0,103 ммоль) и гидрохлорид (3R,5'S)-5-

хлор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамида (27 мг, 0,089 ммоль) растворяли в ДМФА (0,40 мл). После этого последовательно добавляли HATU (39 мг, 0,103 ммоль) и iPr₂NEt (0,041 мл, 0,232 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. При необходимости добавляли еще HATU (~10 мг) и iPr₂NEt (2-3 капли) (в этом случае – через 20 мин). Спустя 1 ч при комнатной температуре последовательно добавляли трифторацетат палладия (II) (30 мг, 0,089 ммоль), дихлорацетонитрил (0,4 мл) и воду (0,4 мл). Полученную смесь нагревали до температуры 65°C в течение 1 ч, после чего охлаждали. Смесь фильтровали, подвергали препаративной ВЭЖХ и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5-хлор-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)-4-фтор-3-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксамид (1,20 мг, 0,0022 ммоль, выход 2%).

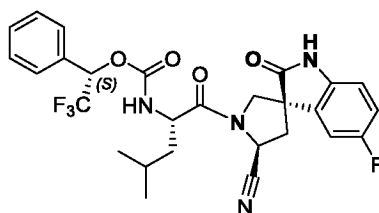
¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,48 (td, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,16 (ddd, J = 12,2, 8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,29 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,88 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,13 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,86 (ddd, J = 13,3, 8,5, 1,1 Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (dd, J = 13,3, 7,9 Гц, 1H), 1,85 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 0,95 (dddd, J = 15,1, 10,2, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 0,58 – 0,52 (m, 2H), 0,30 (dddd, J = 9,4, 4,7, 2,7, 1,4 Гц, 1H), 0,24 (dddd, J = 9,0, 6,3, 2,8, 1,2 Гц, 1H). [M+H]⁺ 550,741

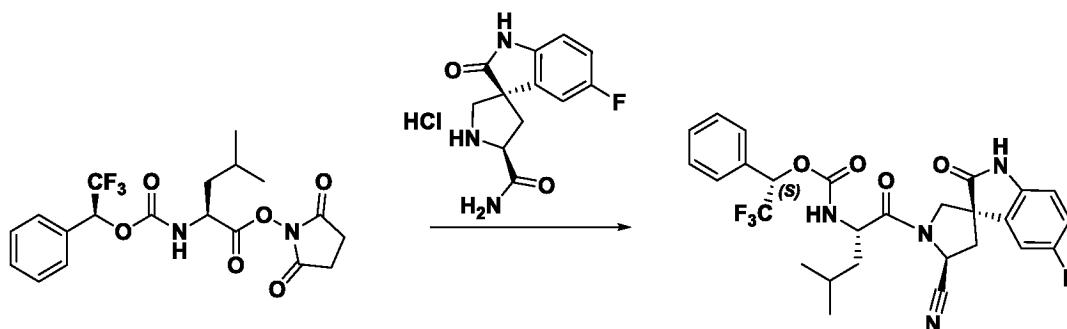
Следующие примеры были получены в соответствии с протоколом, аналогичным описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
520		[M-H] ⁻ 544,965	¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,81 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,96 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,86 (dt, J = 2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (ddt, J = 8,2, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,23 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,85 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 10,6, 1,2 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,82 (ddd, J = 13,4, 8,5, 1,2 Гц, 3H), 2,70 (dd, J = 13,3, 8,3 Гц, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 1H), 0,58 – 0,45 (m, 2H), 0,31 – 0,16 (m, 2H)
521		[M+H] ⁺ 534,950	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 9,71 (s, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 2H), 7,46 (td, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 2H), 7,06 – 6,96 (m, 2H), 5,26 (t, J = 8,2 Гц, 1H),

			4,85 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,11 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,71 (dd, $J = 13,3, 8,0$ Гц, 1H), 1,84 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 0,93 (нд, $J = 7,4, 3,8$ Гц, 1H), 0,59 – 0,49 (m, 2H), 0,34 – 0,19 (m, 2H)
522		[M-H] ⁻ 512,804	1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d6): δ 9,72 (s, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,08 – 6,92 (m, 3H), 5,25 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,99 – 4,90 (m, 1H), 4,49 (dd, $J = 10,5, 1,2$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,84 – 2,77 (m, 2H), 2,72 (dd, $J = 13,3, 8,4$ Гц, 1H), 1,82 (td, $J = 7,1, 2,6$ Гц, 2H), 1,01 – 0,92 (m, 1H), 0,56 – 0,49 (m, 2H), 0,27 – 0,22 (m, 2H)
523		[M+H] ⁺ 542,927	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,71 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 2H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 7,06 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,68 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5,13 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,48 (td, $J = 8,6, 4,0$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2,84 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 2H), 2,67 (dd, $J = 13,3, 8,1$ Гц, 1H), 1,81 (dd, $J = 14,5, 4,1$ Гц, 1H), 1,67 (dd, $J = 14,5, 8,6$ Гц, 1H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,02 (s, 8H)
524		[M+H] ⁺ 542,965	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,73 (s, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,08 (td, $J = 9,1, 2,7$ Гц, 3H), 7,01 (dd, $J = 8,5, 4,5$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,60 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5,22 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,44 (td, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,2, 8,5$ Гц, 1H), 1,80 (dd, $J = 14,5, 4,2$ Гц, 1H), 1,66 (dd, $J =$

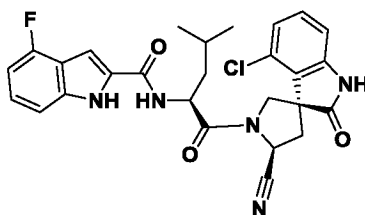
			14,5, 8,5 Гц, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,95 (s, 9H)
525		[M-H] ⁻ 528,713	1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d6): δ 9,81 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,27 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,95 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 4,47 (dd, J = 10,5, 1,1 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,83 (ddd, J = 13,2, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 2,71 (dd, J = 13,3, 8,1 Гц, 1H), 1,82 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 1,04 – 0,92 (m, 1H), 0,58 – 0,47 (m, 2H), 0,28 (d, J = 5,3 Гц, 2H)
526		[M+H] ⁺ 530,875	1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d6): δ 9,87 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,81 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 3H), 5,22 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,86 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,80 (dd, J = 13,3, 8,5 Гц, 1H), 2,69 (dd, J = 13,3, 7,9 Гц, 1H), 1,82 (td, J = 7,2, 2,8 Гц, 2H), 0,91 (тт, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 0,51 (dd, J = 8,1, 4,0 Гц, 2H), 0,27 – 0,18 (m, 2H)

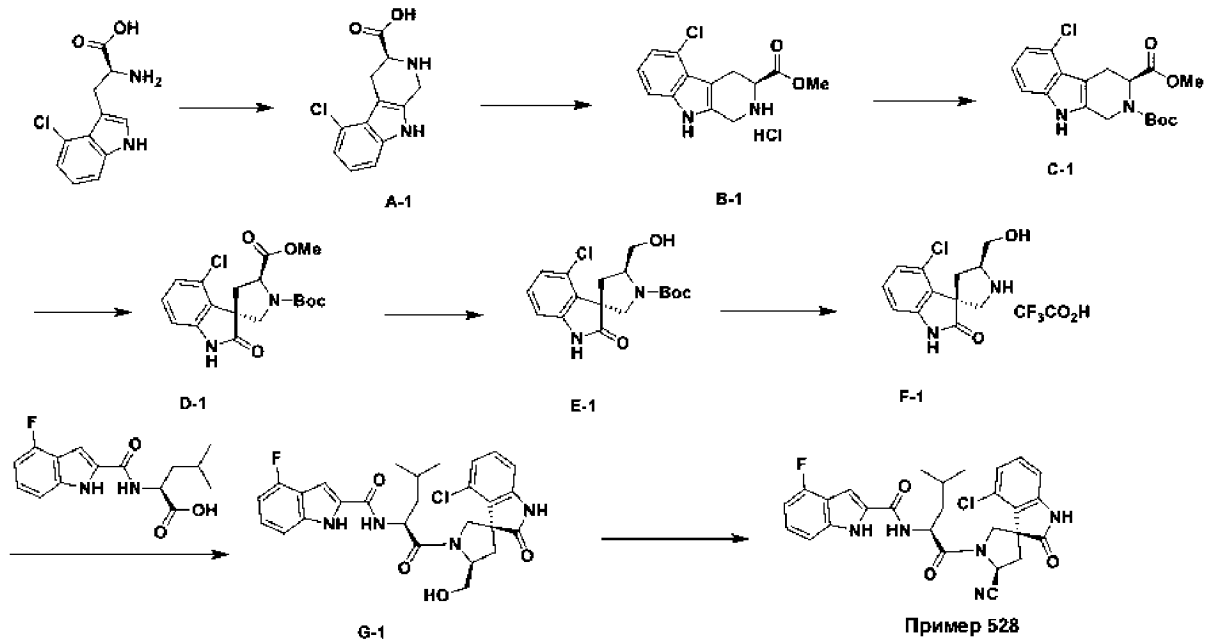
Пример 527



В перемешиваемую смесь 2,5-диоксопирролидин-1-ил-(((S)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцината (66,3 мг, 0,154 ммоль), гидрохлорида (3R,5'S)-5-фтор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамиды (44 мг, 0,154 ммоль) и MeCN (0,380 мл) добавляли iPr₂NEt (35,0 мкл, 0,200 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем нагревали до температуры 50°C в течение 16 ч. По истечении этого времени добавляли 15 мкл iPr₂NEt и 20 мкл 2,5-диоксопирролидин-1-ил-(((S)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтокси)карбонил)-L-лейцината и смесь дополнительно нагревали до температуры 65°C. Через 24 ч добавляли трифторацетат палладия (II) (51 мг, 0,154 ммоль), дихлорацетонитрил (0,38 мл) и воду (0,38 мл) и продолжали перемешивание при температуре 65°C. Через 25 мин смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, подвергали препаративной ВЭЖХ и получали (S)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил-((S)-1-(((3R,5'S)-5'-циано-5-фтор-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (0,96 мг, 0,0017 ммоль, выход 1%). ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆): δ 9,70 (s, 1H), 7,52 (dt, J = 6,6, 3,8 Гц, 2H), 7,46 (дп, J = 4,6, 1,7 Гц, 3H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (ddd, J = 9,4, 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 6,09 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,24 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,43 (ddd, J = 9,7, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 4,31 – 4,18 (m, 1H), 4,00 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,82 (ddd, J = 13,3, 8,5, 1,0 Гц, 2H), 2,70 (dd, J = 13,3, 7,9 Гц, 1H), 1,83 – 1,59 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,88 (d, J = 6,5 Гц, 3H). [M+H]⁺ 547,20.

Пример 528





Стадия 1

К раствору (S)-2-амино-3-(4-хлор-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты (892 мг, 3,74 ммоль) и 0,5N NaOH (1,1 экв. NaOH, 8,22 мл) прибавляли при комнатной температуре 37% водный раствор формальдегида (0,312 мл, 4,19 ммоль, 1,12 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем при температуре 104°C в течение 24 ч. В течение этого времени и по мере необходимости в реакционную смесь добавляли дополнительное количество раствора формальдегида (в данном случае 0,3 мл через 3 ч). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (0,449 мл, 7,85 ммоль, 2,1 экв.). После этого смесь фильтровали, последовательно промывали водой и ТГФ и получали неочищенное соединение A-1, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2

Соединение A-1 (предположительно выход 100%) добавляли в раствор 0,44 M SOCl_2 в MeOH (15 мл, 0,25 M по отношению к субстрату). Полученную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 5 дней. После расходования исходного вещества в соответствии с ЖХ-МС смесь сразу же концентрировали и получали неочищенное соединение B-1, которое использовали без дополнительной очистки. [M+H] m/z 265,051.

Стадия 3

Соединение B-1 (предположительно выход 100%) суспендировали в ДХМ (14 мл), добавляли основание Хунига (1,25 мл, 7,2 ммоль), затем раствор ди-трет-

бутилдикарбоната (1,2 г, 5,5 ммоль) в ДХМ (2,5 мл). После того как анализ методом ТСХ (ДХМ/MeOH, 10:1) показал расходование исходного вещества, реакционную смесь сразу же концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–35% смесью EtOAc в гексане, и получали соединение C-1 (404 мг, 1,16 ммоль, 31% выход после 3 стадий).

Стадия 4

В энергично перемешиваемую смесь соединения C-1 (404 мг, 1,107 ммоль) с 2-MeTГФ/водой/уксусной кислотой (соотношение 63:28:9, общий объем 7,7 мл, 0,114 M) добавляли при температуре 0°C NBS (177 мг, 0,997 ммоль, 0,9 экв.). Реакционную массу перемешивали при температуре 0°C в течение 90 мин, затем медленно нагревали до комнатной температуры. После того как анализ методом ТСХ показал расходование исходного вещества, реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали Et₂O. Органическую фракцию сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 0–50% EtOAc в гексане, и получали соединение D-1 (251 мг, 0,66 ммоль, выход 60%).

Стадия 5

Соединение D-1 (251 мг, 0,659 ммоль) растворяли в ТГФ (3,30 мл, 0,2 M) и охлаждали до температуры 0°C. Затем добавляли боргидрид лития (2,0 M в ТГФ, 1,98 мл, 6 экв.). После того как анализ методом ТСХ (гексан/EtOAc, 1:1) показал полное превращение исходного вещества, реакционную массу выливали в ледяной насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали EtOAc и диэтиловым эфиром, объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, в результате получали неочищенное соединение E-1 (228 мг), которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 6

Неочищенное соединение E-1 (50 мг, 0,142 ммоль) растворяли в ДХМ/TFA (4 мл, соотношение 1:1) и перемешивали при комнатной температуре. Через 45 мин смесь сразу же концентрировали. Остаток перерастворяли в MeOH и повторно концентрировали. После этого остаток перерастворяли в EtOAc и еще раз концентрировали, в результате получали соединение F-1, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 7

Соединение F-1 растворяли в ДМФА (0,947 мл) и iPr_2NEt (92 мг, 0,71 ммоль), затем добавляли (4-фтор-1H-индол-2-карбонил)-L-лейцин (50 мг, 0,17 ммоль). После того как смесь стала гомогенной, добавляли HATU (65 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2,5 дней при комнатной температуре, затем разбавляли водой и ДХМ. Органическую фракцию промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, затем сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и получали неочищенное соединение G-1 (предположительно выход 100%). $[M+H]^+ m/z$ 526,913.

Стадия 8

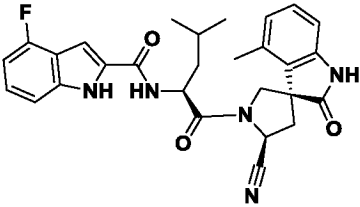
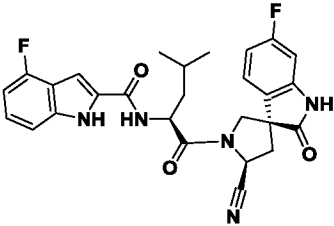
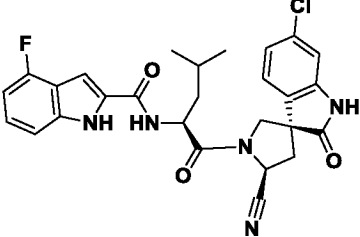
10 Неочищенное соединение G-1 растворяли в CH_2Cl_2 (1,42 мл) и охлаждали до температуры $0^\circ C$. Добавляли периодинан Десса-Мартина (110 мг) и реакционную смесь перемешивали при температуре $0^\circ C$. Через 1 ч добавляли дополнительную порцию периодинана Десса-Мартина (80 мг). Через 2 ч добавляли еще одну порцию периодинана Десса-Мартина (200 мг). Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали ДХМ. Органическую фракцию промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

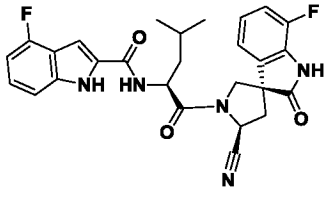
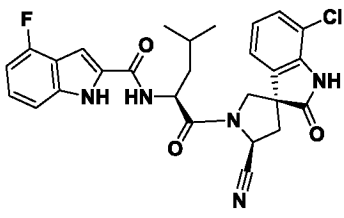
20 Неочищенный остаток, полученный выше, растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли iPr_2NEt (92 мг, 0,71 ммоль). Затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (247 мг, 3,55 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли воду, фазы разделяли, органическую фракцию сушили над сульфатом магния и концентрировали.

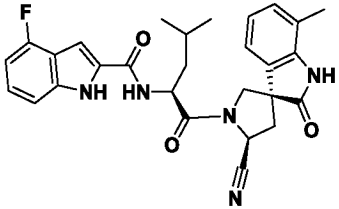
25 Неочищенный остаток, полученный выше, растворяли в MeCN (3 мл) и добавляли ацетат меди (II) (9 мг, 0,05 ммоль). Смесь нагревали до температуры $70^\circ C$ в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до Тк, подвергали препаративной ВЭЖХ и получали Пример 528 (0,70 мг). 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6): δ 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,69 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,12 (dd, J = 14,1, 9,7 Гц, 1H), 2,69 (dd, J = 14,1, 4,5 Гц, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,06 – 0,93 (m, 6H). $[M+H]^+ m/z$ 521,835.

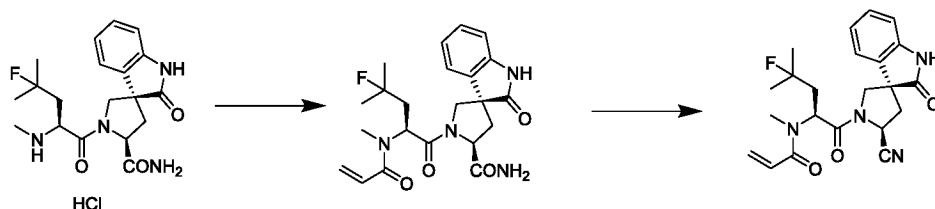
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
--------	-----------	----	-----

529		<p>[M+H] m/z 501,956</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆): δ 11,02 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,21 (td, J = 8,0, 5,3 Гц, 1H), 7,14 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 3H), 5,35 (dd, J = 9,9, 4,0 Гц, 1H), 4,98 (ddd, J = 10,0, 8,2, 4,6 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 2,98 (dd, J = 14,3, 9,8 Гц, 1H), 2,65 (dd, J = 14,3, 4,0 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,04 – 0,94 (m, 6H)</p>
530		<p>[M+H] m/z 505,917.</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆): δ 10,94 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 5,3 Гц, 1H), 6,85 – 6,73 (m, 2H), 6,62 (ddd, J = 9,9, 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,18 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,93 (ddd, J = 9,8, 8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 10,5, 1,1 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,77 (ddd, J = 13,3, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 2,69 (dd, J = 13,2, 8,1 Гц, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,76 – 1,70 (m, 1H), 0,99 (m, 6H)</p>
531		<p>[M+H] m/z 521,852</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆): δ 10,92 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,20 (td, J = 8,0, 5,2 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 5,17 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,91 (ddd, J = 9,8, 8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 10,5, 1,2 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,76 (ddd, J = 13,4, 8,5, 1,2 Гц, 2H), 2,68 (dd, J = 13,2, 8,2 Гц, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 2H), 1,71 (ddd, J =</p>

			13,7, 9,5, 5,1 Гц, 1H), 0,97 (m, 6H)
532		[M+H] m/z 505,941	<p>1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d6): δ 10,90 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 5,17 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,93 (ddd, J = 9,6, 8,3, 4,7 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 10,6, 1,2 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,80 – 2,76 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 13,3, 8,1 Гц, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 0,97 (m, 6H)</p>
533		[M+H] m/z 521,892	<p>1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d6): δ 10,94 (s, 1H), 10,01 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 4H), 7,10 – 7,07 (m, 1H), 6,84 – 6,78 (m, 1H), 5,20 (td, J = 8,2, 4,4 Гц, 1H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 10,6, 1,2 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 2,83 – 2,79 (m, 1H), 2,72 (ddd, J = 13,9, 7,9, 6,1 Гц, 1H), 1,85 – 1,80 (m, 1H), 1,76 – 1,71 (m, 1H), 1,03 – 0,95 (m, 6H).</p>

534		<p>1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d6): δ 10,90 (s, 1H), 9,64 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 6,82 – 6,76 (m, 2H), 5,14 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 10,5, 1,0 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,00 – 0,95 (m, 6H)</p> <p>[M+H] m/z 501,972</p>
-----	---	---

Пример 535Стадия 1

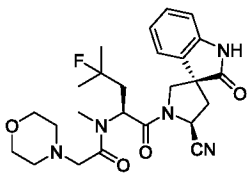
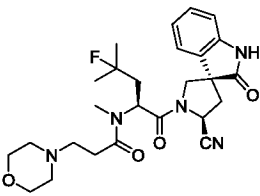
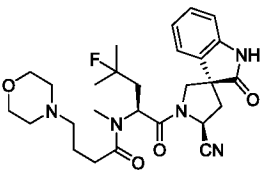
Гидрохлорид (3R,5'S)-1'-((S)-4-фтор-4-метил-2-(метиламино)пентаноил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-5'-карбоксамид (198 мг, 0,48 ммоль) суспендировали в ДХМ (4,80 мл) и добавляли Et₃N (334 мкл, 2,40 ммоль, 5 экв.). Смесь охлаждали до температуры 0°C, затем по каплям прибавляли хлорангидрид акриловой кислоты (42,9 мкл, 0,528 ммоль). Через 45 мин добавляли при температуре 0°C MeOH (1 мл) и смесь сразу же концентрировали. Остаток соупаривали с EtOAc и использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2

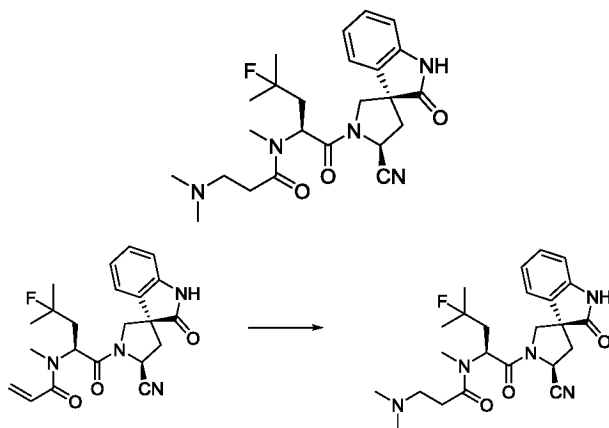
Неочищенный остаток, полученный со стадии 1 (предположительно выход 100%), суспендировали в ДХМ (3,43 мл) и добавляли реагент Бургесса (0,343 г, 1,440 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и сразу же концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 0–80% смесью EtOAc в циклогексане, и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-N-метилакриламид (181 мг, 0,439 ммоль, выход 91% после 2 стадий). 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,67 (s, 1H), 7,22 (td, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 3H), 6,48 (dd, J =

16,7, 10,4 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 16,7, 2,4 Гц, 1H), 5,70 (dd, J = 7,5, 5,7 Гц, 1H), 5,49 (dd, J = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 5,16 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,27 (dd, J = 10,7, 1,2 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 2,77 – 2,58 (m, 2H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 1,41 – 1,35 (m, 6H). [M+Na] m/z 435,33.

