

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046321

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.02.28

(21) Номер заявки

202192798

(22) Дата подачи заявки

2021.08.06

(51) Int. Cl. C07D 207/267 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

## (54) НИТРИЛСОДЕРЖАЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/073,982; 63/143,435; 63/170,158;  
63/194,241(32) 2020.09.03; 2021.01.29; 2021.04.02;  
2021.05.28

(33) US

(43) 2022.07.04

(86) PCT/IB2021/057281

(87) WO 2021/250648 2021.12.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Оуэн Дэвид Рис, Петтерссон  
Мартин Янгджин, Риз Мэтью Ричард,  
Сэммонс Мэтью Форрест, Таттл  
Джеймисон Брайс, Верхуст Патрик  
Роберт, Вэй Люцин, Ян Сяоцин, Ян  
Цинь (US)

(74) Представитель:

Суюндуков М.Ж. (KZ)

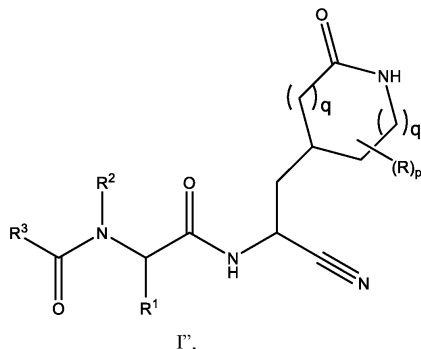
(56) ZHAI YANGYANG ET AL.: "Cyanohydrin as an Anchoring Group for Potent and Selective Inhibitors of Enterovirus 71 3C Protease", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 23, 10 December 2015 (2015-12-10), pages 9414-9420, XP055841288, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01013 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/a cs.jmedchem.5b01013> conclusions; abstract; table 1; compound 8

WANG YAXIN ET AL.: "Inhibition of enterovirus 71 replication by an [alpha]-hydroxy-nitrile derivative NK-1.9k", ANTIVIRAL RESEARCH, ELSEVIER BV, NL, vol. 141, 5 January 2017 (2017-01-05), pages 91-100, XP02994962Q, ISSN: 0166-3542, DOI: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2017.01.002 figure 1A; table 1; compound 1

Halford Bethany: "To conquer COVID-19, create the perfect pill", Chemical & Engineering News (2021), 99(19), 20 May 2021 (2021-05-20), pages 28-31, XP055847761, Retrieved from the Internet: URL:https://cen.acs.org/pharmaceuticals/drug-discovery/covid-19-oral-antiviral-pill-candidates/99/i19 [retrieved on 2021-10-05] PF-07321332

WO-A1-2005113580

(57) Изобретение касается соединений формулы I'



в которых R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, p, q и q' являются такими, как определяется в изобретении, фармацевтических композициях, содержащих соединения, способов лечения коронавирусной инфекции, такой как COVID-19, у пациента путем введения терапевтически эффективного количества соединений, и способов ингибирования или предупреждения репликации коронавирусов, таких как SARS-CoV-2, соединениями.

046321 B1

046321 B1

### Предпосылки создания изобретения

Изобретение касается соединений и способов ингибирования активности относительно репликации вируса, которое включает контактирование 3С-подобной ("3CL") протеиназы, связанной с SARS-CoV-2 с терапевтически эффективным количеством ингибитора, связанного с SARS-CoV-2. Изобретение также касается способов лечения коронавирусного заболевания 2019 ("COVID-19") у пациента путем введения терапевтически эффективного количества ингибитора 3С-подобной протеазы, связанного с SARS-CoV-2, пациенту, который в этом нуждается. Изобретение, кроме того, касается способов лечения COVID-19 у пациента, при этом способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора 3С-подобной протеазы, связанной с SARS-CoV-2, пациенту, который в этом нуждается.

Во всем мире вспышка коронавирусного заболевания 2019 ("COVID-19") была связана с заражением, в конце 2019 года в Ухани, провинция Хубей, Китай (Wuhan, Hubei Province, China). До середины 2020 года вспышка COVID-19 переросла в глобальную пандемию: миллионы людей были подтверждены как инфицированные, что в результате привело к сотне тысяч смертей. Возбудитель заболевания COVID-19 был идентифицирован как новый коронавирус, который получил название тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус 2 ("SARS-CoV-2"). Геномная последовательность SARS-CoV-2 была секвенирована из изолятов, полученных от девяти пациентов в Ухани, Китай (Wuhan, China) и, как было установлено, принадлежит к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus. Lu, R. et al. *The Lancet*, 395, 10224, 565-574; online January 29, 2020. Последовательность SARS-CoV-2, как было установлено, имеет гомологичность 88% с двумя SARS-подобными коронавирусами, происходящими от летучих мышей, bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, которые были собраны в 2018 году в Чжоушане (Zhoushan), восточный Китай. SARS-CoV-2, как также было обнаружено, разделяет приблизительно 79% гомологичности с тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса ("SARS-CoV"), возбудитель заболевания SARS, вспыхнувшее в 2002-2003, и приблизительно 50% гомологичности с коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома ("MERS-CoV"), возбудитель респираторного вирусного заболевания, вспышка которого возникла на Ближнем Востоке в 2012 году. На основе недавнего анализа 103 секвенированных генома SARS-CoV-2 было допущено, что SARS-CoV-2 может быть разделен на два основных типа (типы L и S) при этом S-тип является анцестральным, тогда как тип L развился из S-типа. Lu, J.; Cui, J. et al. *On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2*; *National Science Review*, 7(6), June 2020, 1012-1023, <http://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>. S- и L-типы могут быть четко обозначены только двумя тесно связанными SNP в положениях 8782 (orf1ab:T8517C, синоним) и 28144 (ORF8: C251T, S84L). В 103 проанализированных геномах приблизительно 70% были L-типа и приблизительно 30% были S-типа. Неясно, если произошла эволюция L-типа от S-типа у людей или через зоонозный промежуточный продукт, но оказывается, что L-тип является более агрессивным, чем S-тип, и вмешательство человека в попытки сдержать вспышку могут изменить относительную распространенность L- и S-типов вскоре после начала вспышки SARS-CoV-2. Открытие предложенных S- и L- подтипов SARS-CoV-2 повышает вероятность того, что индивидум потенциально может быть инфицирован отдельными подтипами последовательно или инфицирован двумя подтипами одновременно. Учитывая такую угрозу, развивающуюся, в данной области техники существует острая необходимость в эффективном лечении COVID-19 и в способах ингибирования репликации коронавируса SARS-CoV-2.