5 Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
536		[M+H] ⁺ 486,420	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,07 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 13,9, 7,6 Гц, 2H), 5,63 (dd, J = 7,6, 5,6 Гц, 1H), 5,15 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,47 (m, 4H), 2,80 – 2,62 (m, 4H), 2,26 (m, 5H), 2,12 (dt, J = 14,9, 7,5 Гц, 1H), 1,36 (m, 6H)
537		[M+H] ⁺ 500,400	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 10,74 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,25 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (td, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,44 (dd, J = 7,4, 5,7 Гц, 1H), 5,17 (dd, J = 8,7, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,62 – 3,51 (m, 4H), 3,35 (d, J = 19,4 Гц, 2H), 3,18 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,62 (dd, J = 13,3, 8,8 Гц, 2H), 2,20 (ddd, J = 25,3, 14,9, 5,7 Гц, 2H), 2,02 (td, J = 15,4, 7,4 Гц, 1H), 1,30 (dd, J = 21,7, 12,1 Гц, 6H)
538		[M+H] ⁺ 514,448	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,61 (s, 1H), 7,34 – 7,20 (m, 2H), 7,07 – 6,88 (m, 3H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 9,7, 7,9 Гц, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,94 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 2,56 – 2,30 (m, 3H), 2,13 (ddd, J = 19,5, 15,0, 7,0 Гц, 1H), 1,52 (dd, J = 21,6, 9,0 Гц, 1H), 1,42 (dd, J = 21,6, 7,0 Гц, 6H)

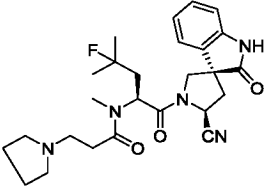
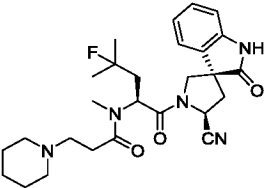
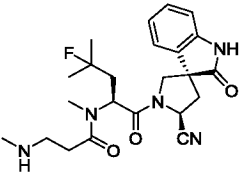
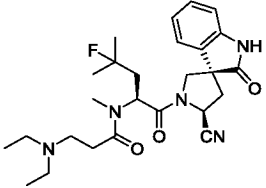
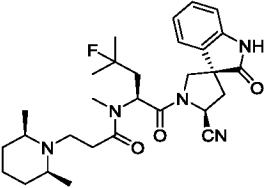
Пример 539

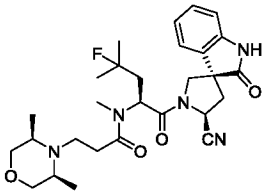
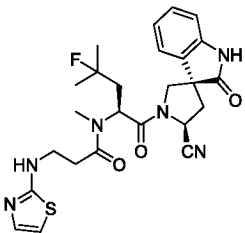


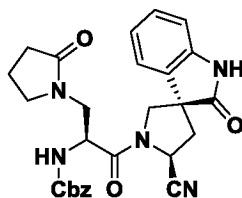
В раствор N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-N-метилакриламида (20 мг, 0,048 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (59 мг, 0,727 ммоль) в MeOH (0,485 мл) добавляли триэтиламин (47 мкл, 7 экв.). После того как анализ методом ЖХ-МС показал образованием продукта, реакцию смесь подвергали препаративной ВЭЖХ и получали N-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-4-фтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил)-3-(диметиламино)-N-метилпропанамида (1,95 мг, 0,0043 ммоль, выход 9%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 7,32 (td, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,12 (td, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,97 (dt, J = 7,4, 1,0 Гц, 1H), 5,68 (dd, J = 7,2, 6,0 Гц, 1H), 5,19 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,28 (dd, J = 10,8, 1,3 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,79 – 2,62 (m, 3H), 2,62 – 2,44 (m, 2H), 2,44 – 2,24 (m, 4H), 2,16 – 2,10 (m, 1H), 1,37 (m, 6H). [M+H]⁺ m/z 458,488.

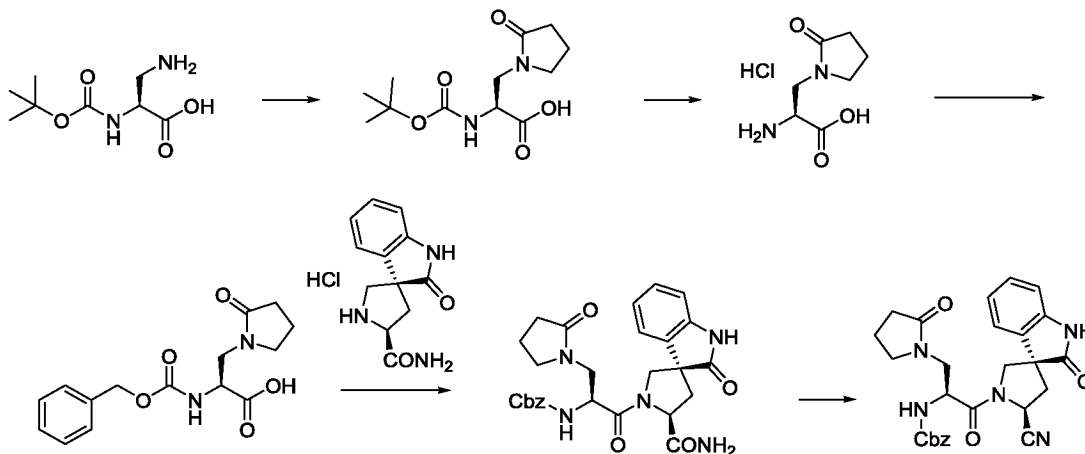
Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
540		[M+H] ⁺ 470,435	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 7,32 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (td, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,05 – 6,94 (m, 2H), 5,65 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 5,17 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,24 (dd, J = 10,8, 1,3 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,77 (td, J = 7,7, 3,4 Гц, 4H), 2,97 (s, 4H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 13,3, 7,8 Гц, 1H), 2,51 (ddd, J = 16,9, 8,4, 5,8 Гц, 1H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 3H), 1,34 (m, 6H)

541		$[M+H]^+$ 484,437	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 7,33 (td, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,12 (td, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 5,65 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 5,18 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,26 (dd, J = 10,8, 1,3 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,07 (пд, J = 7,1, 6,0, 2,7 Гц, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,82 – 2,55 (m, 5H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 4H), 1,35 (m, 6H)
542		$[M+H]^+$ 498,533	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 7,32 (td, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,12 (td, J = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,06 – 6,94 (m, 2H), 5,67 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 5,19 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (dd, J = 10,8, 1,3 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,87 – 2,57 (m, 7H), 2,57 – 2,21 (m, 3H), 1,69 (п, J = 5,7 Гц, 4H), 1,51 (п, J = 5,9, 5,5 Гц, 2H), 1,36 (m, 6H)
543		$[M+H]^+$ 444,426	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 7,32 (td, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 7,09 – 6,93 (m, 2H), 5,66 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 5,20 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (dd, J = 10,6, 1,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,85 – 2,57 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,41 – 2,24 (m, 1H), 1,37 (m, 6H)
544		$[M+H]^+$ 486,516	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 7,38 – 7,23 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 16,8, 7,6 Гц, 2H), 5,69 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 5,17 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,81 – 2,63 (m, 3H), 2,63 – 2,12 (m, 6H), 1,37 (m, 6H), 1,22 – 1,12 (m, 1H), 1,04 (dd, J = 6,7, 1,7 Гц, 9H)
545		$[M+H]^+$ 526,529	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 7,30 (m, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 7,06 – 6,94 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 5,18 (td, J = 8,4, 5,3 Гц, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 3,89 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,47 –

			2,18 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,67 (m, 3H), 1,54 – 1,43 (m, 2H), 1,36 (m, 6H), 1,10 (m, 6H)
546		$[M+H]^+$ 528,682	1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6): δ 9,72 (s, 1H), 7,29 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,08 (td, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 7,1, 1,0 Гц, 1H), 5,67 (dd, J = 7,3, 5,9 Гц, 1H), 5,16 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,20 (dd, J = 10,8, 1,3 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,81 – 2,61 (m, 5H), 2,47 (ddt, J = 10,1, 6,5, 3,4 Гц, 1H), 2,40 (td, J = 6,4, 3,2 Гц, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 2H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,99 (td, J = 10,3, 5,3 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 8,3 Гц, 3H), 1,32 (d, J = 8,5 Гц, 3H), 0,80 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,78 (d, J = 6,3 Гц, 3H)
547		$[M+H]^+$ 513,489	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,25 (s, 1H), 7,24 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 6,72 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,11 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 5,43 (dd, J = 7,3, 5,7 Гц, 1H), 5,16 (dd, J = 8,8, 7,0 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,76 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,69 (dt, J = 13,9, 6,9 Гц, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 2,38 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,95 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 21,7, 9,4 Гц, 6H)

Пример 548



Стадия 1

Вос DAP OH (2 г, 9,79 ммоль) суспендировали в смеси ТГФ (70,0 мл) и iPr₂EtN (3,42 мл, 19,59 ммоль), после чего охлаждали до температуры 0°C. Затем по каплям прибавляли 4-хлорбутаноилхлорид (1,096 мл, 9,79 ммоль) (10:25 до полудня). После перемешивания при комнатной температуре в течение 40 мин реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C. Затем, начиная с 11:15, в течение 2 мин порциями прибавляли KOtBu (4,40 г, 39,2 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь титровали 1N HCl до величины pH 1, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 30–100% смесью EtOAc в циклогексане, и получали (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропионовую кислоту (1,42 г, 2,87 ммоль, выход 29%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,73 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,15 (td, J = 8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 13,7, 5,4 Гц, 1H), 3,40 – 3,28 (m, 4H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). [M+Na] m/z 295,326.

Стадия 2

(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропионовую кислоту (389 мг, 1,43 ммоль) добавляли при комнатной температуре в перемешиваемый раствор 4 N HCl в диоксане (4,3 мл, 12 экв. HCl). Через 30 мин полученную суспензию белого цвета сразу же концентрировали при комнатной температуре и получали гидрохлорид (S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропионовой кислоты (408 мг, неочищенное соединение). Неочищенное твердое вещество белого цвета использовали без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия): δ 4,17 (dd, J = 6,4, 4,2 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 15,1, 4,2 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,54 (td, J = 7,3, 1,6 Гц, 2H), 2,45 (dd, J = 9,1, 7,6 Гц, 2H), 2,08 (кв.д, J = 8,2, 6,9 Гц, 2H).

Стадия 3

Гидрохлорид (S)-2-амино-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропионовой кислоты (20 мг, неочищенное соединение) растворяли в смеси ТГФ (0,48 мл) и воды (0,48 мл), после чего добавляли твердый NaHCO_3 (40 мг, 0,48 ммоль). Смесь охлаждали до температуры 0°C , добавляли CbzCl (15 мкл, 0,105 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре, затем распределяли между EtOAc и 1N HCl . Органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и получали неочищенное соединение – (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропионовую кислоту, которое использовали без дополнительной очистки (предположительно выход 100%). $[\text{M}+\text{H}] m/z$ 307,322.

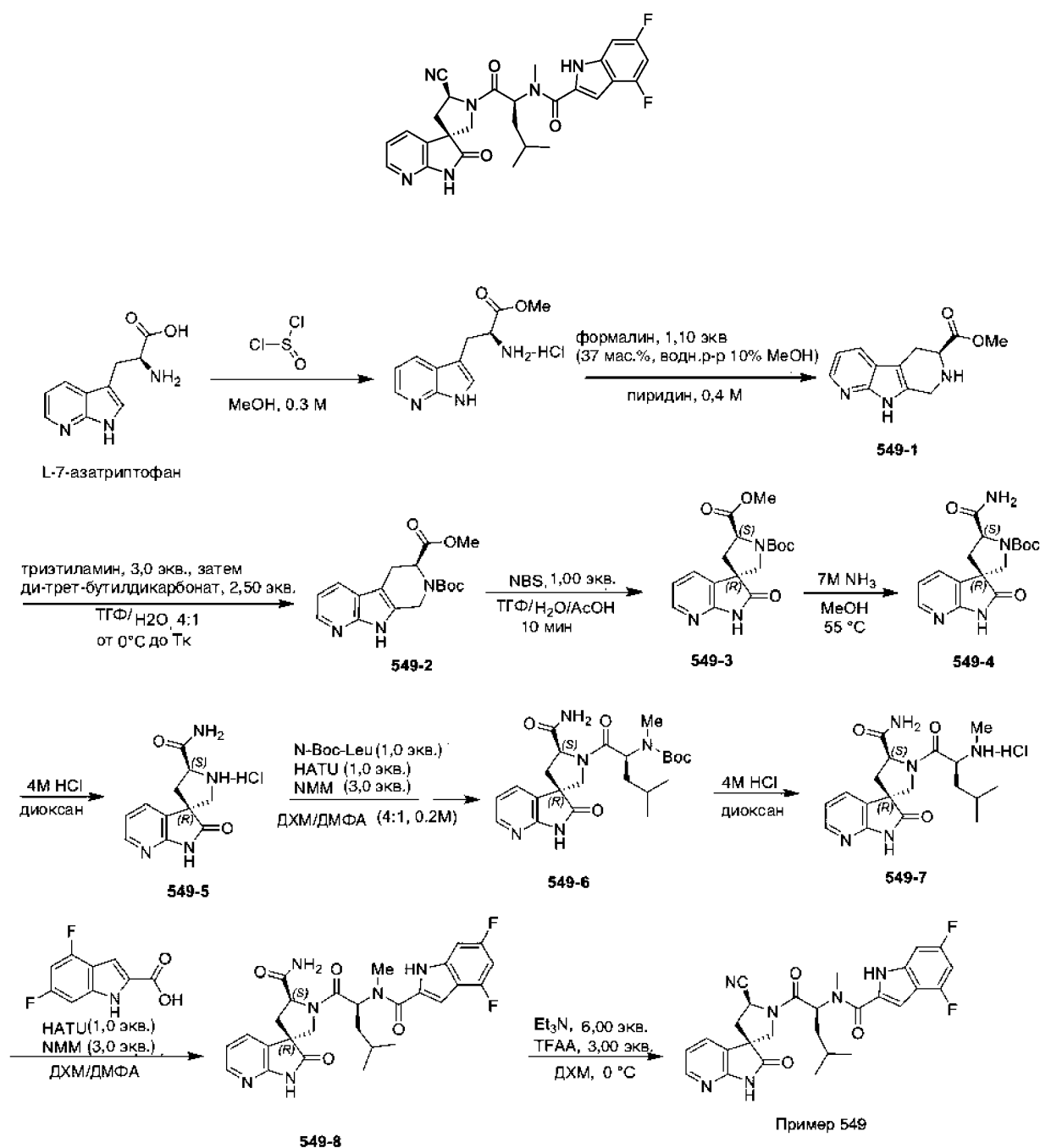
Стадия 4

в перемешиваемую смесь Соединения (1-4) (29,5 мг, 0,11 ммоль) и (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропионовой кислоты (неочищенное соединение, предположительно 0,085 ммоль) в ДМФА (0,42 мл) при температуре -10°C последовательно добавляли NATU (35 мг, 0,092 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (74 мкл, 0,424 ммоль). После этого смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную массу распределяли между EtOAc и водой, органическую фракцию последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток (предположительно выход 100%) использовали без дополнительной очистки. $[\text{M}+\text{H}] m/z$ 520,468.

Стадия 5

В перемешиваемую смесь бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-карбамоил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамата (предположительно 0,085 ммоль) добавляли при комнатной температуре реагент Бургесса (122 мг, 0,51 ммоль). Через 45 мин добавляли MeOH , смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали бензил-((S)-1-((3R,5'S)-5'-циано-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-ил)-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (1,28 мг). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ацетон- d_6): δ 9,69 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 5H), 7,26 (td, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J = 8,7, 7,0$ Гц, 1H), 5,03 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,95 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,77 (td, $J = 7,9, 4,9$ Гц, 1H), 4,16 (q, $J = 10,6$ Гц, 2H), 3,68 (dd, $J = 14,1, 7,8$ Гц, 1H), 3,60 – 3,40 (m, 4H), 2,78 (dd, $J = 13,4, 8,8$ Гц, 1H), 2,66 (dd, $J = 13,3, 7,1$ Гц, 1H), 2,20 (td, $J = 8,2, 2,1$ Гц, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 4H), 2,00 – 1,87 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] m/z$ 502,481.

Пример 549



5

Стадия 1

В круглодонную колбу емкостью 500 мл помещали (S)-2-амино-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пропионовую кислоту (3 г, 14,62 ммоль) и магнитную мешалку. Добавляли метанол (50 мл), при этом образовывалась суспензия белого цвета. Колбу продували N_2 , герметизировали резиновой прокладкой и охлаждали до температуры 0°C . При избыточном давлении N_2 медленно прибавляли тионилхлорид (3,20 мл, 43,9 ммоль), вращая при этом колбу на водяной бане. Полученный раствор бледно-желтого цвета перемешивали в течение 10 мин по мере того, как он

10

нагревался почти до комнатной температуры, после чего раствор нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. После упаривания реакционного раствора получали твердое вещество белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки

5 Стадия 2

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую неочищенный метиловый эфир 7-азатриптофана, помещали магнитную мешалку, добавляли пиридин (37 мл); при этом выделялся газ белого цвета и отмечался умеренный экзотермический эффект. Смесь обрабатывали ультразвуком и получали раствор бледно-золотистого
10 цвета. Затем добавляли формальдегид (1,197 мл, 37 мас.% водный раствор, содержащий 10% метанола, 16,08 ммоль, 1,10 экв.). К реакционной колбе присоединяли конденсатор, смесь нагревали при кипении с обратным холодильником и перемешивании в течение 1 ч, по истечении этого времени реакцию оценивали с
15 помощью ЖХ-МС как завершившуюся. Реакционную колбу помещали в ледяную баню на 20 мин, при этом наблюдалось образование густой суспензии грязно-белого цвета. Полученную суспензию фильтровали через воронку с пористым стеклянным фильтром, осадок на фильтре промывали предварительно охлажденным пиридином (2 x 20 мл), затем ДХМ (10 мл). Твердые вещества сушили в токе азота в течение ночи и получали бета-карболин (549-1) в виде твердого вещества белого цвета, которое
20 использовали без дополнительной очистки

Стадия 3

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую неочищенный бета-карболин (549-1) (3,38 г, 14,62 ммоль) и магнитную мешалку, помещали воду (7,5 мл) и ТГФ (30 мл), в результате образовывался мутный раствор. После этого реакционную
25 колбу охлаждали до температуры 0°C и добавляли триэтиламин (6,11 мл, 43,9 ммоль), затем ди-трет-бутилдикарбонат (8,49 мл, 36,6 ммоль). Реакционную колбу продували азотом и создавали избыточное давление азота. После перемешивания в течение 2 дней реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл), объединенные органические фракции
30 сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и получали остаток желтоватого цвета. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании смесью этилацетата с циклогексаном получали соединение (549-2) в виде бесцветного остатка (1,61 г, 33% после 3 стадий). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), смесь ротамеров: δ 11,40 (кажд, J = 24,6 Гц, 1H), 8,13 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 7,8, 4,7 Гц, 1H), 5,31 – 5,13 (m, 1H), 4,75 (t, J = 16,9 Гц,
35

1Н), 4,49 – 4,27 (m, 1Н), 3,57 (d, $J = 8,0$ Гц, 3Н), 3,27 (m, 1Н), 3,00 (dd, $J = 15,5, 7,1$ Гц, 1Н), 1,46 (кажд. $J = 17,6$ Гц, 9Н).

Стадия 4

Соединение (549-2) (1,60 г, 4,83 ммоль) растворяли в ТГФ (22,80 мл) и помещали в круглодонную колбу емкостью 1000 мл, содержащую магнитную мешалку. Добавляли воду (2,85 мл) и полученный бесцветный раствор, перемешиваемый магнитной мешалкой, охлаждали до температуры 0°C. В течение нескольких минут порциями прибавляли *N*-бромсукцинимид (0,859 г, 4,83 ммоль) и получали раствор желтого цвета. Затем колбу закрывали резиновой пробкой и добавляли ледяную уксусную кислоту (1,935 мл, 33,8 ммоль). Цвет реакционной массы делался интенсивнее и становился насыщенно желтым с оранжевым оттенком; перемешивание продолжали в течение 30 мин. Затем добавляли карбонат калия (3,34 г, 24,14 ммоль) и воду, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, декантировали, концентрировали при пониженном давлении и получали смолу или пену песочно-коричневого цвета. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании смесью этилацетата с циклогексаном получали чистый продукт (549-3) в виде единственного диастереомера (220 мг), а также неочищенный продукт в виде смеси диастереомеров (1,44 г, соотношение диастереомеров ~3:1, требуемый / нежелательный).

Стадия 5

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую соединение (549-3) (220 мг, 0,633 ммоль) и магнитную мешалку, добавляли метанольный раствор аммиака (4,52 мл 7М раствора, 31,7 ммоль). Колбу закрывали пластиковой пробкой, проколотой иглой, реакционный раствор желтого цвета нагревали до температуры 55°C и перемешивали в течение 6 дней. Затем реакционную смесь упаривали и получали твердое вещество (549-4) песочно-коричневого цвета.

Стадия 6

Неочищенный амид (549-4) суспендировали в растворе HCl в диоксане (3 мл 4,0М раствора, 12 ммоль). Суспензию интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, упаривали и получали гидрохлорид амина (549-5) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (95 мг, 49% после 3 стадий). ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия): δ 8,19 (dd, $J = 5,7, 1,4$ Гц, 1Н), 8,01 (ddd, $J = 7,5, 1,5, 0,6$ Гц, 1Н), 7,30 (dd, $J = 7,7, 5,9$ Гц, 1Н), 4,94 (t, $J = 8,5$ Гц, 1Н), 3,94 (t, $J = 13,2$ Гц, 1Н), 3,81 (d, $J = 12,9$ Гц, 1Н), 2,92 (dd, $J = 14,1, 9,1$ Гц, 1Н), 2,73 (dd, $J = 14,1, 7,9$ Гц, 1Н).

Стадия 7

Соединение (549-5) (181 мг, 0,593 ммоль), *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-метил-*L*-лейцин (198 мг, 0,807 ммоль) и магнитную мешалку помещали в стеклянный реакционный флакон емкостью 40 мл. Добавляли ДХМ (3 мл) и ДМФА (0,750 мл) и получали суспензию белого цвета. Смесь охлаждали до температуры 0°C; добавляли *N*-метилморфолин (0,261 мл, 2,373 ммоль), затем НАТУ (226 мг, 0,593 ммоль). Флакон продували азотом и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивая в течение ночи. Затем реакционную смесь наносили на целит при упаривании и очищали неочищенную смесь при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (4 г), элюируя смесью ДХМ/MeOH, в результате получали продукт промежуточной чистоты, который далее очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ и получали продукт (549-6) в виде бесцветного твердого вещества.

Стадия 8

Полученный выше продукт (549-6) помещали в стеклянный сцинтиллятор, содержащий магнитную мешалку, и обрабатывали HCl в диоксане (2 мл 4,0M раствор, 8,00 ммоль). Полученную гетерогенную суспензию перемешивали в течение 11 ч; летучие вещества удаляли при пониженном давлении и получали твердое вещество (549-7) белого цвета.

Стадия 9

Соединение (549-7), полученное выше, растворяли в ДХМ (0,8 мл) и ДМФА (0,200 мл) с образованием суспензии белого цвета. Добавляли *N*-метилморфолин (0,0717 мл, 0,652 ммоль); смесь сразу же осветлялась, превращаясь в бесцветный раствор. Добавляли в токе азота НАТУ (62,0 мг, 0,163 ммоль), затем 4,6-дифтор-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту (32,1 мг, 0,163 ммоль). Флакон снова продували азотом, закрывали и реакционную массу перемешивали в течение 3 ч, после чего реакцию гасили, распределяя между насыщенным на четверть водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Слои разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл); объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и получали остаток (549-8) грязно-белого цвета.

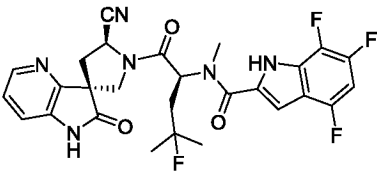
Стадия 10

В стеклянный реакционный сосуд емкостью 40 мл, содержащий неочищенный амид (549-8) и магнитную мешалку, добавляли ДХМ (1,25 мл). Сосуд продували

азотом, охлаждали до температуры 0°C и добавляли в него триэтиламин (0,1555 мл, 1,116 ммоль). Затем по каплям прибавляли трифторуксусный ангидрид (0,0787 мл, 0,557 ммоль) и получали реакционную смесь желтоватого цвета, которую оставляли на 1,25 ч при перемешивании нагреваться до комнатной температуры, к этому времени анализ методом ЖХ-МС показал расходование исходного вещества. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃; слои разделяли, органические фракции сушили солевым раствором затем концентрировали при пониженном давлении и получали смолу желтого цвета. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и получали бесцветную пленку, которую лиофилизировали с получением Примера 549 в виде сыпучего порошка белого цвета (34 мг, выход после 4 стадий 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 10,87 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 6,81 – 6,67 (m, 2H), 5,55 (dd, J = 9,7, 5,4 Гц, 1H), 5,21 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,83 (ddd, J = 13,4, 8,6, 1,2 Гц, 1H), 2,72 (dd, J = 13,4, 8,0 Гц, 1H), 1,96 (ddd, J = 14,4, 9,7, 4,9 Гц, 1H), 1,76 (ddd, J = 14,2, 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,62 (dtd, J = 8,9, 6,6, 4,9 Гц, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,94 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 521,0.

Следующие примеры были получены с использованием протокола, аналогичного описанному выше.

Пример	Структура	МС	ЯМР
550		[M+H] ⁺ 538,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆): δ 11,28 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,03 – 7,84 (m, 1H), 7,49 – 7,32 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 6,80 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 5,54 (dd, J = 9,7, 5,4 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,84 (ddd, J = 13,4, 8,5, 1,2 Гц, 1H), 2,72 (dd, J = 13,4, 8,0 Гц, 1H), 1,96 (ddd, J = 14,3, 9,9, 4,9 Гц, 1H), 1,78 (ddd, J = 14,2, 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,95 (d, J = 8,5 Гц, 3H)
551		[M+H] ⁺ 556,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆), смесь ротамеров: δ 11,12 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,27 – 7,17

			(m, 1H), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 6,80 (td, $J = 9,5, 5,2, 2,4$ Гц, 1H), 6,60 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,66 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5,10 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,60 (кажд, $J = 13,4, 7,9$ Гц, 1H), 2,51 – 2,15 (m, 2H), 1,37 – 1,30 (m, 3H), 1,30 – 1,24 (m, 3H)
552		[M+H] ⁺ 556,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆): δ 11,07 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,79 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,84 – 3,58 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,66 (кажд, $J = 13,0, 9,1$ Гц, 1H), 2,55 – 2,39 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,40 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H)

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Флуоресцентный анализ 3С-подобной (3CL) протеазы SARS-CoV-2 (FRET,
 англ. Fluorescence Resonance Energy Transfer – резонансный перенос энергии
 5 флуоресценции): Рекомбинантную 3CL-протеазу SARS-CoV-2 экспрессировали и
 очищали. Синтезировали пептидный субстрат TAMRA-SITSAVLQSGFRKMK-DabcyI-OH
 3CLpro. В исследовании использовали 384-луночные микропланшеты малого объема с
 черным круглым дном. При стандартном анализе растворяли 0,85 мкл тестируемого
 соединения в ДМСО и инкубировали при комнатной температуре с протеазой 3CL
 10 SARS-CoV-2 (10 нМ) в 10 мкл аналитического буфера (50 мМ HEPES (англ. N-2-
 hydroxyethylpiperazine-N-2-ethanesulfonic acid – N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-
 этансульфоная кислота) [pH 7,5], 1 мМ DTT (англ. dithiothreitol – дитиотреитол),
 0,01% BSA (англ. bovine serum albumine – бычий сывороточный альбумин), 0,01%
 15 Triton-X 100) в течение 30 мин. Затем добавляли 10 мкл субстрата 3CL-протеазы (40
 мМ) в аналитическом буфере и аналитическую систему непрерывно контролировали в
 течение 1 ч на многорежимном планшетном ридере Envision, работающем в режиме
 кинетики флуоресценции с возбуждением при длине волны 540 нм и излучением при

длине волны 580 нм при комнатной температуре. По стандартной методике в планшеты не добавляли никаких соединений (только ДМСО) и контрольных ферментов. Все эксперименты проводили в двух параллелях.

5 Анализ данных: активность фермента протеазы 3CL SARS-CoV-2 измеряли как начальную скорость линейной фазы (RFU/с, англ. Relative Fluorescence Unit – относительная единица флуоресценции) и нормализовали к контролируемым образцам, содержащим ДМСО (активность 100%) и не содержащим фермента (активность 0%), для определения процента остаточной активности при различных концентрациях тестируемых соединений (0 – 10 мкМ). Данные сопоставляли с
10 нормализованной активностью (переменный угол наклона) и концентрацией в GraphPad Prism 7 для определения IC₅₀. Все эксперименты проводили в двух параллелях, диапазоны IC₅₀ представлены следующим образом: А < 0,1 мМ; В 0,1–1 мМ; С > 1 мМ.

Таблица 1

15

Суммарные данные по активности

Соединение	FRET IC ₅₀	Соединение	FRET IC ₅₀
1	В	2	А
3	С	4	А
5	А	6	С
7	А	8	А
9	В	10	В
11	А	12	С
13	А	14	В
15	А	16	В
17	А	18	С
19	А	20	А
21	А	22	В
23	А	24	В
25	А	26	В
27	А	28	А
29	А	30	А
31	В	32	А
33	А	34	С

35	C	36	B
37	B	38	C
39	A	40	A
41	A	42	A
43	B	44	A
45	A	46	A
47	A	48	B
49	A	50	A
51	A	52	A
53	A	54	A
55	A	56	A
57	A	58	A
59	A	60	A
61	A	62	A
63	A	64	A
65	A	66	A
67	A	68	A
69	A	70	A
71	A	72	A
73	A	74	A
75	A	76	A
77	B	78	A
79	A	80	A
81	A	82	A
83	A	84	A
85	A	86	A
87	A	88	A
89	A	90	A
91	A	92	A
93	A	94	A
95	A	96	A
97	A	98	A
99	A	100	A
101	A	102	A
103	A	104	A
105	A	106	A

107	A	108	A
109	A	110	A
111	A	112	A
113	A	114	A
115	A	116	A
117	-	118	-
119	A	120	B
121	A	122	A
123	A	124	A
125	A	126	A
127	A	128	C
129	C	130	B
131	A	132	A
133	A	134	B
135	A	136	A
137	A	138	A
139	A	140	B
141	A	142	B
143	A	144	A
145	A	146	A
147	A	148	A
149	A	150	A
151	C	152	A
153	A	154	A
155	C	156	C
157	C	158	C
159	C	160	C
161	C	162	A
163	B	164	A
165	B	166	A
167	A	168	A
169	A	170	A
171	A	172	A
173	A	174	A
175	A	176	A
177	A	178	A

179	A	180	A
181	A	182	A
183	B	184	B
185	A	186	A
187	A	188	A
189	B	190	B
191	A	192	B
193	B	194	B
195	A	196	A
197	B	198	B
199	B	200	A
201	B	202	B
203	A	204	B
205	A	206	B
207	A	208	A
209	A	210	A
211	B	212	A
213	A	214	A
215	A	216	A
217	B	218	B
219	B	220	A
221	A	222	B
223	B	224	A
225	C	226	A
227	A	228	A
229	A	230	B
231	B	232	B
233	B	234	A
235	A	236	B
237	A	238	A
239	B	240	A
241	A	242	A
243	B	244	B
245	A	246	B
247	B	248	B
249	A	250	A

251	B	252	A
253	A	254	A
255	A	256	A
257	B	258	B
259	B	260	B
261	B	262	B
263	B	264	B
265	B	266	B
267	A	268	B
269	A	270	A
271	B	272	B
273	B	274	A
275	A	276	A
277	B	278	A
279	B	280	A
281	A	282	B
283	A	284	A
285	B	286	A
287	A	288	B
289	A	290	B
291	A	292	A
293	A	294	A
295	A	296	B
297	B	298	B
299	A	300	B
301	A	302	B
303	A	304	A
305	A	306	A
307	B	308	A
309	A	310	A
311	B	312	A
313	B	314	B
315	A	316	A
317	A	318	A
319	A	320	A
321	A	322	A

323	A	324	B
325	A	326	A
327	A	328	A
329	A	330	A
331	A	332	A
333	A	334	A
335	B	336	A
337	A	338	A
339	B	340	B
341	B	342	A
343	A	344	B
345	A	346	A
347	A	348	A
349	A	350	A
351	A	352	A
353	A	354	A
355	A	356	A
357	A	358	A
359	A	360	A
361	A	362	A
363	A	364	A
365	A	366	A
367	A	368	A
369	A	370	A
371	A	372	A
373	A	374	B
375	A	376	A
377	A	378	A
379	A	380	A
381	A	382	A
383	A	384	A
385	B	386	A
387	C	388	A
389	A	390	A
391	A	392	A
393	A	394	A

395	A	396	A
397	A	398	A
399	A	400	A
401	A	402	A
403	A	404	A
405	A	406	A
407	A	408	A
409	A	410	A
411	A	412	A
413	A	414	A
415	A	416	A
417	A	418	A
419	A	420	A
421	A	422	A
423	A	424	A
425	A	426	A
427	A	428	A
429	C	430	C
431	C	432	C
433	A	434	B
435	B	436	B
437	B	438	B
439	B	440	A
441	B	442	A
443	B	444	B
445	B	446	B
447	A	448	A
449	B	450	A
451	A	452	A
453	A	454	A
455	A	456	A
457	A	458	A
459	A	460	A
461	A	462	A
463	A	464	A
465	A	466	A

467	A	468	A
469	A	470	A
471	A	472	A
473	A	474	A
475	A	476	A
477	A	478	A
479	A	480	A
481	A	482	A
483	A	484	A
485	B	486	A
487	A	488	A
489	A	490	A
491	A	492	A
493	A	494	A
495	A	496	C
497	C	498	A
499	A	500	A
501	A	502	A
503	A	504	A
505	A	506	A
507	A	508	A
509	A	510	A
511	A	512	A
513	A	514	A
515	A	516	A
517	A	518	A
519	A	520	A
521	A	522	B
523	A	524	A
525	A	526	A
527	A	528	B
529	B	530	A
531	A	532	A
533	A	534	A
535	B	536	B
537	A	538	C

539	A	540	A
541	A	542	A
543	A	544	A
545	A	546	A
547	A	548	B
549	A	550	A
551	A	552	A

Протокол анализа 229E

Приготовление вирусного вещества: для культивирования коронавируса человека 229E (hCoV) использовали клетки MRC-5 (клеточную линию диплоидных клеток, состоящую из фибробластов, первоначально полученных из легочной ткани 14-недельного абортрованного плода мужского пола белой расы). Колбы инокулировали hCoV-229E и после того, как цитопатический эффект (CPE) превысил 70%, собирали штаммы вируса. Штаммы вируса в питательной среде (EMEM (англ. Eagle's Minimum Essential Medium – минимальная эссенциальная среда Игла), 1% Penn/Strep, 1% заменимых аминокислот, 10% инактивированного нагреванием FBS) с добавлением 5% глицерина быстро замораживали с помощью жидкого азота и хранили при температуре -80°C. Титры вирусных штаммов количественно определяли с помощью анализа TCID₅₀ (50% median tissue culture infectious dose – средняя доза, инфицирующая культуру ткани), как описано в других источниках.

Анализ живого вируса 229E: в этом анализе использовали 384-луночные пластиковые планшеты черного цвета, с прозрачным дном, с поверхностью, обработанной клеточной культурой. С помощью дозатора жидкостей ЕСНО в лунки планшетов добавляли 3-кратные серийные разведения контрольных и тестируемых соединений, суспендированных в ДМСО, в двух параллелях общим объемом 125 нл на лунку. Клетки MRC-5 ниже 17-го пассажа засеивали с использованием питательной среды во внутренние 240 лунок 384-луночного планшета в количестве 1500 клеток на лунку в объеме 12,5 мкл. Затем в лунки добавляли вирусный штамм при множественности заражения (англ. MOI) 0,05 в объеме 12,5 мкл/лунку, доводя общий объем каждой лунки до ~25 мкл. Каждый планшет имел контрольный ряд из 20 лунок, содержащих клетки плюс ДМСО и вирус, но не содержащих соединения (положительный контроль, максимальное значение CPE (англ. cytopathogenic effect – цитопатическое действие), минимальный сигнал ATPlite), и ряд лунок, содержащих клетки плюс ДМСО, но не содержащих соединения или вируса (отрицательный контроль, минимальное CPE, максимальный сигнал ATPlite), а также ряд лунок, не

содержащих клеток или вируса или соединения (планшет для фоновой калибровки/контроль реагента). В контрольные лунки, содержащие клетки, но не содержащие вируса, добавляли дополнительно по 12,5 мкл питательной среды, содержащей такое же количество глицерина, как в лунках с вирусным штаммом, для поддержания одинаковых условий среды и объема. Внешние 2 ряда/колонки лунок заполняли 30 мкл питательной среды (DMEM (англ. Dulbecco modified Eagle's medium – модифицированная по способу Дульбекко среда Игла), 1% Penn/Strep), действующей в качестве теплового и испарительного барьера вокруг тестируемых лунок. После добавления всех компонентов осторожно постукивали рукой по боковым сторонам планшетов для более равномерного распределения клеток по лункам. После подтверждения распределения клеток планшеты инкубировали при температуре 34°C в CO₂-инкубаторе с регулировкой влажности в течение 6 дней. По истечении 6-дневного инкубационного периода планшеты считывали с помощью системы ATPlite (добавляли по 12,5 мкл на лунку), позволяющей определить количество АТФ (показатель здорового состояния клеток), присутствующего в каждой лунке. Аналитические планшеты считывали с помощью люминометра Envision. Полученные данные использовали для расчета процента клеток в здоровом состоянии на лунку по сравнению с лунками с отрицательным контролем и определяли величину EC₅₀ каждого соединения с помощью программного обеспечения ExcelFit и аппроксимации 4-параметрической логистической кривой.

Все эксперименты проводили в двух параллелях, диапазоны EC₅₀ представлены следующим образом: А < 0,1 мкМ; В 0,1-1 мкМ; С > 1 мкМ.

Таблица 2

Суммарные данные по активности

Соединение	229E EC ₅₀	Соединение	229E EC ₅₀
1	В	2	В
3	С	4	В
5	В	6	-
7	-	8	-
9	-	10	-
11	А	12	В
13	А	14	А
15	А	16	В

17	A	18	B
19	A	20	A
21	A	22	-
23	A	24	A
25	A	26	A
27	A	28	A
29	A	30	A
31	B	32	B
33	C	34	C
35	C	36	B
37	B	38	-
39	C	40	B
41	C	42	A
43	A	44	A
45	A	46	A
47	B	48	B
49	A	50	A
51	A	52	A
53	-	54	-
55	-	56	-
57	-	58	B
59	C	60	B
61	C	62	C
63	C	64	C
65	A	66	A
67	-	68	-
69	-	70	-
71	-	72	-
73	-	74	-
75	-	76	-
77	-	78	-
79	-	80	-
81	-	82	A
83	-	84	-
85	A	86	A
87	A	88	A

89	B	90	B
91	A	92	A
93	A	94	-
95	B	96	B
97	C	98	B
99	-	100	B
101	-	102	C
103	B	104	A
105	A	106	-
107	-	108	-
109	-	110	-
111	-	112	-
113	A	114	A
115	A	116	A
117	-	118	-
119	B	120	C
121	B	122	B
123	A	124	A
125	B	126	A
127	A	128	C
129	C	130	-
131	-	132	-
133	-	134	A
135	A	136	A
137	A	138	A
139	A	140	A
141	A	142	A
143	A	144	A
145	A	146	A
147	A	148	A
149	A	150	A
151	-	152	-
153	A	154	A
155	C	156	C
157	B	158	B
159	C	160	C

161	C	162	-
163	-	164	-
165	-	166	-
167	A	168	A
169	A	170	A
171	A	172	A
173	A	174	A
175	A	176	A
177	A	178	A
179	A	180	A
181	A	182	A
183	A	184	A
185	A	186	A
187	A	188	A
189	A	190	A
191	A	192	A
193	A	194	A
195	A	196	A
197	A	198	A
199	A	200	A
201	A	202	A
203	A	204	A
205	A	206	A
207	A	208	A
209	A	210	A
211	A	212	A
213	A	214	A
215	A	216	A
217	A	218	A
219	A	220	A
221	A	222	A
223	A	224	A
225	B	226	A
227	A	228	A
229	A	230	A
231	A	232	A

233	A	234	A
235	A	236	A
237	A	238	A
239	A	240	A
241	A	242	A
243	A	244	A
245	A	246	A
247	A	248	A
249	A	250	A
251	A	252	A
253	A	254	A
255	A	256	A
257	A	258	A
259	A	260	A
261	B	262	B
263	A	264	A
265	B	266	A
267	A	268	A
269	A	270	A
271	A	272	A
273	A	274	A
275	A	276	A
277	A	278	A
279	A	280	A
281	A	282	A
283	A	284	A
285	A	286	A
287	A	288	A
289	-	290	-
291	-	292	-
293	-	294	-
295	-	296	-
297	-	298	-
299	-	300	-
301	-	302	-
303	-	304	-

305	-	306	-
307	B	308	B
309	A	310	B
311	A	312	B
313	C	314	A
315	B	316	A
317	B	318	A
319	A	320	B
321	B	322	A
323	B	324	B
325	-	326	-
327	-	328	-
329	-	330	-
331	-	332	-
333	-	334	-
335	-	336	-
337	-	338	-
339	-	340	-
341	-	342	B
343	B	344	B
345	A	346	A
347	A	348	B
349	B	350	B
351	B	352	A
353	A	354	A
355	A	356	A
357	-	358	-
359	-	360	-
361	-	362	-
363	-	364	-
365	-	366	-
367	-	368	-
369	-	370	A
371	A	372	A
373	B	374	B
375	A	376	A

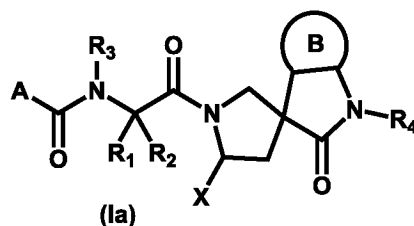
377	A	378	A
379	A	380	A
381	A	382	A
383	A	384	-
385	-	386	-
387	-	388	-
389	-	390	-
391	-	392	-
393	-	394	-
395	-	396	-
397	-	398	-
399	-	400	-
401	-	402	A
403	-	404	-
405	-	406	-
407	-	408	-
409	-	410	-
411	-	412	A
413	A	414	A
415	A	416	A
417	A	418	B
419	B	420	-
421	-	422	A
423	A	424	A
425	-	426	-
427	A	428	A
429	-	430	-
431	-	432	C
433	-	434	-
435	A	436	A
437	A	438	A
439	A	440	A
441	A	442	A
443	B	444	B
445	B	446	B
447	B	448	A