Последние данные четко показывают, что недавно появившийся коронавирус SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19 (Центры контроля заболеваний, Centers for Disease Control, CDC), приобрел способность передаваться от человека к человеку, что приводит к распространению вируса в общине. Последовательность домена, связывающего рецептор спаячного протеина SARS-CoV-2 ("RBD"), включая его рецептор-связывающий мотив (RBM), который непосредственно контактирует с рецептором ангиотензин-преобразующего фермента 2, ACE2, является похожей на RBD и RBM SARS-CoV, что уверенно свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 использует ACE2 в качестве его рецептора. Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R.S.; Li, F.; *Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus*; *J. Virol.* 2020; doi:10.1128/JVI.00127-20. Несколько критических остатков в SARS-CoV-2 RBM (в частности, Gln<sup>493</sup>) обеспечивают благоприятное взаимодействие с ACE2 человека, что соответствует способности SARS-CoV-2 к инфицированию клеток человека. Несколько других критических остатков в RBM SARS-CoV-2 (в частности, Asn<sup>501</sup>) являются совместимыми с, но не идеальными для связывания ACE2 человека, что свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 использует связывание ACE2 в определенной способности для передачи от человека к человеку.

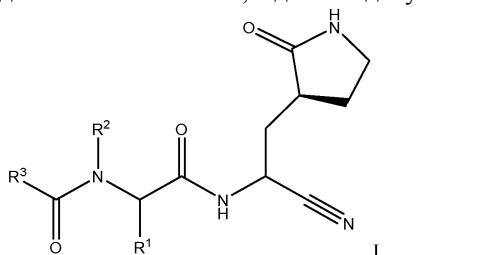
Функция репликации и транскрипции коронавируса кодируется так называемым геном "репликазы". (Ziebuhr, J., Snijder, E.J., and Gorbalenya, A.E.; *Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales*. *J. Gen. Virol.* 2000, 81, 853-879; and Fehr, A.R.; Perlman, S.; *Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis*, *Methods Mol. Biol.* 2015; 1282: 1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_1), состоящим из двух полипротеинов, которые перекрываются, которые интенсивно обрабатываются вирусными протеазами. С-проксимальный участок обрабатывается на одиннадцати консервативных меж-доменных соединениях основной или "3С-подобной" протеазой коронавируса (Ziebuhr, Snijder, Gorbalenya, 2000 and Fehr, Perlman et al., 2015). Название "3С-подобная" протеаза происходит от определен-

ной подобности между ферментом коронавируса и хорошо известными 3С-протеазами пикорнавируса. Они включают преимущества субстратов, использование цистеина в качестве нуклеофила активного центра в катализе и подобность в их предполагаемых общих полипептидных складках. Последовательность 3CL-протеазы SARS-CoV-2 (номер доступа YP\_009725301.1), как было установлено, имеет гомологичность 96,08% при сравнении с 3CL-протеазой SARS-CoV (номер доступа YP\_009725301.1) Xu, J.; Zhao, S.; Teng, T.; Abdalla, A.E.; Zhu, W.; Xie, L.; Wang, Y.; Guo, X.; Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV; *Viruses* 2020, 12, 244; doi:10.3390/v12020244. Совсем недавно, Hilgenfeld и его коллеги опубликовали рентгеновскую структуру высокой разрешающей способности основной протеазы коронавируса SARS-CoV-2 (3CL) Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Rox, K.; Hilgenfeld, R.; X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Enables Design of  $\alpha$ -Ketoamide Inhibitors; bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879>. Структура показывает, что существует отличие при сравнении 3CL-протеаз SARS-CoV-2 и SARS-CoV. В SARS-CoV, но не в димерных 3CL-протеазах SARS-CoV-2, существует полярное взаимодействие между двумя доменами III при участии 2,60-Å водородной связи между гидроксильными группами боковой цепи остатка Thr<sup>285</sup> каждого протомера, и поддерживается гидрофобным контактом между боковой цепью He<sup>286</sup> и Thr<sup>285</sup> C<sub>γ2</sub>. В SARS-CoV-2 3CL, треонин заменяется аланином, и изолейцин лейцином по сравнению с теми же остатками в SARS-CoV 3CL. Замещение Thr285Ala, наблюдаемое в протеазе SARS-CoV-2 3CL, позволяет двум доменам III приблизиться друг к другу один до одного несколько ближе (расстояние между атомами C $\alpha$  остатков 285 в молекулах A и B составляет 6,77 Å в 3CL-протеазе SARS-CoV и 5,21 Å в 3CL-протеазе SARS-CoV-2 3CL, и расстояние между центрами масс двух доменов III уменьшается с 33,4 Å до 32,1 Å). В активном сайте SARS-CoV-2 3CL, Cys<sup>145</sup> и His<sup>41</sup> образуют каталитическую диаду, которая вместе со скрытой молекулой воды, которая является связанной за счет водорода с His<sup>41</sup>, как может считаться, формирует каталитическую триаду 3CL-протеазы SARS-CoV-2. Учитывая продолжающееся распространение SARS-CoV-2, которое повлекло за собой нынешнюю мировую вспышку COVID-19, желательно иметь новые способы ингибирования репликации вируса SARS-CoV-2 и лечения COVID-19 у пациентов.