449	B	450	A
451	B	452	B
453	-	454	A
455	A	456	-
457	-	458	-
459	-	460	-
461	-	462	-
463	-	464	-
465	-	466	-
467	-	468	-
469	-	470	-
471	-	472	A
473	B	474	B
475	B	476	B
477	B	478	B
479	B	480	A
481	B	482	A
483	B	484	B
485	B	486	B
487	B	488	-
489	-	490	-
491	-	492	B
493	B	494	B
495	B	496	C
497	C	498	A
499	A	500	A
501	A	502	A
503	A	504	A
505	A	506	-

Хотя настоящее изобретение было подробно показано и описано применительно к его предпочтительным вариантам осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях без отклонения от объема изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное Формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбран из:

- 1) $-R_{11}$;
- 2) $-OR_{12}$; и
- 3) $-NR_{13}R_{14}$;

B представляет собой возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил;

X выбран из:

- 1) $-CN$;
- 2) $-C(O)R_{15}$;
- 3) $-CH(OH)SO_3R_{16}$;
- 4) $-C(O)NR_{13}R_{14}$; и
- 5) $-C(O)C(O)NR_{13}R_{14}$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из:

- 1) водорода;
- 2) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;
- 4) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
- 5) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 6) возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила;
- 7) возможно замещенного арила;
- 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

в альтернативном варианте R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное карбоциклическое кольцо или возможно замещенное 3–8-членное гетероциклическое кольцо;

R_3 представляет собой водород или возможно замещенный $-C_1-C_8$ алкил;

R_4 представляет собой водород, возможно замещенный $-C_1-C_4$ алкил, возможно замещенный $-C_2-C_4$ алкенил или возможно замещенный $-C_3-C_6$ циклоалкил;

каждый из R_{11} и R_{12} независимо выбран из:

- 1) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 2) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;
- 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
- 4) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 5) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила;
- 6) возможно замещенного арила;
- 7) возможно замещенного арилалкила;
- 8) возможно замещенного гетероарила; и
- 9) возможно замещенного гетероарилалкила;

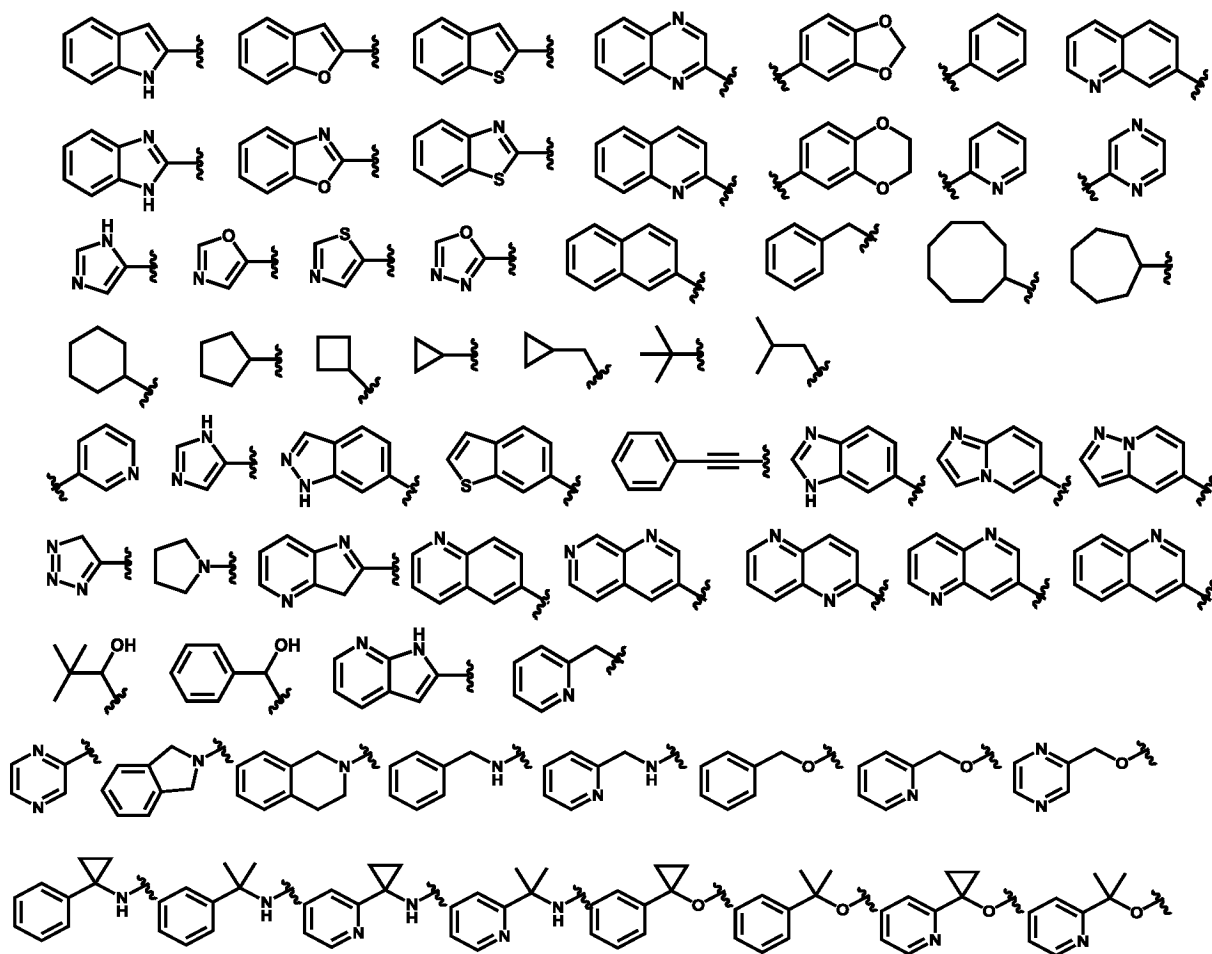
каждый из R_{13} и R_{14} независимо выбран из:

- 1) водорода;
- 2) возможно замещенного $-C_1-C_8$ алкила;
- 3) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкенила;
- 4) возможно замещенного $-C_2-C_8$ алкинила;
- 5) возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила;
- 6) возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила;
- 7) возможно замещенного арила;
- 8) возможно замещенного арилалкила;
- 9) возможно замещенного гетероарила; и
- 10) возможно замещенного гетероарилалкила;

в альтернативном варианте R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 3–8-членное гетероциклическое кольцо;

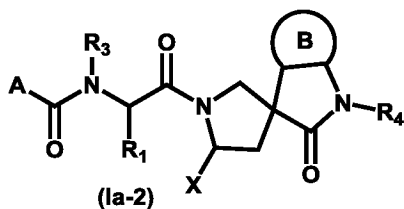
R_{15} представляет собой водород, гидроксил или возможно замещенный $-C_1-C_8$ алкил; а R_{16} представляет собой водород или Na^+ .

2. Соединение по п. 1, где А получен из одного из следующего и возможно является замещенным:



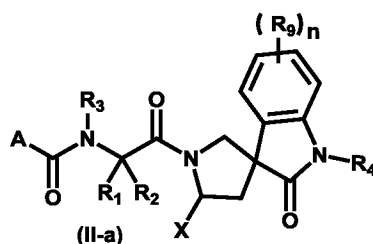
3. Соединение по п. 1, где X представляет собой -CN, -C(O)R₅ или -C(O)C(O)NR₃R₄, где R₃, R₄ и R₅ являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение по п. 1, представленное Формулой (Ia-2), или его фармацевтически приемлемая соль:



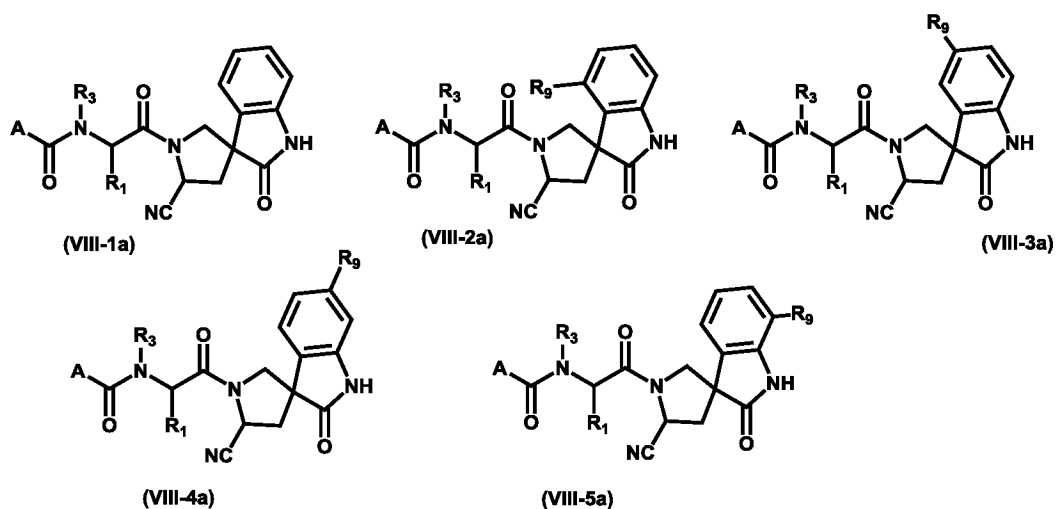
где A, B, R₁, R₃, R₄ и X являются такими, как определено в п. 1.

5. Соединение по п. 1, представленное Формулой (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль:



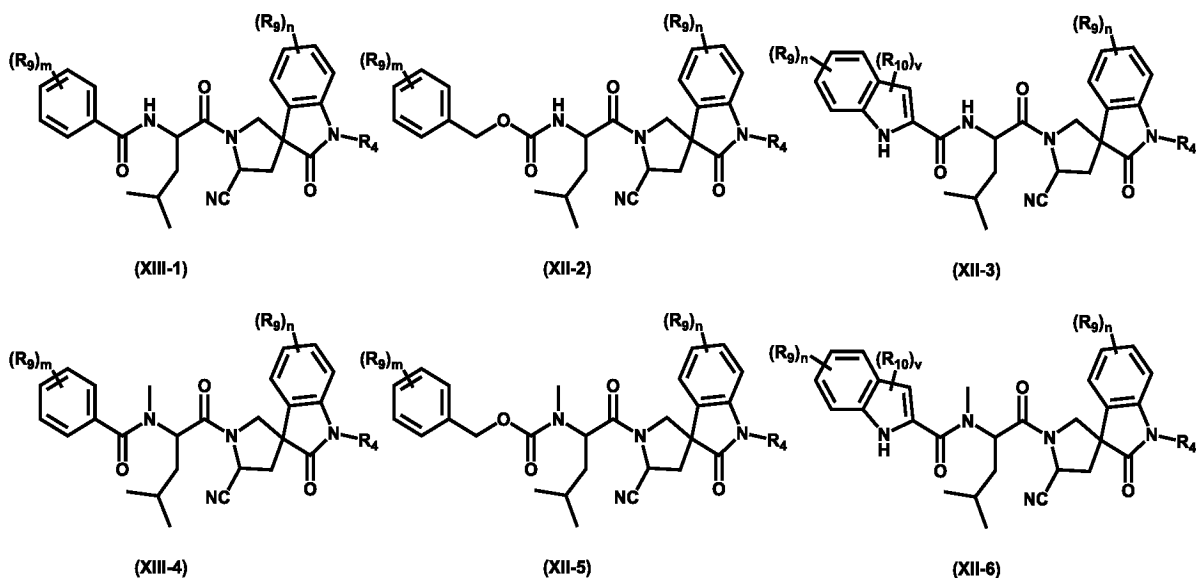
где n равно 0, 1, 2, 3 или 4; R_9 независимо выбран из галогена; $-CN$; $-OR_{11}$; $-SR_{11}$; $-NR_{13}R_{14}$; $-OC(O)NR_{13}R_{14}$; возможно замещенного $-C_1-C_6$ алкила; возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила; возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила; возможно замещенного арила; и возможно замещенного гетероарила; A , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{11} , R_{13} , R_{14} и X являются такими, как определено в п. 1.

6. Соединение по п. 1, представленное одной из Формул (VIII-1a) – (VIII-5a), или его фармацевтически приемлемая соль;



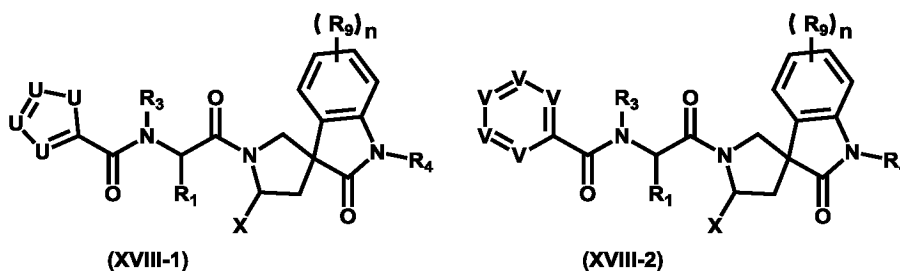
где R_9 независимо выбран из: галогена; $-CN$; $-OR_{11}$; $-SR_{11}$; $-NR_{13}R_{14}$; $-OC(O)NR_{13}R_{14}$; возможно замещенного $-C_1-C_6$ алкила; возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила; возможно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила; возможно замещенного арила; и возможно замещенного гетероарила; R_{11} , R_{13} , R_{14} , A , R_1 и R_3 являются такими, как определено в п. 1.

7. Соединение по п. 1, представленное одной из Формул (XIII-1) – (XIII-6), или его фармацевтически приемлемая соль:



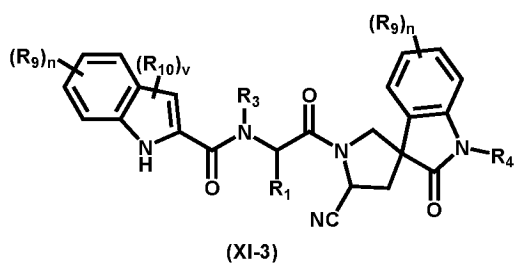
где n равно 0, 1, 2, 3 или 4; m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; v равно 0, 1 или 2; R_9 независимо выбран из: галогена; $-CN$; $-OR_{11}$; $-SR_{11}$; $-NR_{13}R_{14}$; $-OC(O)NR_{13}R_{14}$; возможно замещенного $-C_1-C_6$ алкила; возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила; возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила; возможно замещенного арила; и возможно замещенного гетероарила; R_{10} представляет собой возможно замещенный $-C_1-C_4$ алкил или возможно замещенный $-C_3-C_6$ циклоалкил; R_4 , R_{11} , R_{13} и R_{14} являются такими, как определено в п. 1.

8. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение Формулы (Ia) представлено Формулой (XVIII-1) или Формулой (XVIII-2):



где n равно 0, 1, 2, 3 или 4; R_9 независимо выбран из: галогена; $-CN$; $-OR_{11}$; $-SR_{11}$; $-NR_{13}R_{14}$; $-OC(O)NR_{13}R_{14}$; возможно замещенного $-C_1-C_6$ алкила; возможно замещенного $-C_3-C_8$ циклоалкила; возможно замещенного 3–8-членного гетероциклоалкила; возможно замещенного арила; и возможно замещенного гетероарила; один из U представляет собой N или NR_{13} , другой U представляет собой N , NR_{13} или CR_{13} , еще один U представляет собой N , NR_{13} или CR_{13} , а четвертый U представляет собой O , S , N , NR_{13} или CR_{13} ; каждый из V независимо представляет собой CR_{13} или N ; а R_1 , R_3 , R_4 , R_9 , R_{13} , R_{14} и X являются такими, как определено в п. 1.

9. Соединение по п. 1, представленное Формулой (XI-3)



где

каждое из n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

v равно 0;

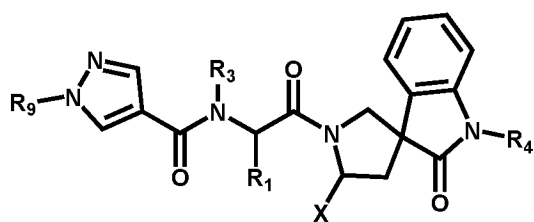
R₃ представляет собой водород, метил или CD₃;

R₁ представляет собой C₁-C₈-алкил или арилалкил;

R₄ представляет собой водород; а

каждый R₉ представляет собой галоген или C₁-C₈-алкокси.

10. Соединение по п. 1, представленное формулой



где

X представляет собой CN;

R₃ представляет собой водород, метил или CD₃;

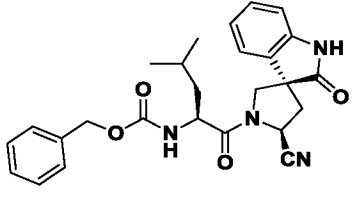
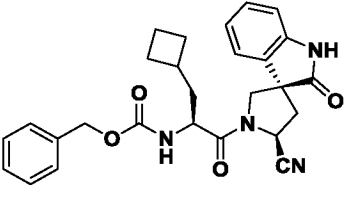
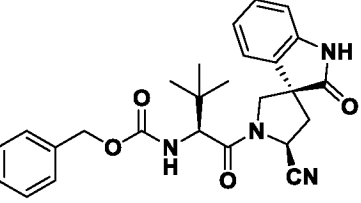
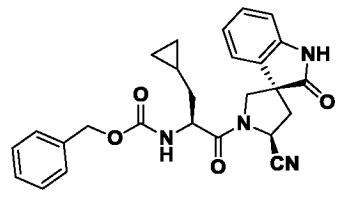
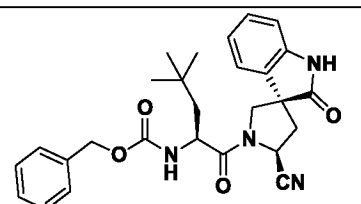
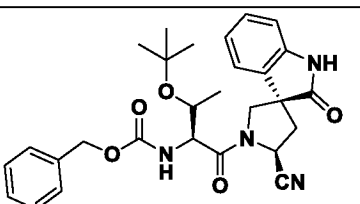
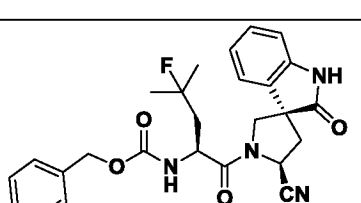
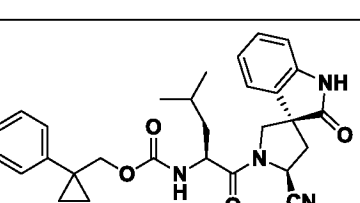
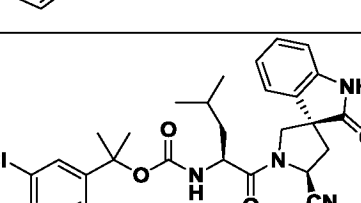
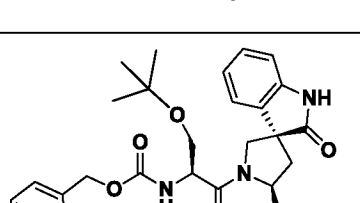
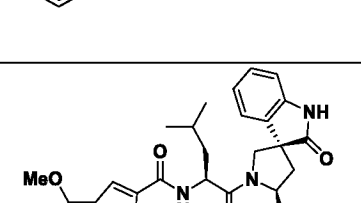
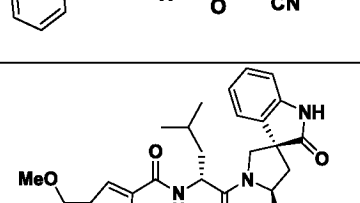
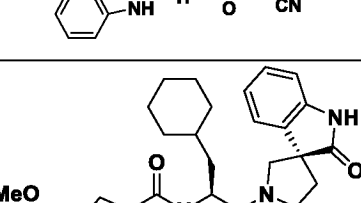
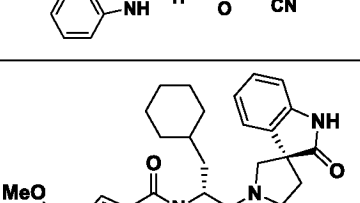
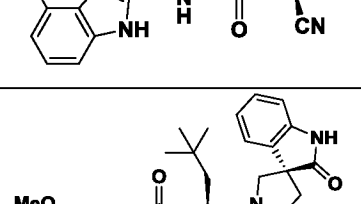
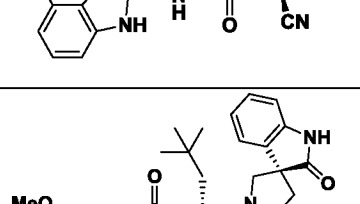
R₁ представляет собой C₁-C₈-алкил, арилалкил или C₃-C₆-циклопропил-C₁-C₄-алкил;

R₄ представляет собой водород; а

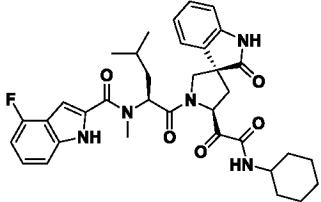
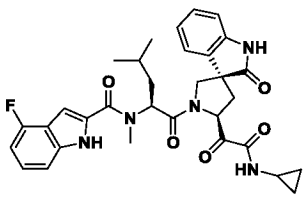
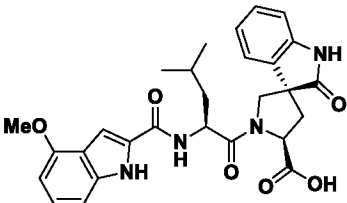
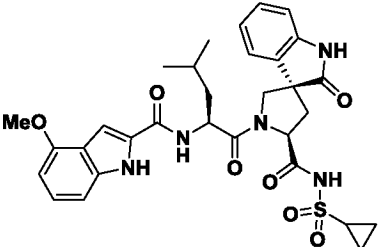
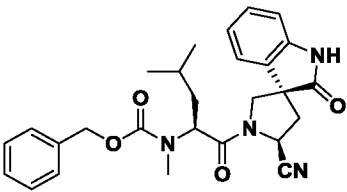
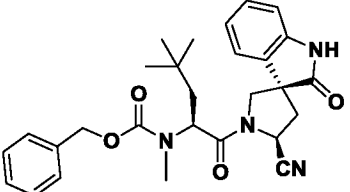
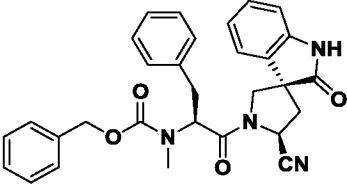
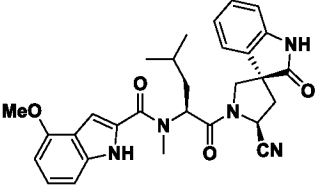
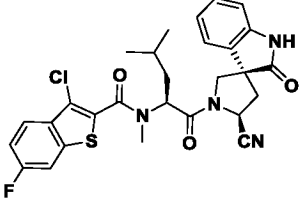
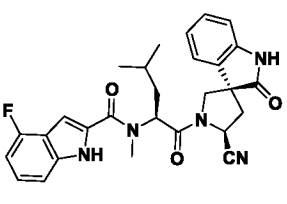
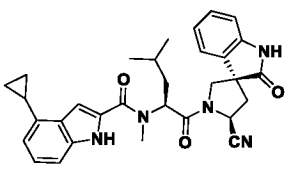
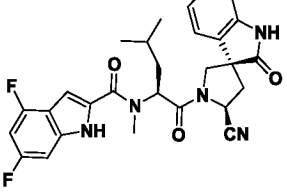
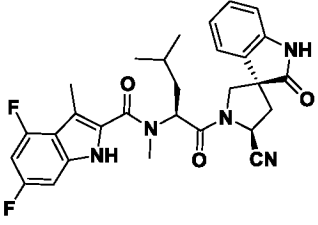
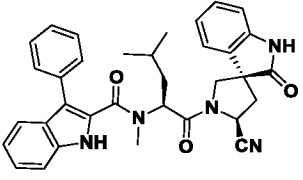
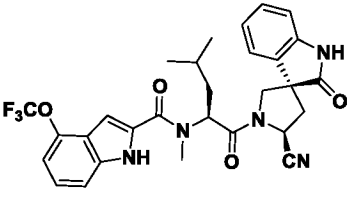
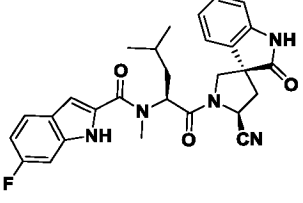
R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил или фенил, возможно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила и C₁-C₆-галогеналкила.

11. Соединение по п. 1, выбранное из соединений, представленных ниже, или его фармацевтически приемлемая соль:

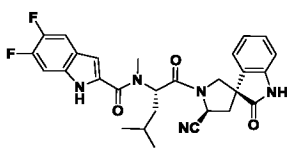
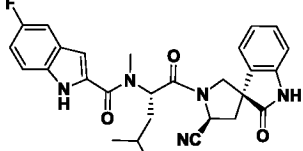
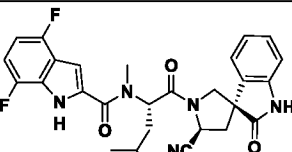
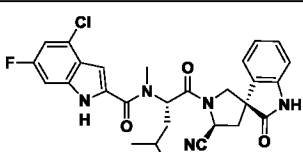
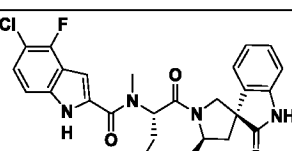
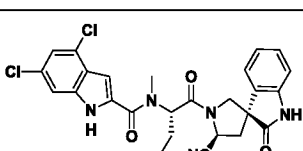
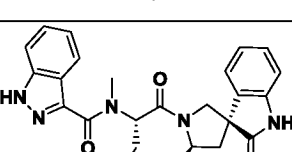
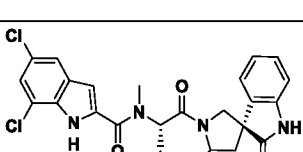
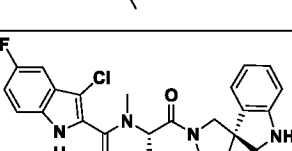
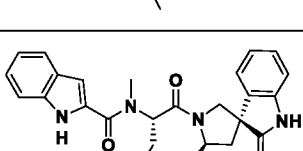
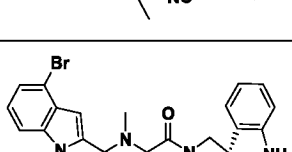
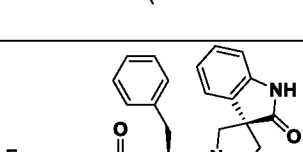
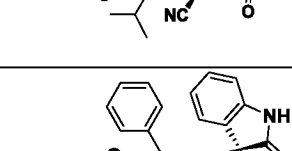
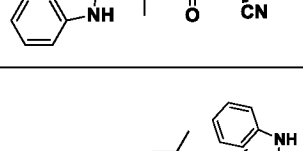
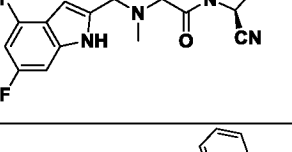
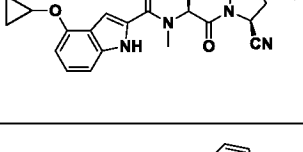
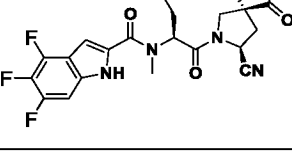
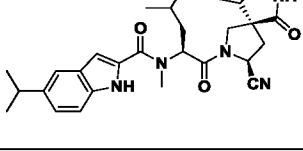
Соединение	Структура	Соединение	Структура

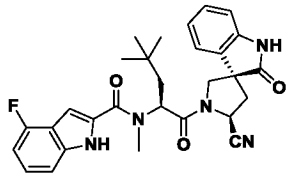
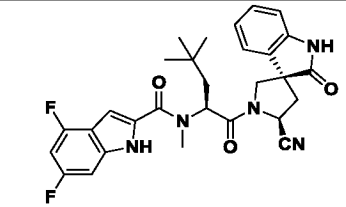
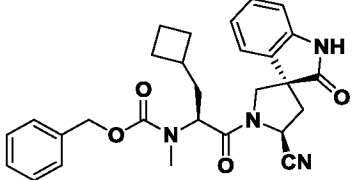
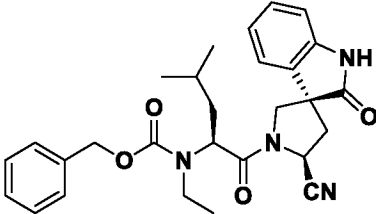
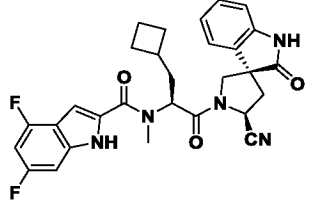
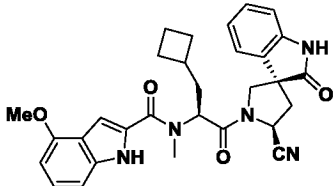
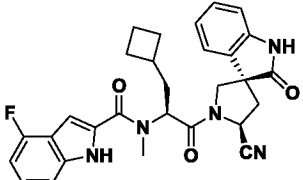
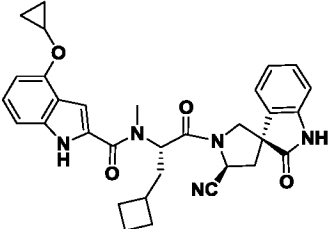
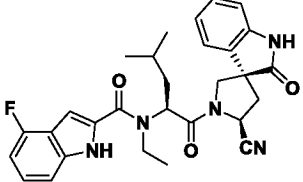
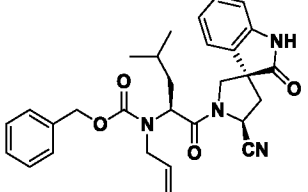
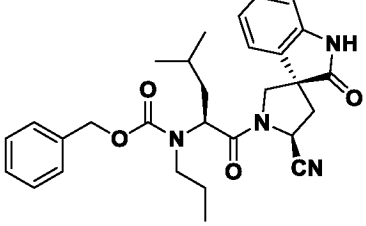
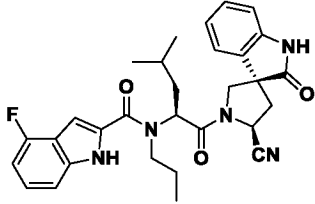
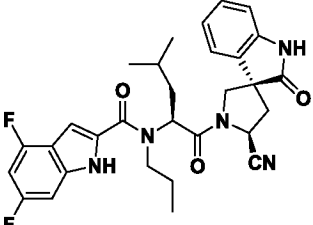
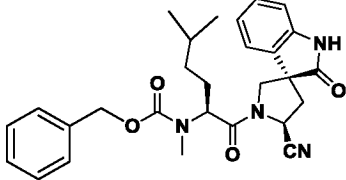
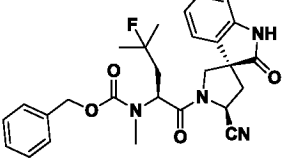
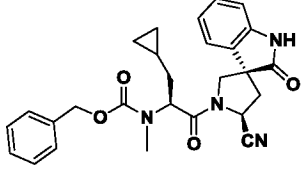
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

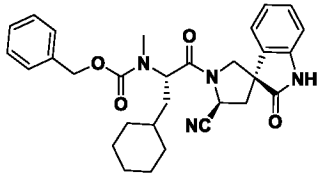
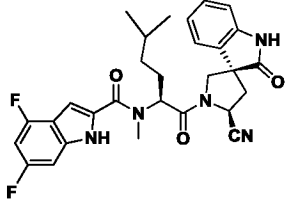
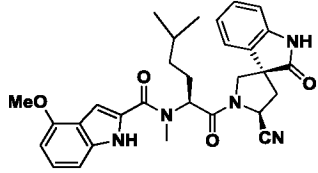
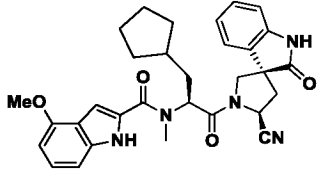
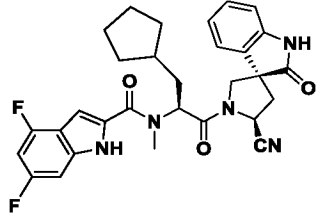
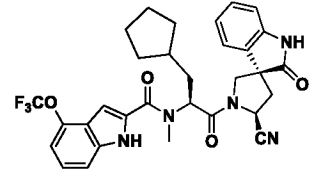
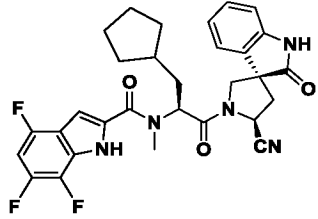
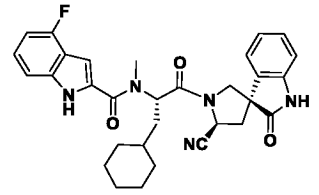
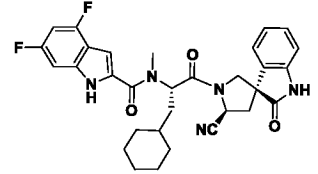
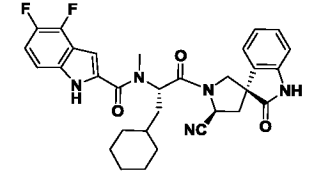
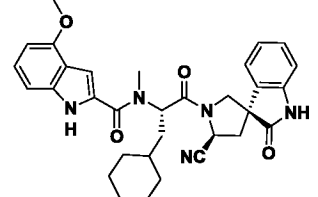
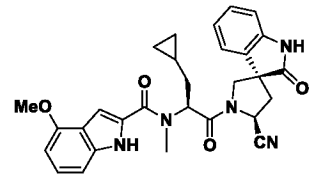
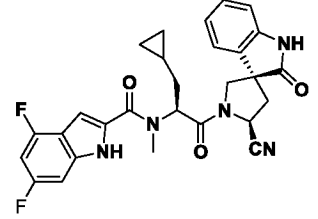
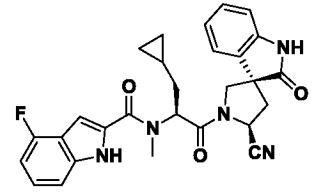
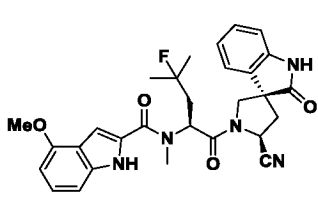
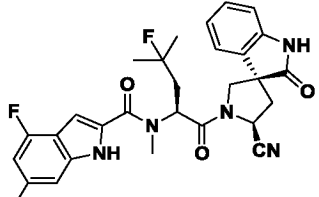
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

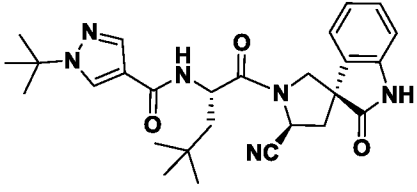
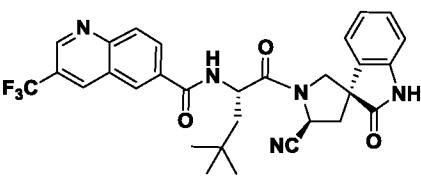
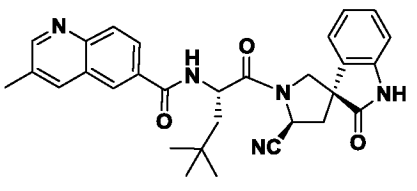
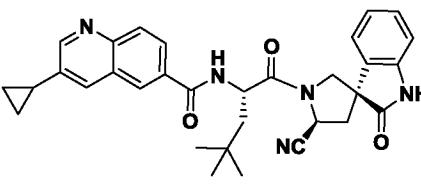
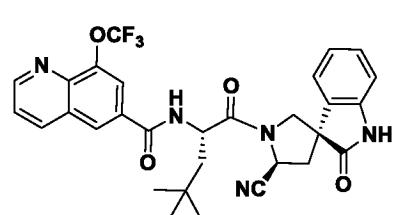
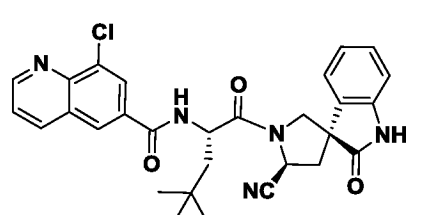
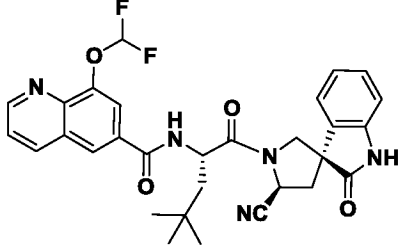
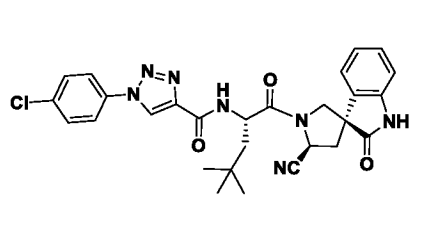
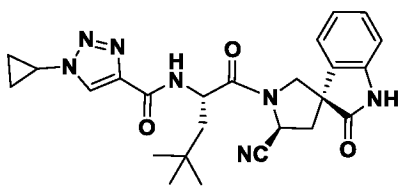
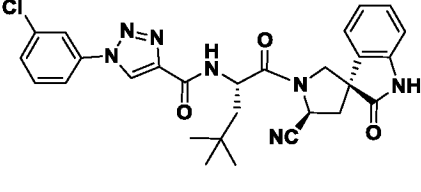
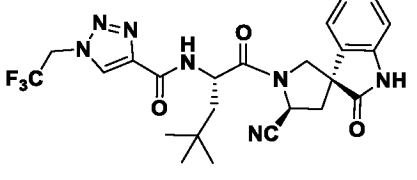
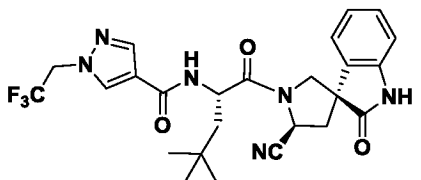
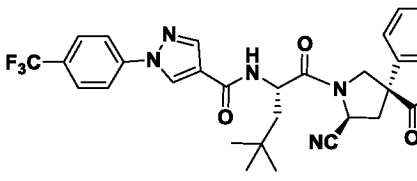
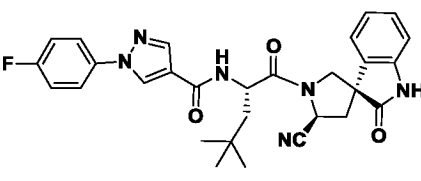
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

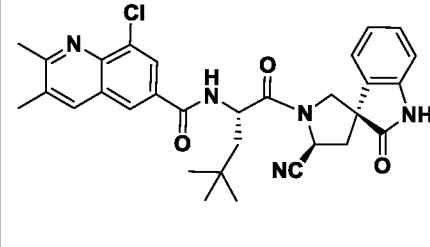
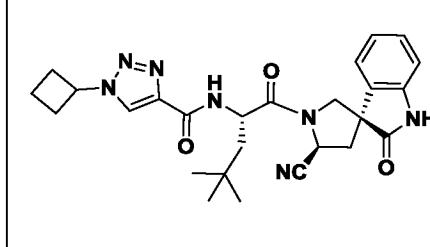
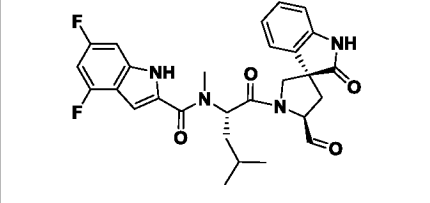
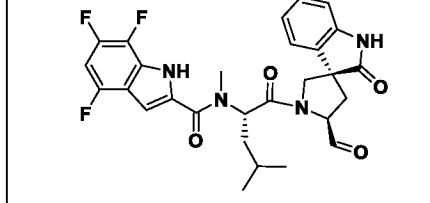
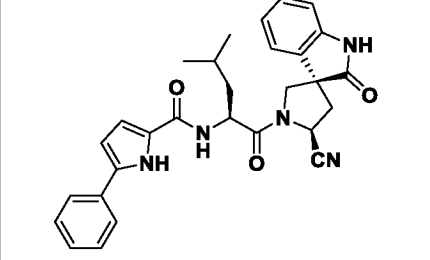
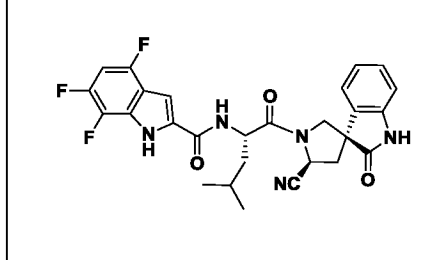
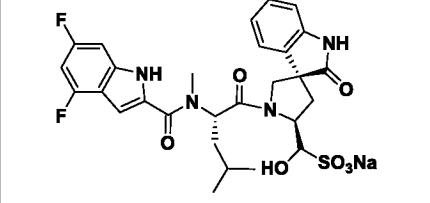
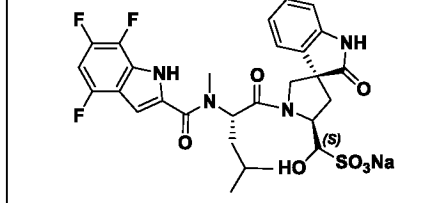
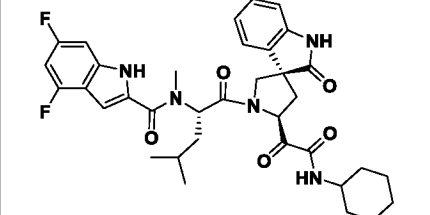
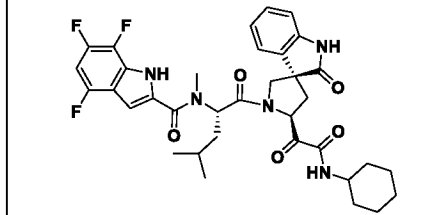
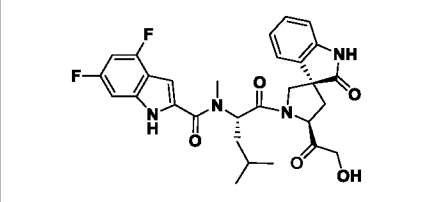
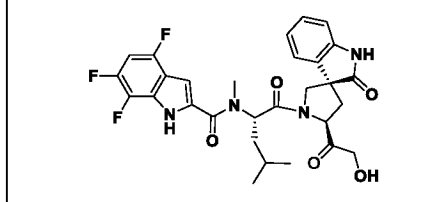
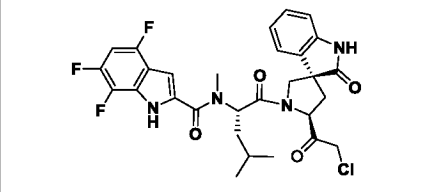
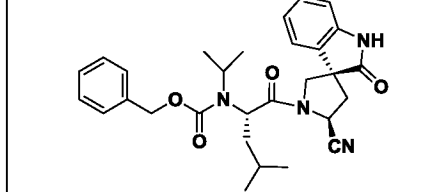
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