### Сущность изобретения

Представленное изобретение предусматривает новые соединения, действующие на ингибирование, или предупреждение репликации вируса SARS-CoV-2 и, таким образом, являются приемлемыми в лечении COVID-19. Представленное изобретение также предусматривает фармацевтические композиции, содержащие соединения, и способы лечения COVID-19 и ингибирование репликации вируса SARS-CoV-2 путем введения соединений по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединения по изобретению. Следует понимать, что каждый из вариантов осуществления способа лечения, в данном документе ниже, также может быть, сформулирован как соответствующие варианты осуществления типа применения. Например, любое из соединений, или их фармацевтически приемлемых солей, или сольватов или гидратов, или фармацевтически приемлемых солей соединений, сольватов или гидратов, как представлено в любом из вариантов осуществления с E1 по E30, с E45 по E46, E50, E50a, с E59 по E68 и с E80 по E83, могут использоваться для применения в качестве лекарственного средства или альтернативно для применения в способе лечения как описывается в любом из вариантов осуществления с E36 по E41, с E47 по E49, с E52 по E58a, с E69 по E74, с E77 по R79, с E85 по E93 и с E95 по E98.

E1 представляет собой соединение E45 или E59, в данном документе ниже, формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль; в котором R<sup>1</sup> выбирают из группы состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного циано или от одного до пяти атомами фтора; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила; и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, необязательно замещенного от одного до двух заместителями, выбранными из трифторметила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, или от одного до пяти атомами фтора; R<sup>2</sup> представляет собой водород, или R<sup>2</sup> и R<sup>1</sup>, взятые вместе с атомами азота и углерода, к которому они присоединены, представляют собой пирролидиновое или пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех R<sup>2a</sup>; R<sup>2a</sup> в каждом случае независимо выбирают из группы состоящей из фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора; или две группы R<sup>2a</sup>, когда присоединены к соседним атомам углерода и взятые вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, представляют собой анелированный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, необязательно замещенный от одного до четырех R<sup>2b</sup>; или две группы R<sup>2a</sup>, когда присоединены к одному и тому же атому углерода и взятые вместе с атомом углерода, к которому

они присоединены, представляют собой спиро $C_3-C_6$ -циклоалкил, необязательно замещенный от одного до четырех  $R^{2b}$ ;  $R^{2b}$  в каждом случае независимо выбирают из фтора,  $C_1-C_3$ -алкила, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора, и  $C_1-C_3$ -алкокси, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора;  $R^3$  выбирают из группы состоящей из  $C_1-C_8$ -алкила,  $C_1-C_8$ -алкокси, ( $C_1-C_6$ -алкокси)- $C_1-C_6$ -алкила,  $C_2-C_6$ -алкинила,  $C_2-C_6$ -алкинилокси,  $C_3-C_{12}$ -циклоалкила, необязательно анелированного с от 5- до 6-членным гетероарилом или фенилом, ( $C_3-C_{12}$ -циклоалкил)- $C_1-C_6$ -алкила,  $C_3-C_{12}$ -циклоалкокси, ( $C_3-C_{12}$ -циклоалкокси)- $C_1-C_6$ -алкила, от 4- до 12-членного гетероциклоалкила, необязательно анелированного с от 5- до 6-членным гетероарилом или фенилом, и при этом указанный гетероциклоалкил содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, (4-12-членный гетероциклоалкил)- $C_1-C_6$ -алкила, при этом указанный гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>,  $C_6-C_{10}$ -арила, необязательно анелированного с  $C_4-C_6$ -циклоалкилом или от 4- до 7-членным гетероциклоалкилом, ( $C_6-C_{10}$ -арил)- $C_1-C_6$ -алкила, от 5- до 10-членного гетероарила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, которые необязательно анелированы с  $C_5-C_6$ -циклоалкилом; (5-10-членный гетероарил)- $C_1-C_6$ -алкила, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; ( $C_6-C_{10}$ -арил)-(5-10-членного гетероарила)-, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, (5-10-членный гетероарилокси)- $C_1-C_6$ -алкила, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (5-6-членный гетероарил)-(5-6-членного гетероарила)-, при этом каждый гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (4-7-членный гетероциклоалкил)-(5-6-членного гетероарила)-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, и гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (5-6-членный гетероарил)-(4-7-членного гетероциклоалкила)-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, и гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; при этом каждая группа  $R^3$  необязательно замещена от одного до пяти  $R^4$ ; при этом  $R^4$  в каждом случае независимо выбирают из группы состоящей из оксо, галогена, гидроксид, циано, фенила, бензила, амина, ( $C_1-C_6$ -алкила)амино, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, ди( $C_1-C_6$ -алкила)амино, необязательно замещенного от одного до десяти атомами фтора,  $C_1-C_6$ -алкила, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_1-C_6$ -алкокси, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_1-C_3$ -алкокси- $C_1-C_3$ -алкила, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_3-C_6$ -циклоалкила, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора или  $C_1-C_3$ -алкилом,  $C_1-C_6$ -алкил-C(O)NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_1-C_6$ -алкил-S(O)<sub>2</sub>NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_1-C_6$ -алкил-C(O)-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_1-C_6$ -алкил-S(O)<sub>n</sub>-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора; и

п в каждом случае независимо выбирают из 0, 1 и 2.

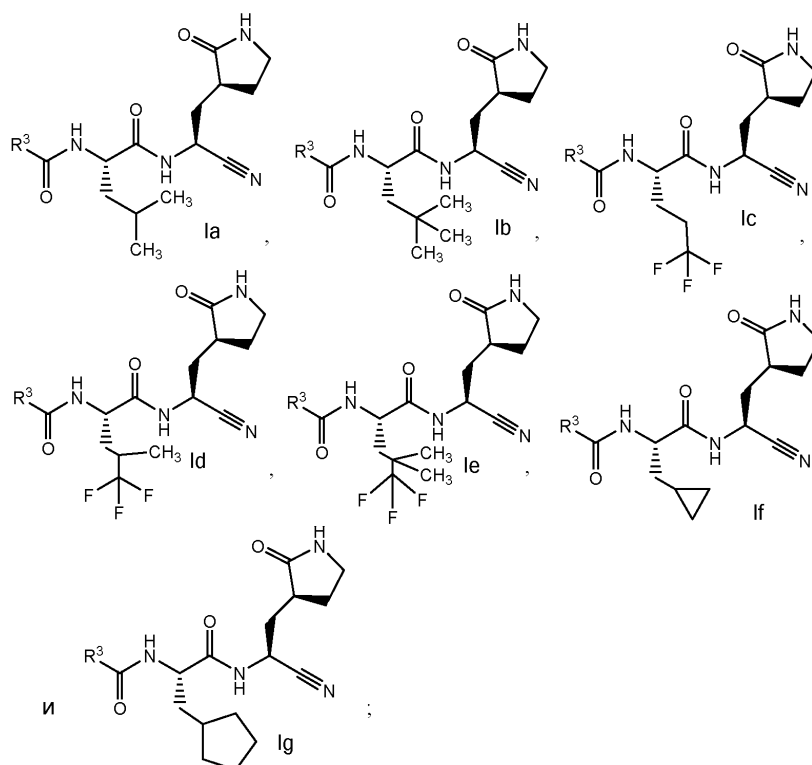
E2 представляет собой соединение любое одно из E1, E45 и E59, в котором  $R^1$  выбирают из группы состоящей из  $(CH_3)_2CHCH_2$ -,  $(CH_3)_3CCH_2$ -, цианометила, 2-цианэтила, 2,2-дифторэтила, 2,2,2-трифторэтила, 3,3-дифторпропила, 3,3,3-трифторпропила, 3,3,3-трифтор-2-метилпропила, циклопропилметила, (2,2-дифторциклопропил)метила, [1-(триформетил)циклопропил]метила, (2-метилциклопропил)метила, (3,3-дифторциклобутил)метила, циклопентилметила и пропирила; и  $R^2$  представляет собой водород; или его фармацевтически приемлемую соль.

E3 представляет собой соединение любое одно из E1, E45 и E59, в котором  $R^2$  и  $R^1$ , взятые вместе с атомами азота и углерода, к которому они присоединены, представляют собой пирролидиновое или пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех  $R^{2a}$ ; или его фармацевтически приемлемую соль.

E4 представляет собой соединение любое одно из E1, E45, E59 и E3, в котором  $R^{2a}$  в каждом случае независимо выбирают из группы состоящей из фтора, метила, изопропила, трифторметила и третбутокси; или две группы  $R^{2a}$ , когда присоединены к соседним атомам углерода и взятые вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, представляют собой анелированный циклопентан или циклопропан, необязательно замещенного от одного до четырех  $R^{2b}$ ; или две группы  $R^{2a}$ , когда присоединены к одному и тому же атому углерода и взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой спироциклопропановое кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех  $R^{2b}$ ; или его фармацевтически приемлемую соль.

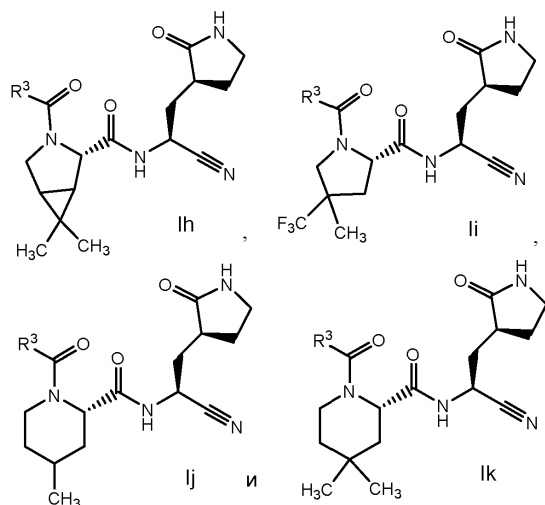
E5 представляет собой соединение E1, E3, E4, E45 и E59, в котором  $R^{2b}$  в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из фтора, метила и метокси; или его фармацевтически приемлемую соль.

E6 представляет собой соединение любое одно из E1, E2, E45 и E59, которое выбирают из группы, состоящей из формул Ia-Ig



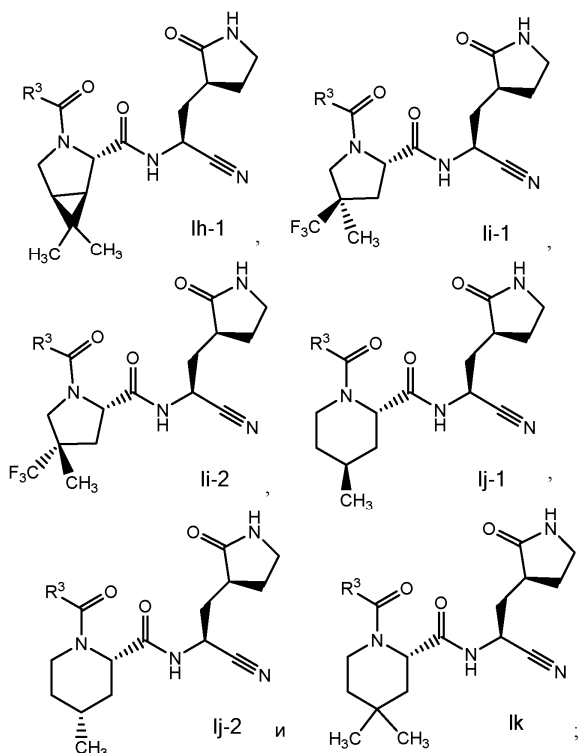
или его фармацевтически приемлемую соль.

E7 представляет собой соединение любое одно из E1, E3, E4, E45 и E59, которое выбирают из группы, состоящей из формул Ih-Ik



или его фармацевтически приемлемую соль.