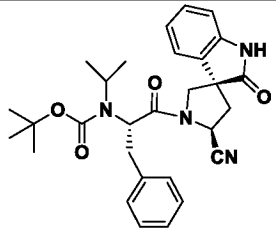
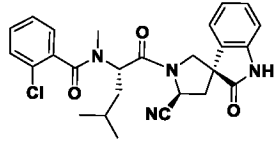
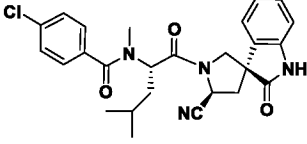
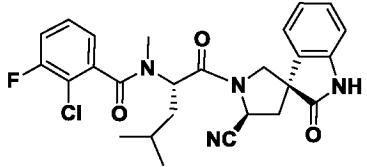
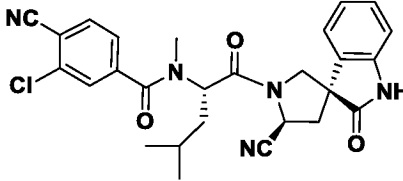
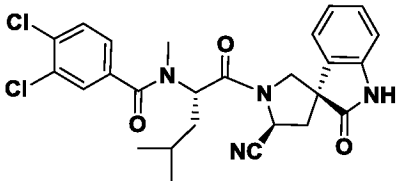
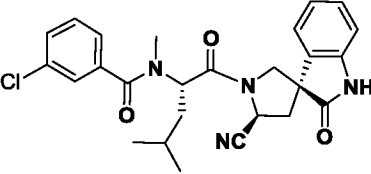
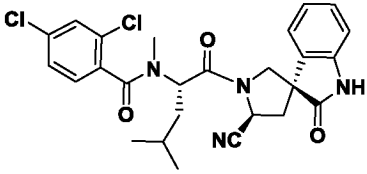
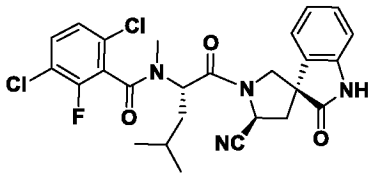
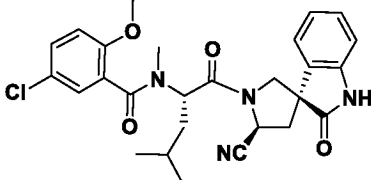
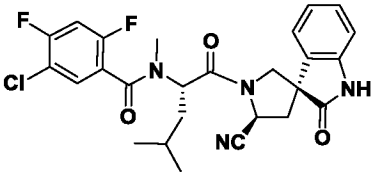
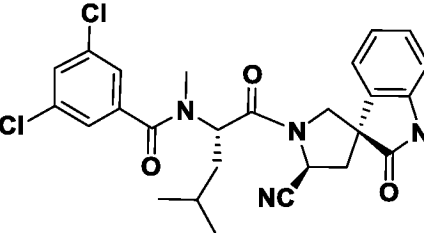
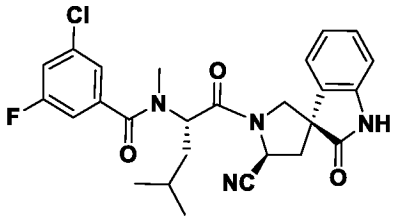
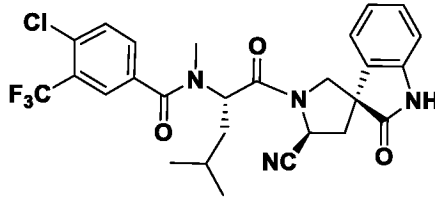
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

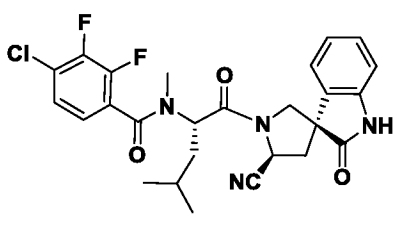
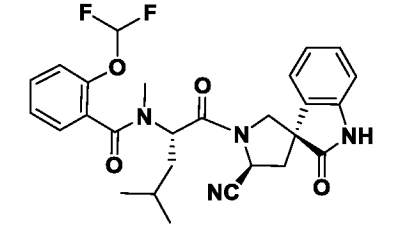
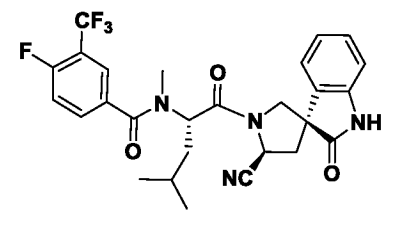
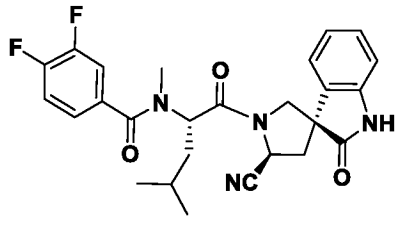
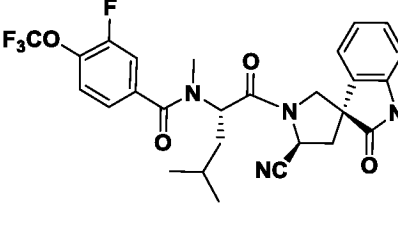
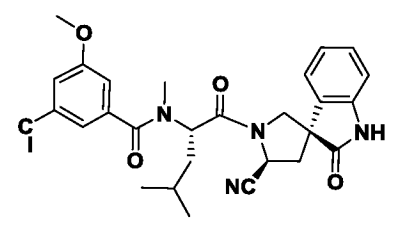
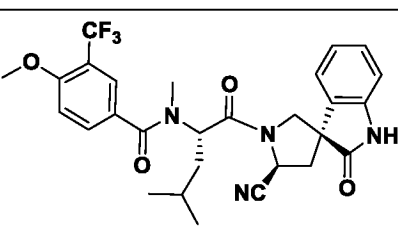
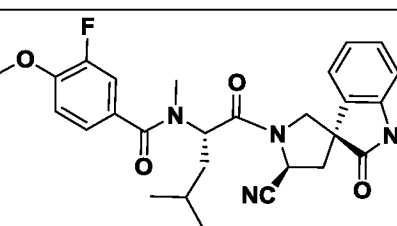
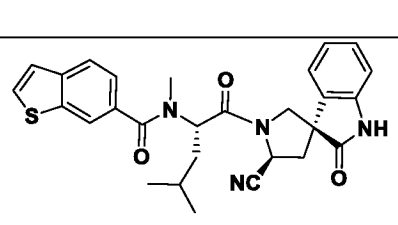
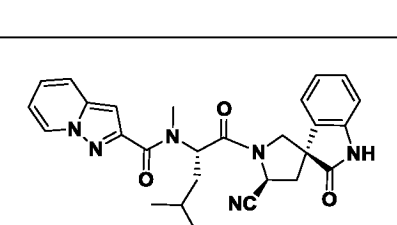
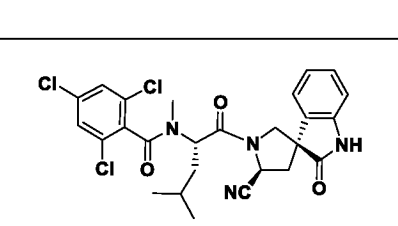
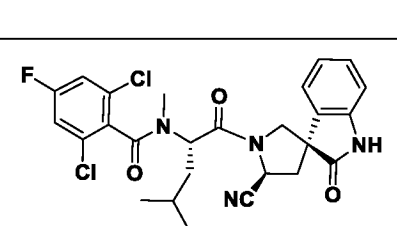
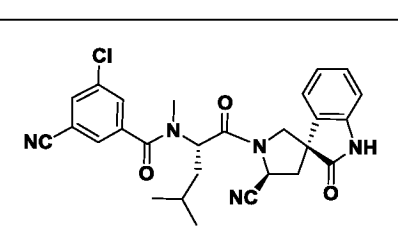
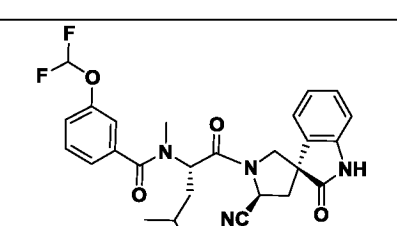
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

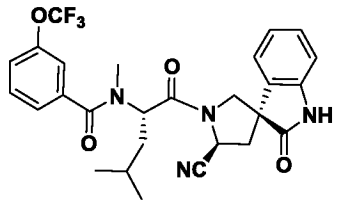
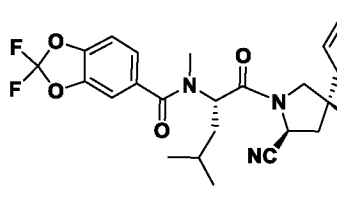
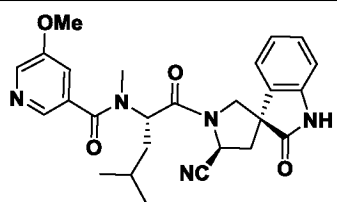
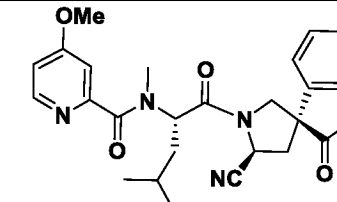
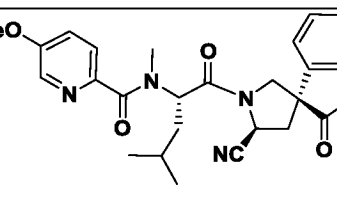
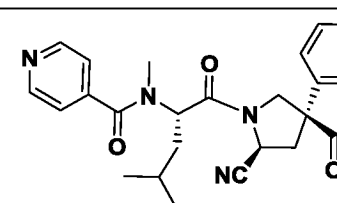
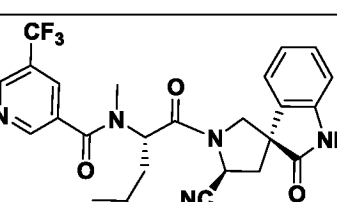
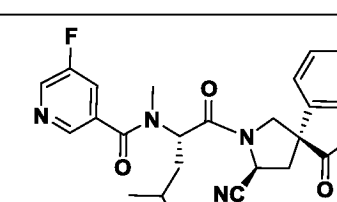
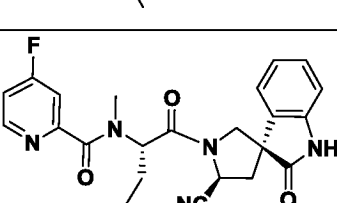
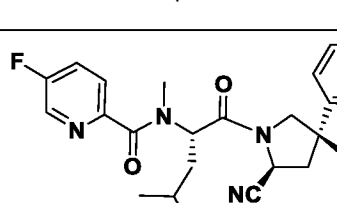
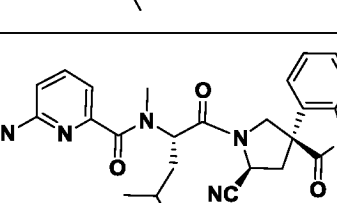
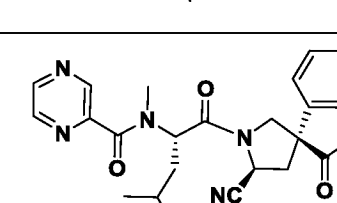
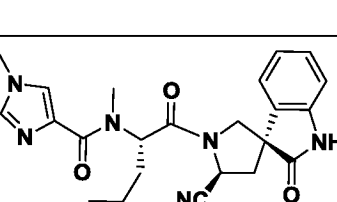
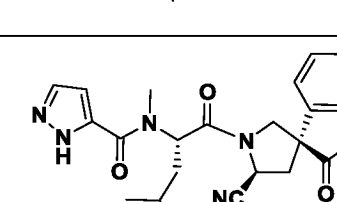
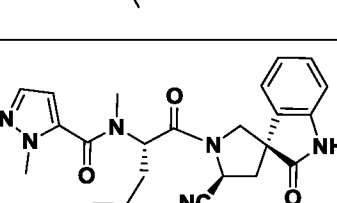
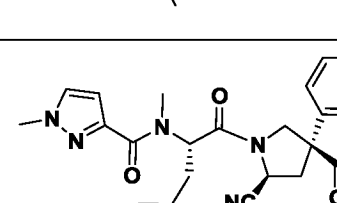
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

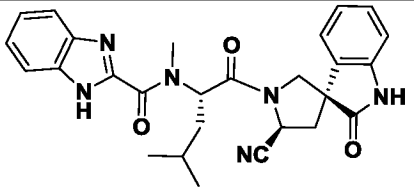
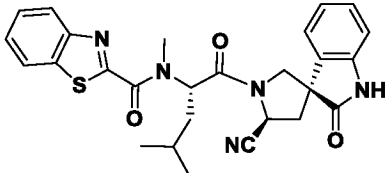
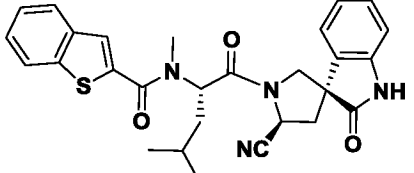
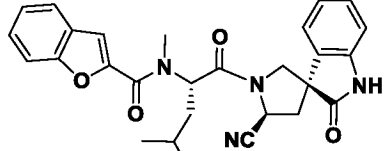
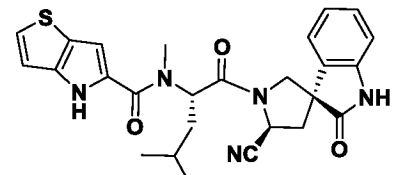
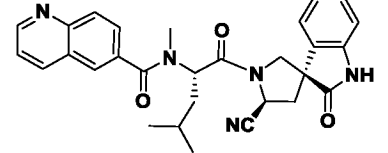
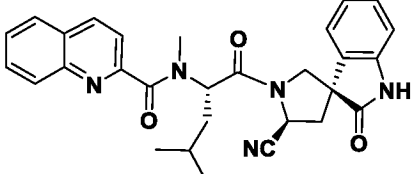
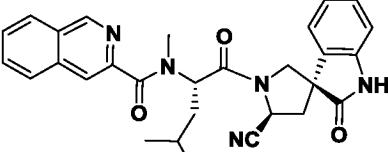
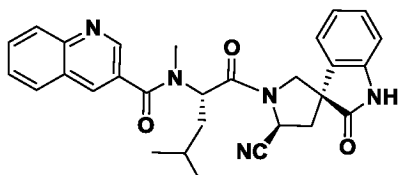
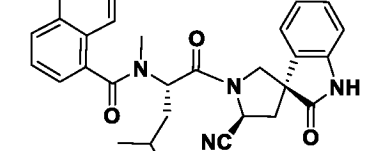
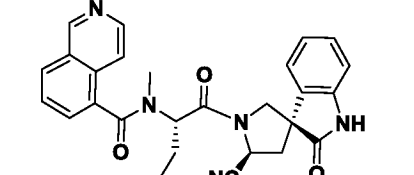
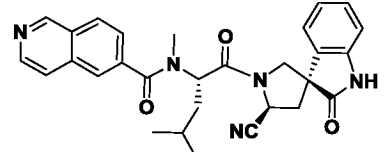
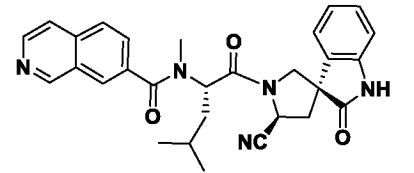
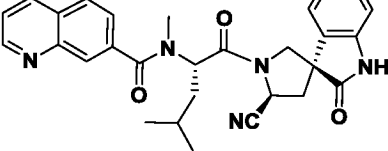
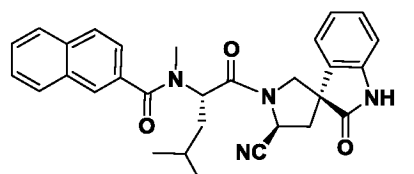
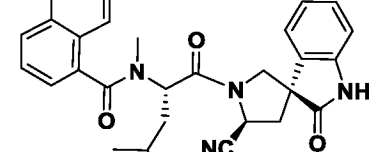
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

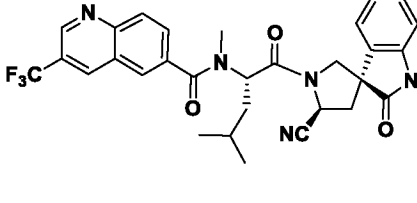
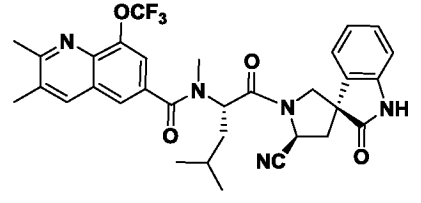
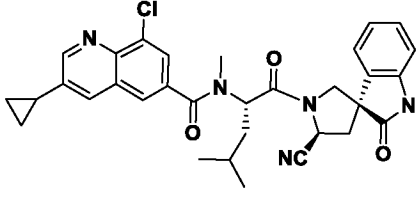
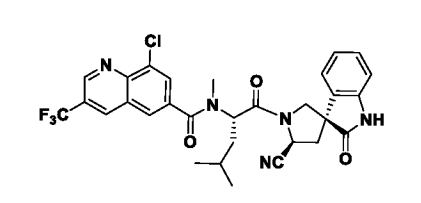
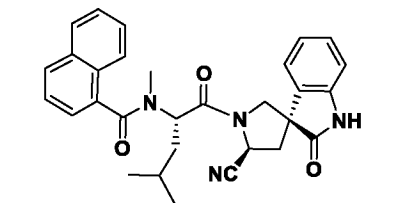
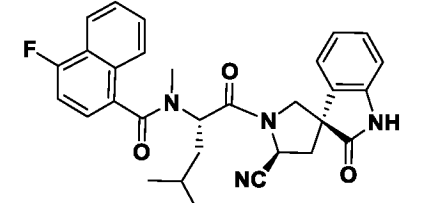
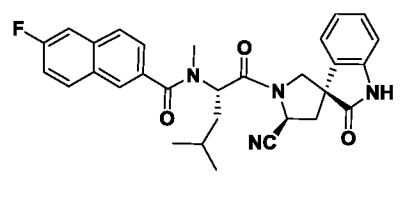
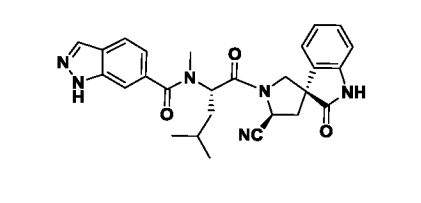
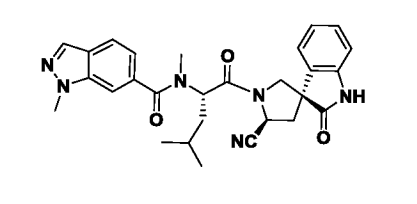
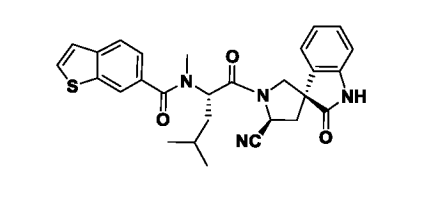
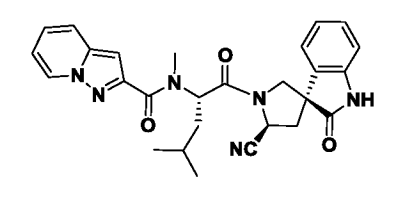
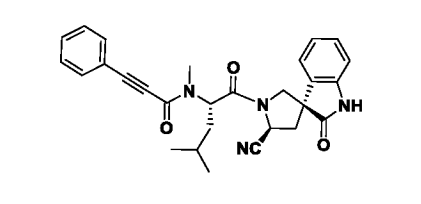
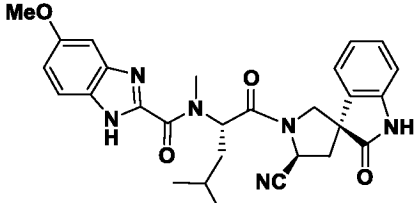
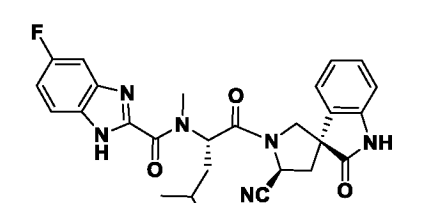
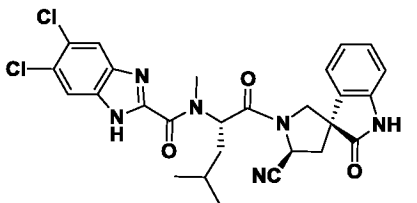
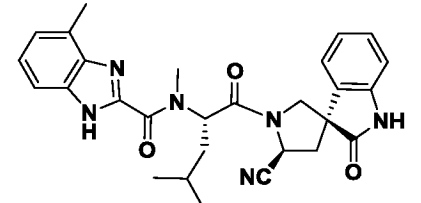
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

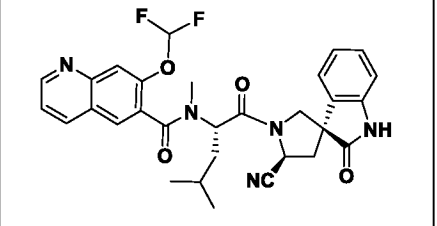
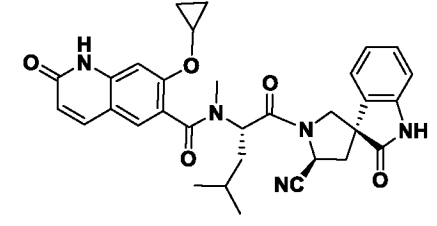
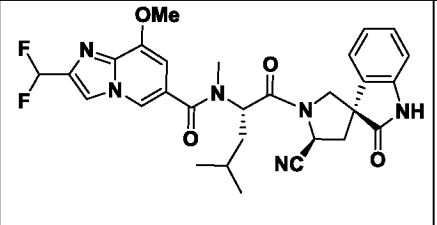
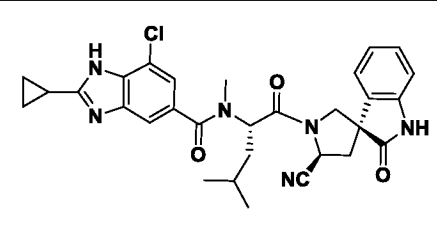
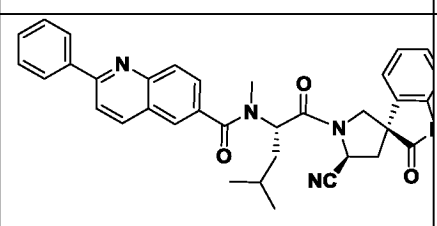
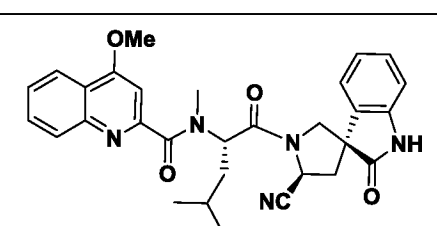
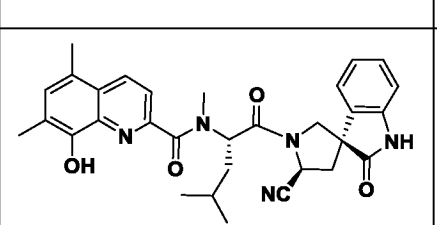
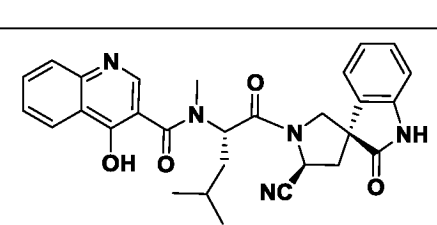
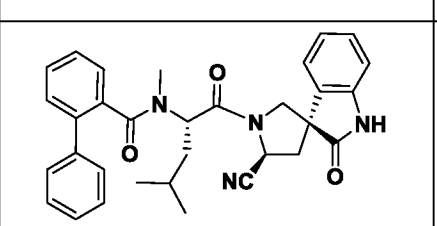
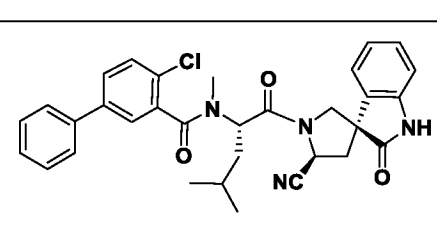
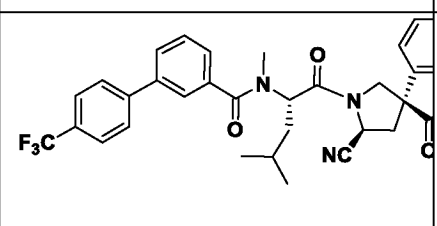
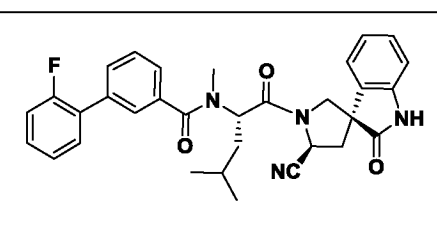
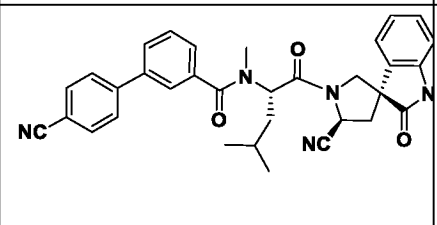
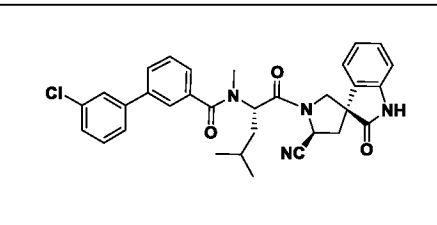
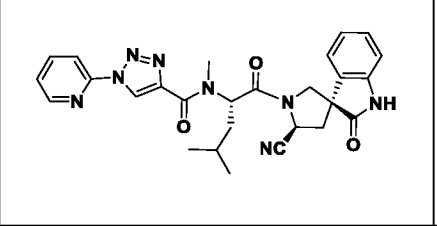
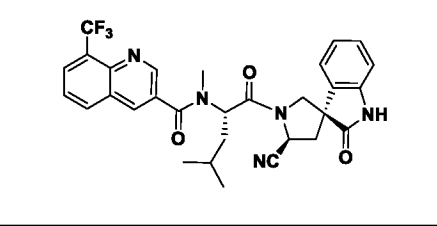
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	

189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	

205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	

221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

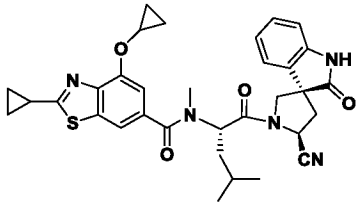
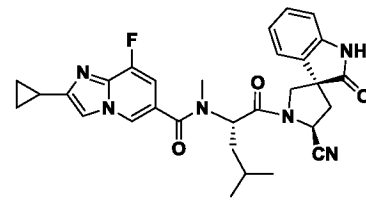
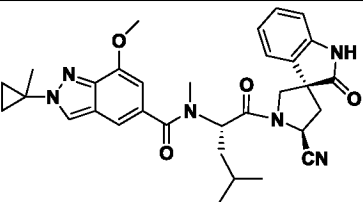
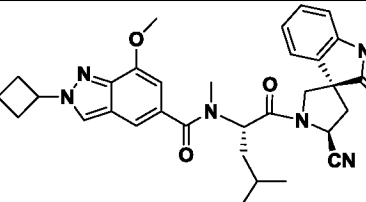
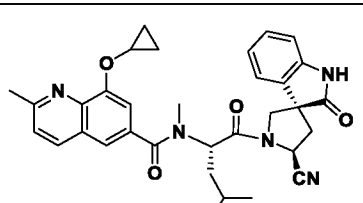
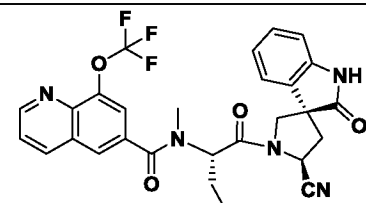
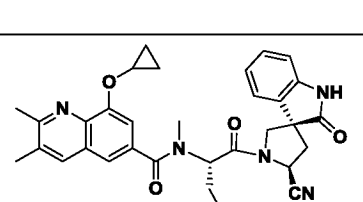
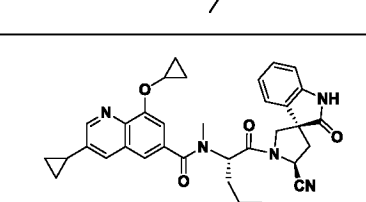
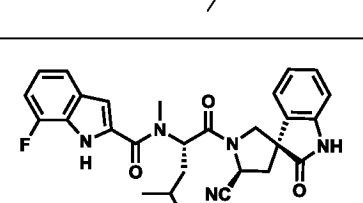
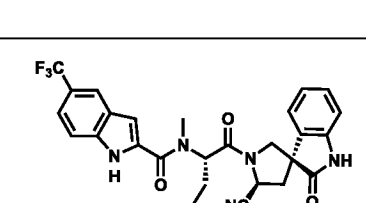
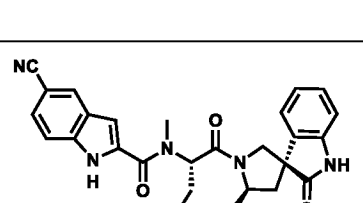
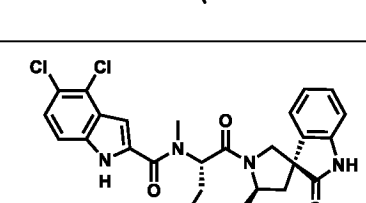
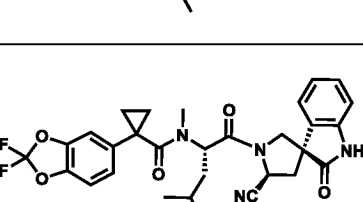
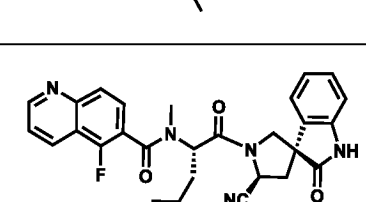
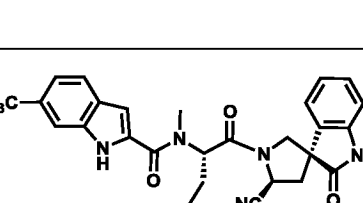
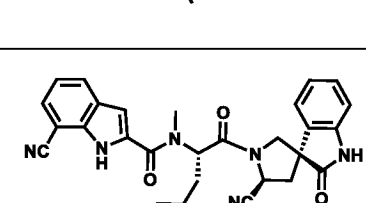
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

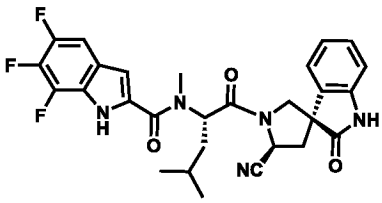
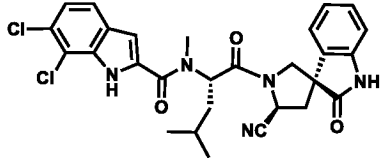
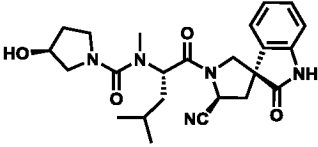
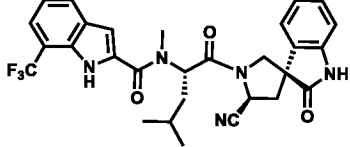
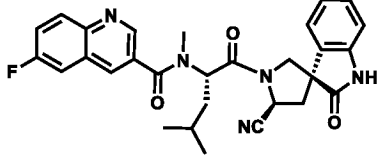
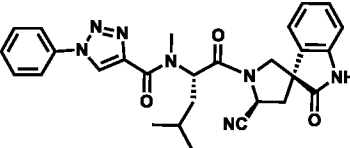
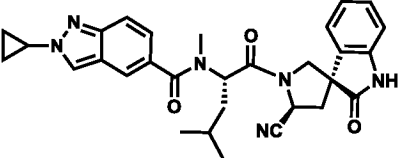
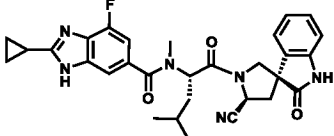
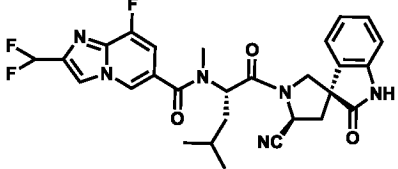
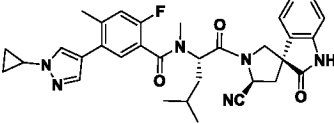
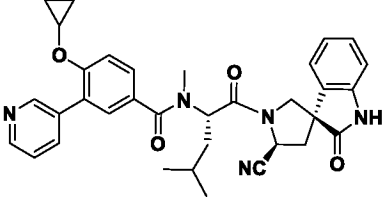
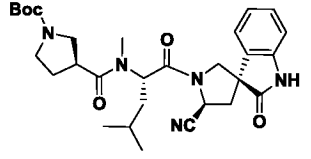
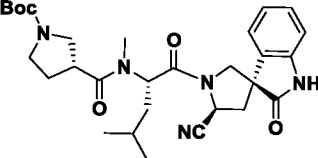
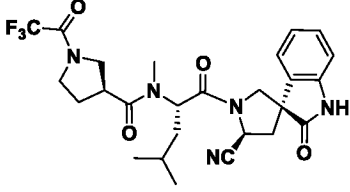
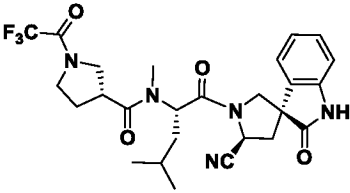
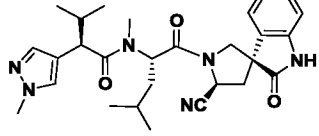
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	

285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	

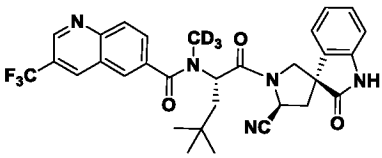
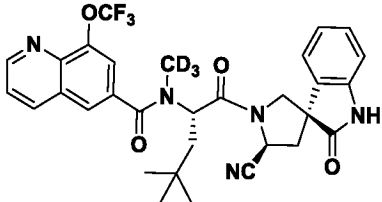
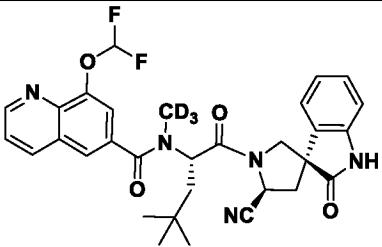
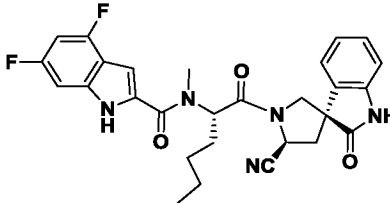
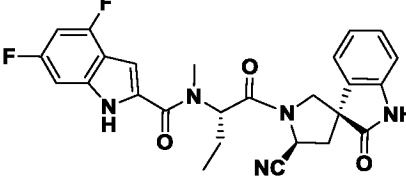
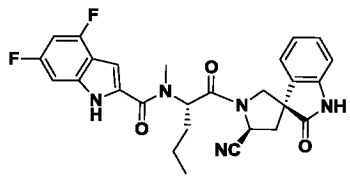
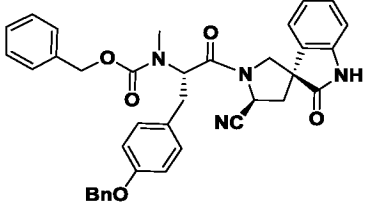
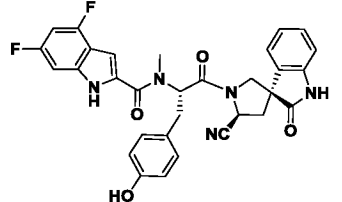
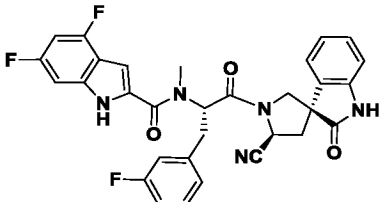
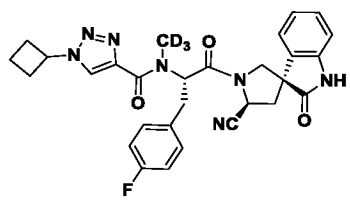
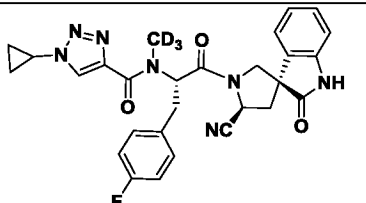
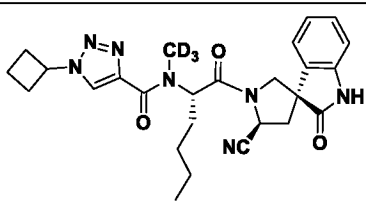
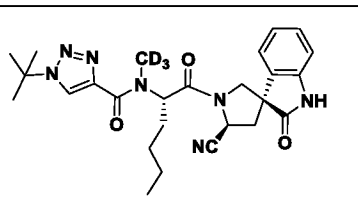
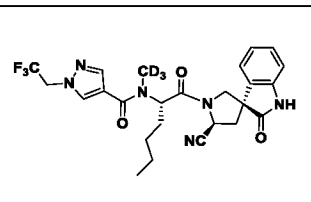
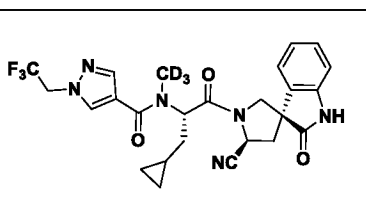
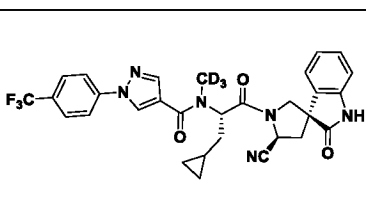
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	

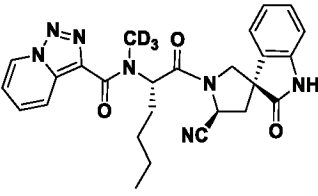
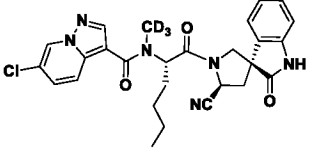
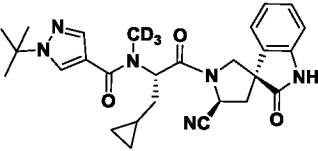
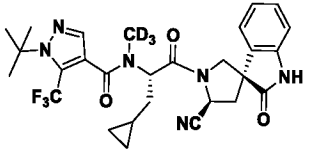
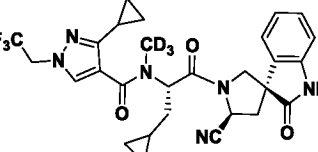
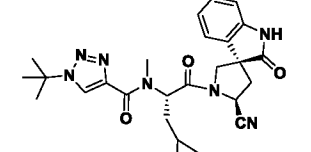
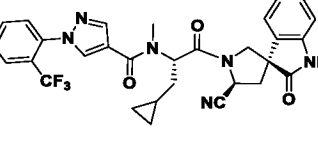
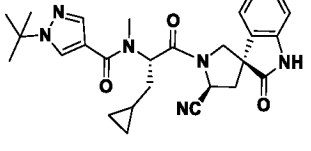
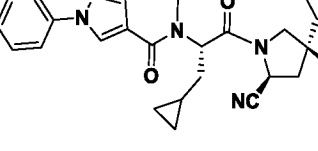
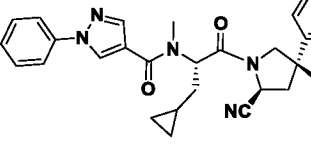
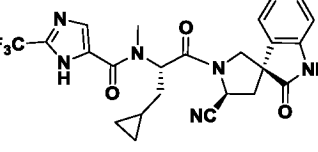
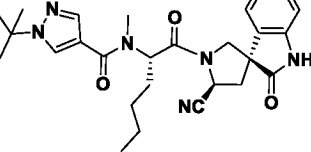
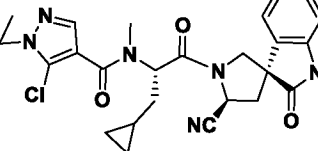
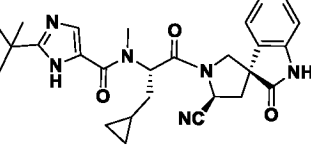
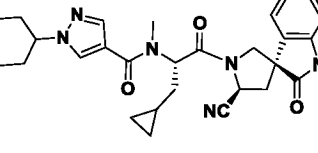
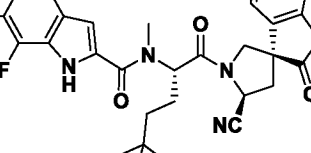
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	

333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	

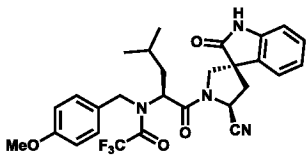
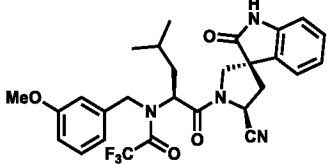
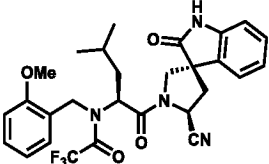
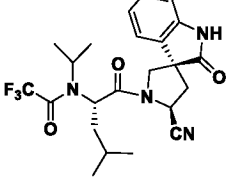
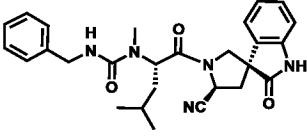
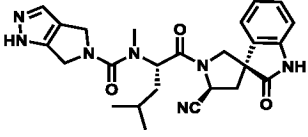
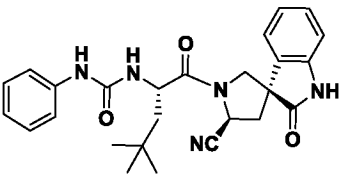
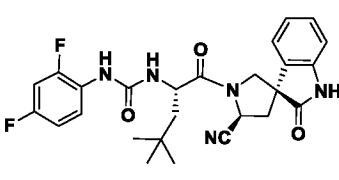
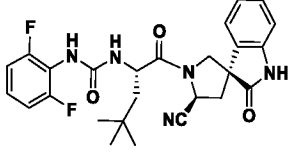
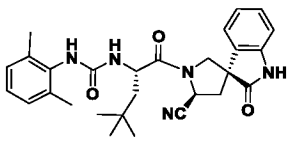
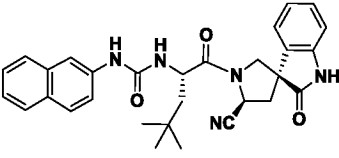
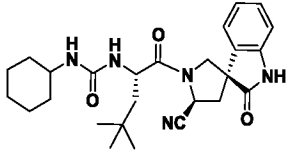
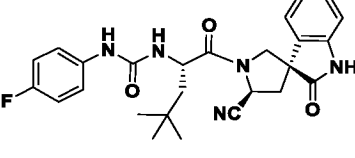
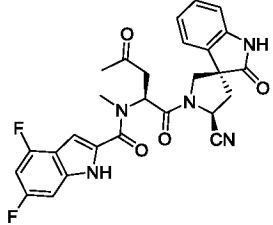
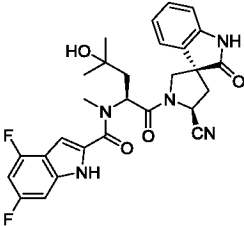
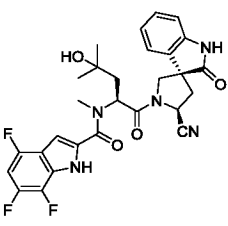
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	
363		364	