E8 представляет собой соединение любое одно из E1, E3, E4, E7, E45 и E59, которое выбирают из группы, состоящей из

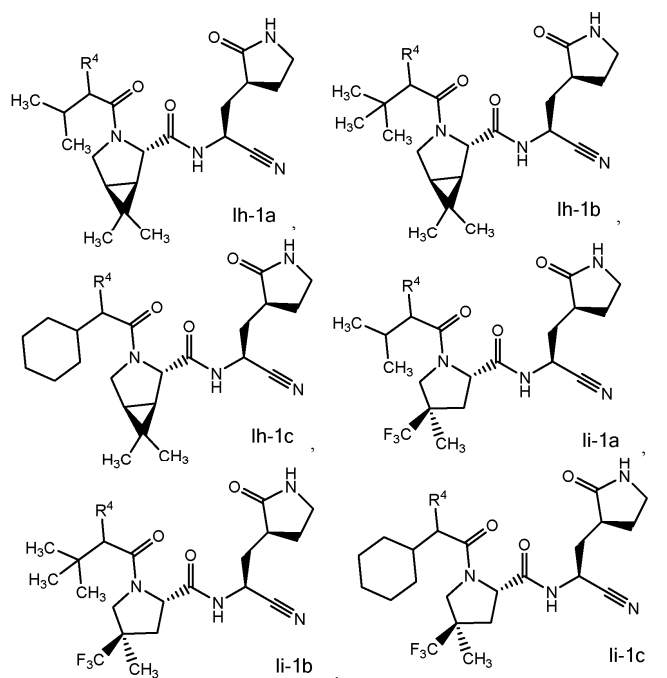


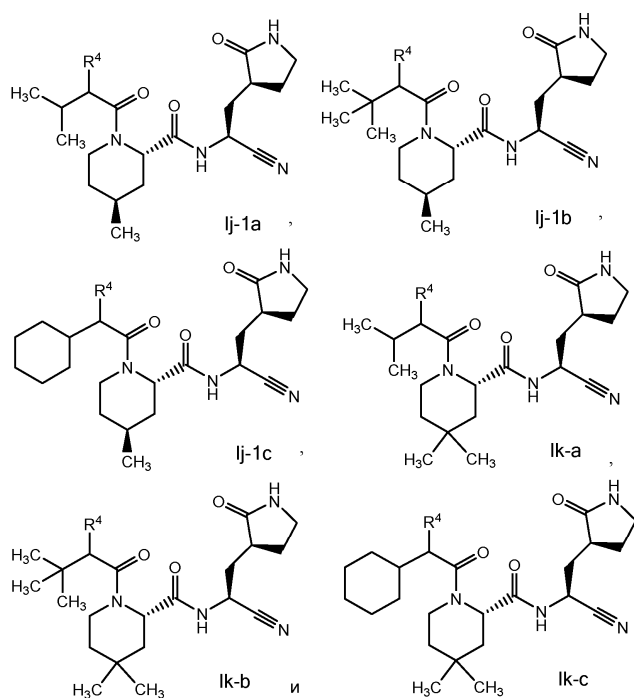
или его фармацевтически приемлемую соль.

E9 представляет собой соединение любое одно из E1, E3, E4, E7, E8, E45 и E59, в котором  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила)- $C_1$ - $C_3$ -алкила; каждый из которых замещен от одного до четырех  $R^4$ ; или его фармацевтически приемлемую соль.

E10 представляет собой соединение любое одно из E1, E3, E4, E7-E9, E45 и E59, в котором  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из  $(CH_3)_2CHCH(R^4)$ -,  $(CH_3)_3CCH(R^4)$ - и (циклогексил) $CH(R^4)$ -; или его фармацевтически приемлемую соль.

E11 представляет собой соединение любое одно из E1, E3, E4, E7-E10, E45 и E59, которое выбирают из группы, состоящей из





или его фармацевтически приемлемую соль.

E12 представляет собой соединение любое одно из E1, E3, E4, E7-E11, E45 и E59, в котором R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)амино, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(O)NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил S(O)<sub>2</sub>NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора; или его фармацевтически приемлемую соль.

E13 представляет собой соединение любое одно из E1, E3, E4, E7-E12, E45 и E59, в котором R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из CF<sub>3</sub>C(O)NH-, CF<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>NH-, CH<sub>3</sub>C(O)NH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH- и CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH-; или его фармацевтически приемлемую соль.

E14 представляет собой соединение любое одно из E1, E3, E4, E7-E13, E45 и E59, в котором R<sup>4</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>C(O)NH- или CF<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>NH-; или его фармацевтически приемлемую соль.

E15 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> представляет собой от 4- до 12-членный гетероциклоалкил, необязательно анелированный с от 5- до 6-членным гетероарилом или фенилом, и при этом указанный гетероциклоалкил содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, или представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, при этом указанный гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>; каждый из которых необязательно замещен от одного до пяти R<sup>4</sup>; или его фармацевтически приемлемую соль.

E16 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E15, E45 и E59, в котором от 4- до 12-членный гетероциклоалкильный фрагмент в R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиридина, 2-оксо-1,3-оксазолидинила, оксабицикло[2,2,1]гептила, 1-окса-8-азаспиро[4.5]децила, 1,1-диоксидо-1,2-тиазолидинила и 1,1-диоксидо-1,2-тиазинанила; каждый из которых необязательно замещен от одного до трех R<sup>4</sup>; или его фармацевтически приемлемую соль.

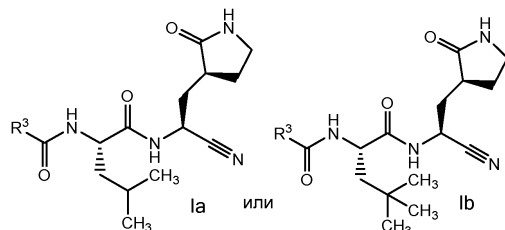
E17 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> выбирают из группы состоящей из фенила, бензила, фенотила, от 5- до 10-членного гетероарила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и (5-10-членный гетероарилокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; каждый из которых необязательно замещен от одного до пяти R<sup>4</sup>; или его фармацевтически приемлемую соль.

E18 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E17, E45 и E59, в котором от 5- до 10-членный гетероарильный фрагмент в R<sup>3</sup> выбирают из группы состоящей из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, индолила, бензимидазолила, пиридинопирролила, хинолинила, хиноксалинила, бензотриазолила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазо[2,1-б][1,3]тиазолила, 4Н-фуоро[3,2-б]пирролила, 4Н-тиено[3,2-б]пирролила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинила, [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридинила и нафтиридинила; каждый из которых необязательно замещен от одного до четырех R<sup>4</sup>; или его фармацевтически приемлемую соль.