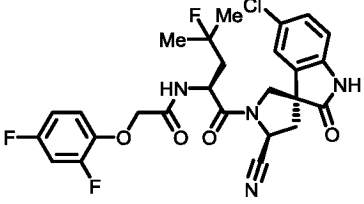
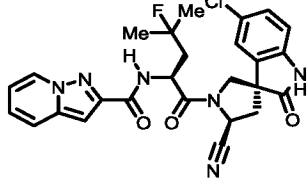
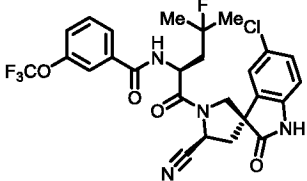
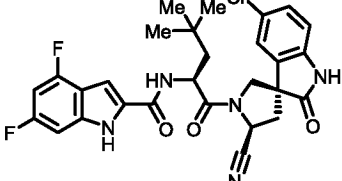
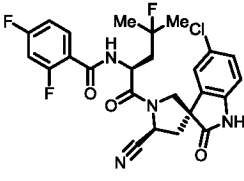
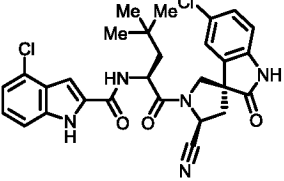
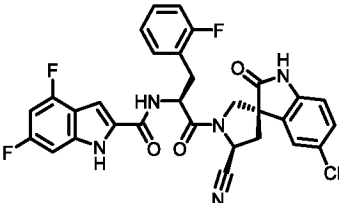
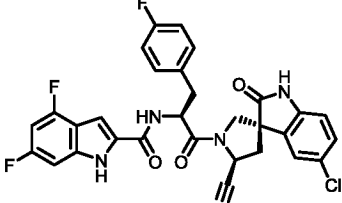
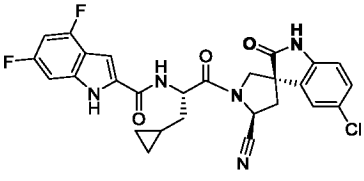
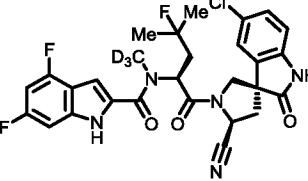
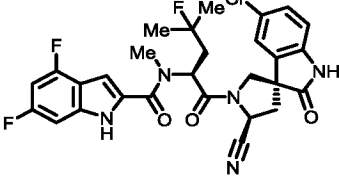
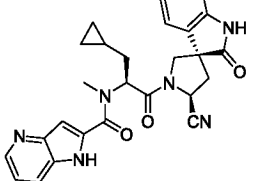
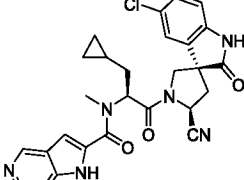
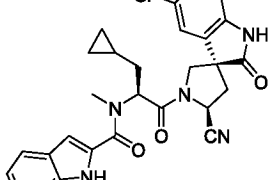
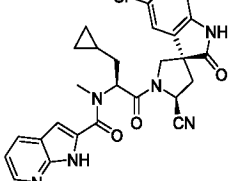
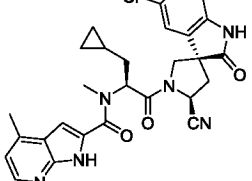
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	
377		378	
379		380	

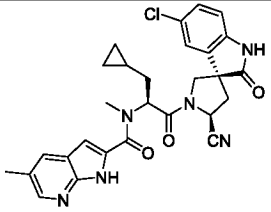
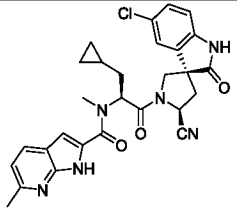
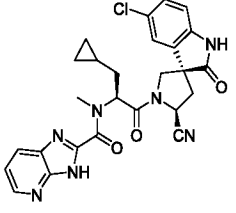
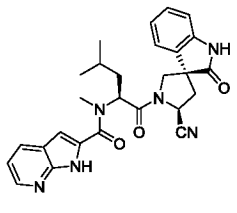
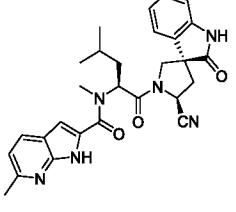
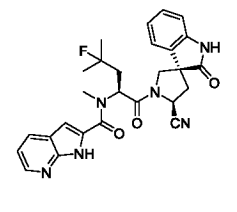
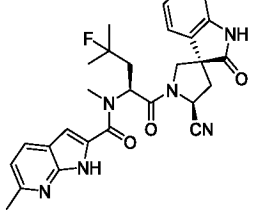
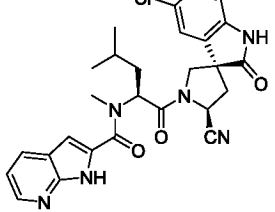
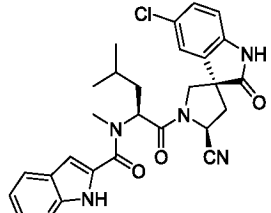
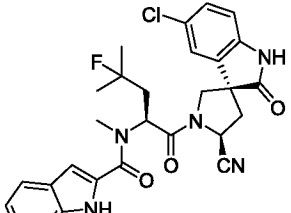
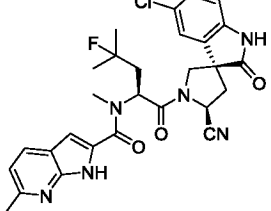
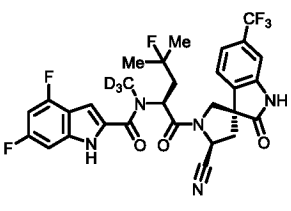
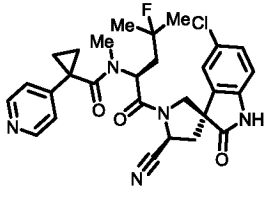
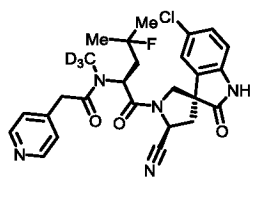
381		382	
383		384	
385		386	
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	

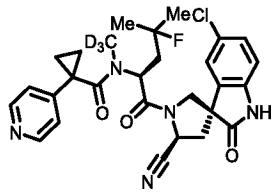
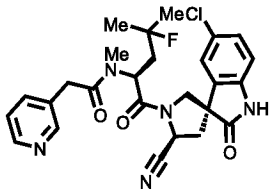
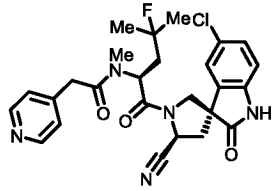
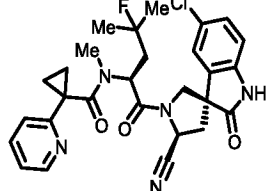
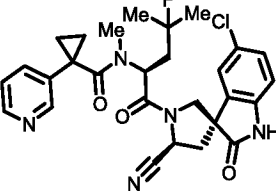
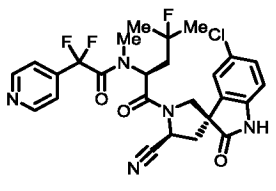
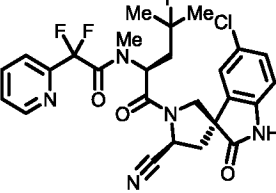
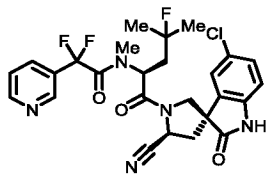
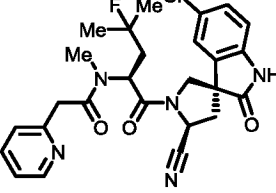
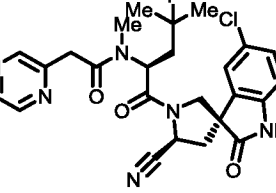
397		398	
399		400	
401		402	
403		404	
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	

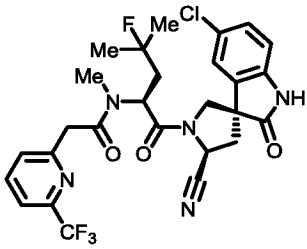
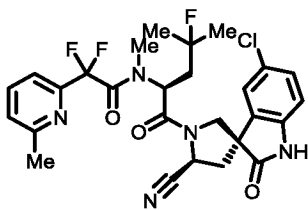
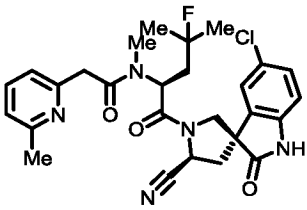
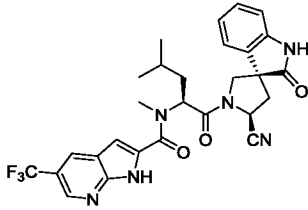
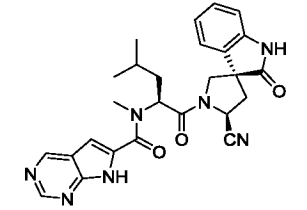
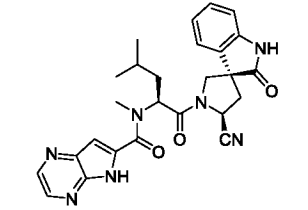
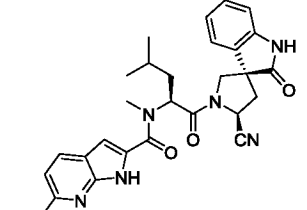
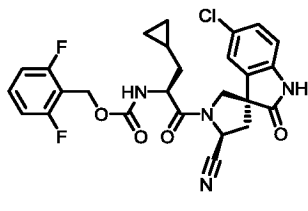
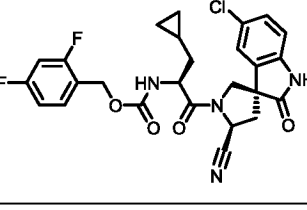
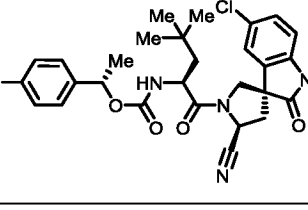
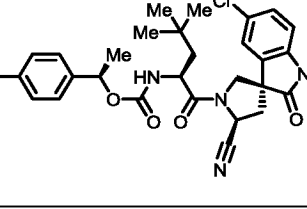
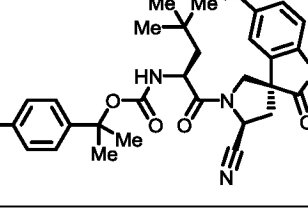
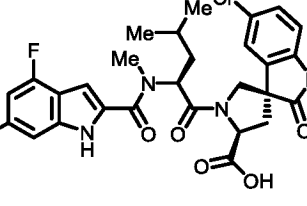
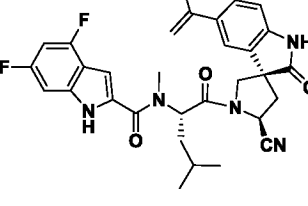
413		414	
415		416	
417		418	
419		420	
421		422	
423		424	
425		426	
427		428	

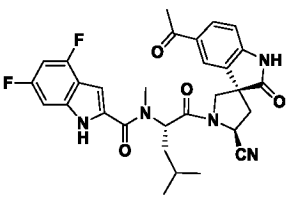
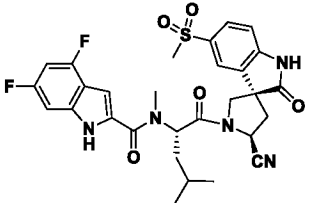
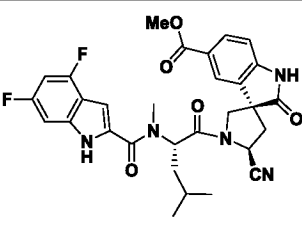
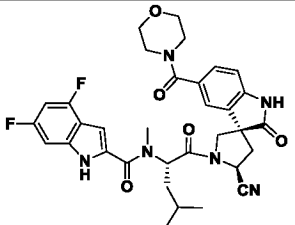
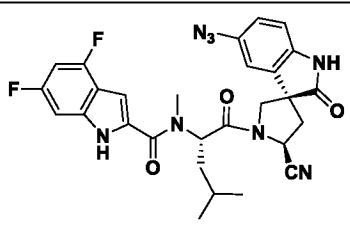
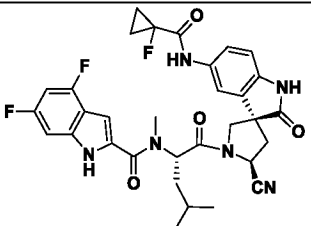
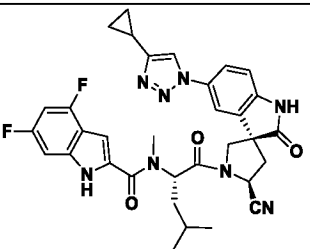
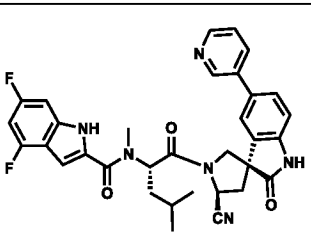
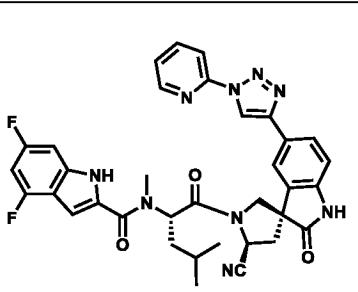
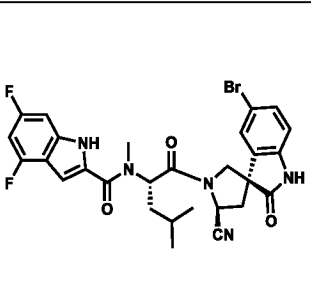
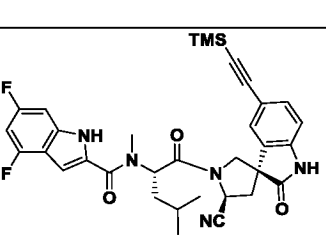
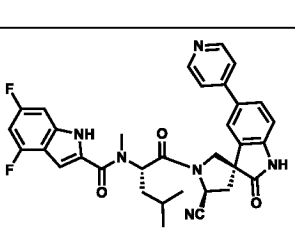
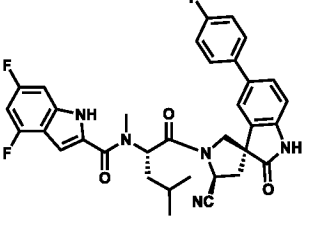
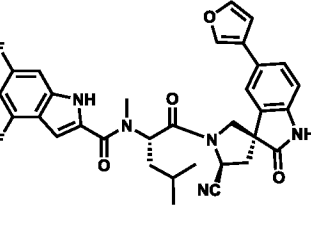
429		430	
431		432	
433		434	
435		436	
437		438	
439		440	
441		442	
443		444	

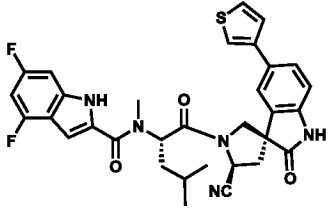
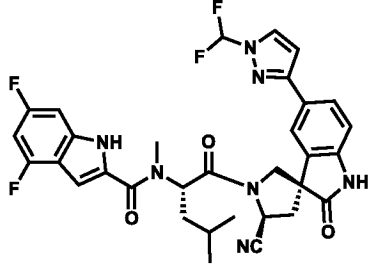
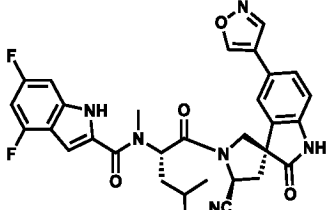
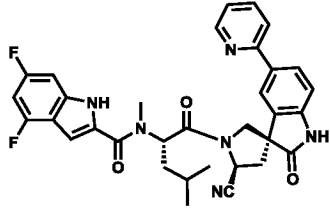
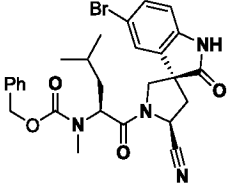
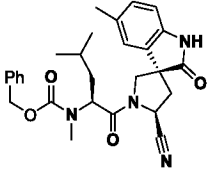
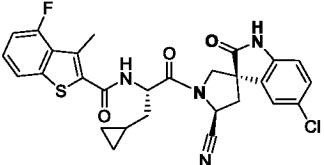
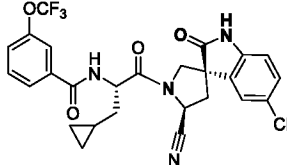
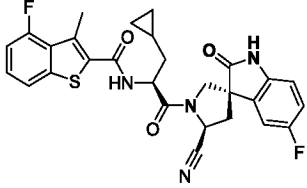
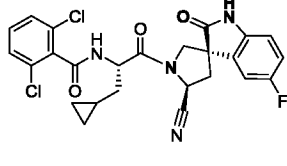
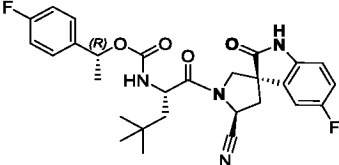
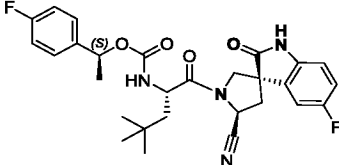
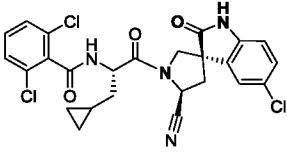
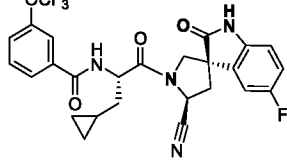
445		446	
447		448	
449		450	
451		452	
453		454	
455		456	
457		458	
459		460	

461		462	
463		464	
465		466	
467		468	
469		470	
471		472	
473		474	

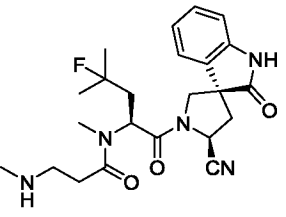
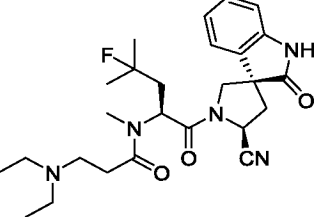
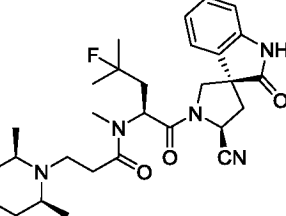
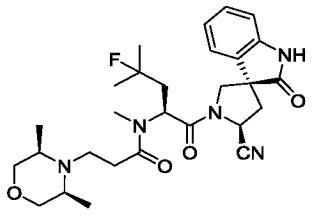
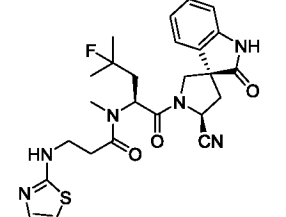
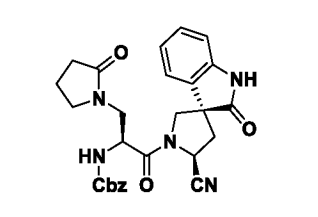
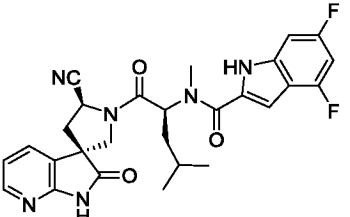
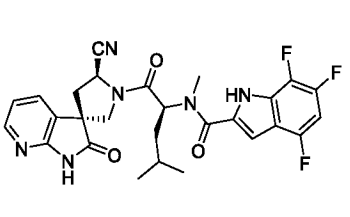
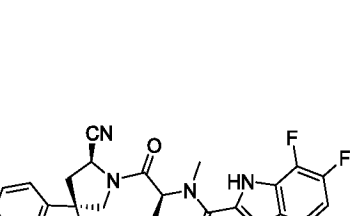
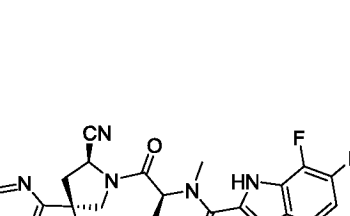
475		476	
477		478	
479		480	
481		482	
483		484	

485		486	
487		488	
489		490	
491		492	
493		494	
495		496	
497		498	

499		500	
501		502	
503		504	
505		506	
507		508	
509		510	
511		512	

513		514	
515		516	
517		518	
519		520	
521		522	
523		524	
525		526	

527		528	
529		530	
531		532	
533		534	
535		536	
537		538	
539		540	
541		542	

543		544	
545		546	
547		548	
549		550	
551		552	

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов с 1 по 11 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

13. Способ лечения или предупреждения вирусной инфекции, включая вирусную инфекцию, вызванную РНК-вирусом, коронавирусом, риновирусом и норовирусом, у субъекта, предрасположенного к вирусной инфекции или страдающего вирусной инфекцией, при этом указанный способ включает введение субъекту ингибитора фермента 3С протеазы, где указанный ингибитор представляет собой соединение по любому из пунктов с 1 по 11 или фармацевтически приемлемую соль.

14. Способ лечения или предупреждения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по любому из пунктов с 1 по 11 или фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ по п. 13, где вирус представляет собой коронавирус, выбранный из коронавирусов 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV или MERS.

16. Способ лечения или предупреждения вирусной инфекции у субъекта, предрасположенного к вирусной инфекции или страдающего вирусной инфекцией, включающий введение субъекту ингибитора фермента 3С протеазы, где указанный ингибитор включает соединение по любому из пунктов с 1 по 11 или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ ингибирования вирусной 3С протеазы или вирусной 3CL протеазы у млекопитающего, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов с 1 по 11 или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п. 17, где субъектом является человек.

19. Способ лечения респираторного расстройства, включая острую астму, заболевание легких, обусловленное воздействием факторов окружающей среды, острую легочную инфекцию, хроническую легочную инфекцию, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пунктов с 1 по 11.

20. Способ по п. 19, где соединение или фармацевтическую композицию вводят перорально, подкожно, внутривенно или посредством ингаляции.