E19 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E17-E18, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> представляет собой индолил; необязательно замещенный от одного до четырех R<sup>4</sup>; или его фармацевтически приемлемую соль.

E20 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E17-E19, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> представляет собой индол-2-ил; необязательно замещенный от одного до четырех R<sup>4</sup>; и R<sup>4</sup> в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, гидроксид, метила, этила, пропила, изопропила, 1-метилпропила, бутила, трет-бутила, ацетила, метокси, этокси, пропокси, бутокси, трифторметила, трифторметокси, циклогексила и диэтиламино; или его фармацевтически приемлемую соль.

E21 представляет собой соединение любое одно из E1, E2, E6, E9-E10, E12-E20, E45 и E59 формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

E22 представляет собой соединение любое одно из E1, E2, E6, E9-E10, E12-E21, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из 1H-индол-2-ила, 7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-ила, 4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-ила, 4-метокси-1H-индол-2-ила, 4-(трифторметокси)-1H-индол-2-ила, 6-(трифторметил)-1H-индол-2-ила, 4-метокси-3,6,7-три(трифторметил)-1H-индол-2-ила, 3-фтор-4-метокси-1H-индол-2-ила и 3,5-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-ила; или его фармацевтически приемлемую соль.

E23 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E21, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси; или его фармацевтически приемлемую соль.

E24 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E21, E23, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из метокси, этокси и проп-2-окси; или его фармацевтически приемлемую соль.

E25 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E21, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкила, необязательно анелированного с от 5- до 6-членным гетероарилом или фенилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкокси и (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; каждый из которых необязательно замещен от одного до трех R<sup>4</sup>; или его фармацевтически приемлемую соль.

E26 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E21, E25, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, 1-(циклогексилокси)этила, циклогексоксиметила, циклопропилметила, циклопропилэтила, циклобутилметила, циклобутилэтила, циклопентилметила, циклопентилэтила, циклогексилметила та циклогексилэтила; каждый из которых необязательно замещен от одного до трех R<sup>4</sup>; или его фармацевтически приемлемую соль.

E27 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E17, E45 и E59, в котором R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из фенила, бензила и фенетила, каждый из которых необязательно замещен от одного до трех R<sup>4</sup>; или его фармацевтически приемлемую соль.

E28 представляет собой соединение любое одно из E1-E8, E17, E27, E45 и E59, в котором R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из фтора, хлора, диметиламино, трифторметила, CF<sub>3</sub>C(O)NH- и CF<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>NH-; или его фармацевтически приемлемую соль.

E29 представляет собой соединение любое одно из E1, E45 и E59 выбирают из группы, состоящей из



**046321**

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-{(2R)-2-(диметиламино)-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетил}-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-{(2R)-2-(диметиламино)-2-[3-(трифторметил)фенил]ацетил}-4-метил-L-лейцинамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;

- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,6,7-три(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3,5-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5,7-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,5,7-три(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,7-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
- 7-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
- 6-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамид;
- 4-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамид;

5-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

4,6-дихлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

7-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

6-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

4-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

5,7-дихлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

5-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

4,6-дихлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метил-5-(трифторметил)имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксамид;

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метил-N<sup>2</sup>-[[4-метил-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]карбонил]-L-лейцинамида;

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метил-N<sup>2</sup>-[[5-метил-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил]-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[(4-бром-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[(4-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-L-лейцинамида;

3-ацетил-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3R)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-гидрокси-1H-индол-2-карбоксамид;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-гидрокси-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-N<sup>2</sup>-[(3,3-дифторциклобутил)ацетил]-4-метил-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[(транс-4-цианоциклогексил)карбонил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метил-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[(транс-4-цианоциклогексил)карбонил]-N-[(1R)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метил-L-лейцинамида;

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-N<sup>2</sup>-[2-(циклогексилокси)пропаноил]-4-метил-L-лейцинамида;

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-N<sup>2</sup>-[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(2S)-2-(диметиламино)-2-фенилацетил]-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-N<sup>2</sup>-(пирролидин-1-илацетил)-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(2R)-2-(диметиламино)-2-фенилацетил]-4-метил-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[(4-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-L-лейцинамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,7-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,5-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-(циклогексилкарбонил)-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-(циклогексилкарбонил)-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;

- N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-N<sup>2</sup>-[(пропан-2-илокси)ацетил]-L-лейцинамида;
- N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(циклогексилокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамида;
- N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-N<sup>2</sup>-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)-L-лейцинамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксамида;
- (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-5,5,5-трифтор-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;
- N<sup>2</sup>-[(4-бром-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-L-лейцинамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-(2,6-дихлорбензоил)-4-метил-L-лейцинамида;
- (2S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4,4-диметил-1-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-4-(трифторметил)-L-пролинамида;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-{3-метил-N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]карбонил}-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(2S)-2-(диметиламино)-2-фенилацетил]-4-метил-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[(транс-4-цианоциклогексил)карбонил]-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[(транс-4-цианоциклогексил)карбонил]-N-{(1R)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1R)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[2-(циклогексилокси)пропаноил]-4-метил-L-лейцинамида;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-[N-(трифторацетил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

5-(бутан-2-ил)-N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(4,5-дихлор-1H-имидазол-2-ил)карбонил]-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(4,5-дихлор-1H-пиразол-3-ил)карбонил]-4-метил-L-лейцинамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-2,3-диметил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамида;

5-хлор-N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-2-карбоксамида;

- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;
- 5-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-фтор-1H-бензимидазол-2-карбоксамид;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[3-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-1H-бензимидазол-2-карбоксамид;
- 5-хлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-бензимидазол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5,6-дифтор-1H-бензимидазол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[3-(2-метилпропил)-1H-пиразол-5-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N<sup>2</sup>-{[4-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-2-ил]карбонил}-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-L-лейцинамида;
- N<sup>2</sup>-{[3-трет-бутил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-L-лейцинамида;
- 6-бром-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-бензимидазол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-метил-1H-бензимидазол-2-карбоксамид;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксамид;



4,6-дихлор-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-бензимидазол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-4-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида;

N<sup>2</sup>-{[5-(2-хлорфенил)-4-фтор-1H-пиразол-3-ил]карбонил}-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-L-лейцинамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-2-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-{[3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-ил]карбонил}-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-{[3-(2-метоксифенил)-1H-пиразол-5-ил]карбонил}-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-{[4-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-2-ил]карбонил}-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-N<sup>2</sup>-{[3-(4-метилфенил)-1H-пиразол-5-ил]карбонил}-L-лейцинамида;

7-бром-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

7-бром-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-[3-метил-N-(метилсульфонил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-[N-(трифторацетил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

5-[(2S)-бутан-2-ил]-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3',3',3'-трифтор-N-(трифторацетил)-L-изодейцил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-((2S)-2-циклогексил-2-[(трифторацетил)амино]ацетил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-((2S)-2-циклопентил-2-[(трифторацетил)амино]ацетил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[4-метил-N-(трифторацетил)-L-лейцил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-((2S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-2-[(трифторацетил)амино]ацетил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-[3-циклопентил-N-(трифторацетил)-L-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-[3-циклогексил-N-(трифторацетил)-L-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-лейцил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-[6,6-дифтор-N-(трифторацетил)-L-норлейцил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-((2S)-4,4,4-трифтор-2-[(трифторацетил)амино]бутаноил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-[3-фтор-N-(трифторацетил)-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[(2S)-2-циклопропил-2-[(трифторацетил)амино]ацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-(3,3-дифторциклобутил)-N-(трифторацетил)-L-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-O-(трифторметил)-L-серил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[(2S)-2-фенил-2-[(трифторацетил)амино]ацетил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-фенилаланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3,5-дифтор-N-(трифторацетил)-L-фенилаланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-3-(трифторметил)-L-фенилаланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(2,2,2-трифторэтил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-[(2S)-3-метил-2-[(трифторацетил)амино]бутил]пиперидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-[(2S)-3-метил-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]бутил]пиперидин-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(3,3,3-трифторпропаноил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-(N-пропаноил-L-валил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-[N-(2,2,2-трифторэтил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-[(4-хлор-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-L-лейцинамида;

5-хлор-N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-этил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-циклогексил-1H-индол-2-карбоксамида;

5-хлор-N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамида;

5-трет-бутил-N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-этил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-6-этил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-этил-1H-индол-2-карбоксамида;

4-бутоксид-N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-6-(диэтиламино)-1H-индол-2-карбоксамида;

4-бром-N-[(2S)-1-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

5-бром-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

6-бром-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-6-пропокси-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-6-фтор-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4,5-диметокси-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метил-N<sup>2</sup>-[(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)карбонил]-L-лейцинамида;

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-N<sup>2</sup>-(этоксикарбонил)-L-лейцинамида;

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-N<sup>2</sup>-(этоксикарбонил)-4-метил-L-лейцинамида;

- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-5,5,5-трифтор-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[3-(трифторметил)-1,2-тиазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[3-(трифторметил)-1,2-оксазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-5,5,5-трифтор-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-L-норвалинамида;
- (4S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-5,5,5-трифтор-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- (4R)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-5,5,5-трифтор-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-3-циклопентил-1-оксопропан-2-ил]-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[5-(трифторметил)-1,2-тиазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-оксазол-5-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-5,5,5-трифтор-4-метил-N<sup>2</sup>-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}-L-лейцинамида;

- N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-N<sup>2</sup>-{[(2S)-2-метилтетрагидрофуран-2-ил]карбонил}-L-лейцинамида;
- N-[(2S,4R)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-5,5,5-трифтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S,4S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-5,5,5-трифтор-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-3-циклопентил-1-оксопропан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;
- 5,7-дихлор-N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;
- 5-хлор-N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-этил-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-циклогексил-1H-индол-2-карбоксамида;
- 5-хлор-N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метил-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамида;
- 5-трет-бутил-N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамида;
- N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-этил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-этил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-этил-1H-индол-2-карбоксамида;

4-бутокси-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-(диэтиламино)-1H-индол-2-карбоксамида;

4-бром-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

5-бром-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

6-бром-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-пропокси-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-1H-индол-2-карбоксамида;



N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-фтор-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4,5-диметокси-1H-индол-2-карбоксамида;

5-(бутан-2-ил)-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-6-метил-1H-индол-2-карбоксамида;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-6-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;

5-(бутан-2-ил)-N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(2R)-2-циклогексил-2-метоксиацетил]-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(2R)-2-(циклогексилокси)пропаноил]-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-N<sup>2</sup>-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[(транс-4-цианоциклогексил)карбонил]-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-(циклогексилкарбонил)-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(циклогексилокси)ацетил]-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(3,3-дифторциклобутил)ацетил]-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(пропан-2-илокси)ацетил]-L-лейцинамида;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(2R)-2-циклогексил-2-метоксиацетил]-4-метил-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-4-метил-L-лейцинамида;

N<sup>2</sup>-[2-хлор-4-(метилсульфонил)бензоил]-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-L-лейцинамида;

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-(2,6-дихлорбензоил)-L-лейцинамида;

(1R,2S,5S)-3-[N-(трет-бутилсульфонил)-3-метил-L-валил]-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-3-{(3R)-1-бензил-5-оксопирролидин-3-ил}карбонил}-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-{(3R)-5-оксо-1-фенилпирролидин-3-ил}карбонил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-3-{(3R)-1-трет-бутил-5-оксопирролидин-3-ил}карбонил}-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[(3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-ил)карбонил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид; и

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил]-1H-индол-2-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

E30 представляет собой соединение любое одно из E1, E45 и E59, которое выбирают из группы, состоящей из

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида;

(2S,4S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-1-[N-(трифторацетил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

(2S,4S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-1-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-((2S)-2-циклогексил-2-[(трифторацетил)амино]ацетил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида;

(2S,4S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-1-{3-метил-N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксамида;

3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-метил-4-(трифторметил)-L-пролинамида; и

(2S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4,4-диметил-1-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]пиперидин-2-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемую соль.

E31 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по какому-либо одному из E1-E30 или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

E32 представляет собой фармацевтическую композицию по E31, при этом композиция находится в виде внутривенной, подкожной, ингаляционной или пероральной дозированной формы.

E33 представляет собой фармацевтическую композицию по E31 или E32, при этом композиция находится в виде пероральной дозированной формы.

E34 представляет собой фармацевтическую композицию по какому-либо одному из E31-E33, дополнительно содержащую дополнительный терапевтический агент.

E35 представляет собой фармацевтическую композицию по какому-либо одному из E31-E34, при этом фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько из дексаметазона, азитромицина и ремдезивира.

E36 представляет собой способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из E1-E30 или его фармацевтически приемлемую соль пациенту, который в этом нуждается.

E37 представляет собой способ по E36, при этом коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

E38 представляет собой способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, при этом способ включает введение фармацевтической композиции по какому-либо одному из E31-E35 пациенту, который в этом нуждается.

E39 представляет собой способ по E38, в котором коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

E40 представляет собой способ ингибирования или предупреждения репликации вируса SARS-CoV-2, включающий контактирование коронавирусной 3CL-протеазы SARS-CoV-2 с терапевтически эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой солью по какому-либо одному из E1-E30.

E41 представляет собой способ ингибирования или предупреждения репликации вируса SARS-CoV-2 у пациента, включающий введение пациенту, которому необходимо ингибирование или предупреждение репликации вируса SARS-CoV-2, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по какому-либо одному из E1-E30.

E42 представляет собой применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по какому-либо одному из E1-E30 для лечения коронавирусной инфекции.

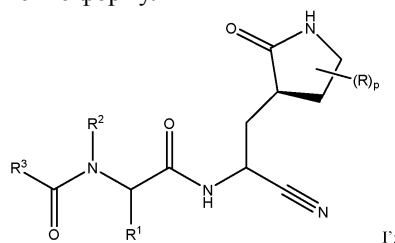
E43 представляет собой применение по E42, при этом коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

E44 представляет собой применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по ка-

кому-либо одному из E1-E30 для получения лекарственного средства, приемлемого для лечения коронавирусной инфекции.

E44a представляет собой применение по E44, при этом коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

E45 представляет собой соединение формулы I'



или его фармацевтически приемлемую соль; в котором R в каждом случае независимо представляет собой гидроксильную или оксо-; p равен 0, 1 или 2; R<sup>1</sup> выбирают из группы состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного циано или от одного до пяти атомами фтора; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила; и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, необязательно замещенного от одного до двух заместителями, выбранными из трифторметила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила или от одного до пяти атомами фтора; R<sup>2</sup> представляет собой водород или R<sup>2a</sup> та R<sup>1</sup> взятые вместе с атомами азота и углерода, к которому они присоединены, представляют собой пирролидиновое или пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех R<sup>2a</sup>; R<sup>2a</sup> в каждом случае независимо выбирают из группы состоящей из фтора, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора; или две группы R<sup>2a</sup>, когда присоединены к соседним атомам углерода и взятые вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, представляют собой анелированный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, необязательно замещенный от одного до четырех R<sup>2b</sup>; или две группы R<sup>2a</sup>, когда присоединены к одному и тому же атому углерода и взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой спиро C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, необязательно замещенный от одного до четырех R<sup>2b</sup>; R<sup>2b</sup> в каждом случае независимо выбирают из фтора, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, необязательно независимо замещенного от одного до трех атомами фтора или гидрокси, и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, необязательно независимо замещенного от одного до трех атомами фтора или гидрокси; R<sup>3</sup> выбирают из группы состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинилокси, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкила, необязательно анелированного с от 5- до 6-членным гетероариллом или фенилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, от 4- до 12-членного гетероциклоалкила, необязательно анелированного с от 5- до 6-членным гетероариллом или фенилом, и при этом указанный гетероциклоалкил содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O та S(O)<sub>n</sub>, (4-12-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, при этом указанный гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, необязательно анелированного с C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилом, или от 4- до 7-членным гетероциклоалкилом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, от 5- до 10-членного гетероарила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно анелированного с C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкилом; (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил)-(5-10-членный гетероарил)-, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, (5-10-членный гетероарилокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (5-6-членный гетероарил)-(5-6-членный гетероарил)-, при этом каждый гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (4-7-членный гетероциклоалкил)-(5-6-членный гетероарил)-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, и гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (5-6-членный гетероарил)-(4-7-членный гетероциклоалкил)-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, и гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; при этом каждая группа R<sup>3</sup> необязательно замещена от одного до пяти R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> в каждом случае независимо выбирают из группы состоящей из оксо, галогена, гидрокси, циано, фенила, бензила, амина, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)амино, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)амино, необязательно замещенного от одного до десяти атомами фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора, или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(O)NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-OC(O)NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-NHC(O)NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора

или одним R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-S(O)<sub>2</sub>NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(O)-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-S(O)<sub>n</sub>-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> выбирают из фенила, фенокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкокси, от 4- до 7-членного гетероциклоалкила-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, и от 5- до 6-членного гетероарила-, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; при этом каждый R<sup>5</sup> необязательно независимо замещен от одного до трех галогенами, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилом и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси; и n в каждом случае независимо выбирают из 0, 1 и 2.

E46 представляет собой соединение, которое выбирают из группы, состоящей из (2*S*,4*R*)-4-*трет*-бутил-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1-*N*-[(трифторметил)сульфонил]-*L*-валил]пиперидин-2-карбоксамид; (2*R*,4*S*)-4-*трет*-бутил-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1-*N*-[(трифторметил)сульфонил]-*L*-валил]пиперидин-2-карбоксамид; 3-метил-*N*-(трифторацетил)-*L*-валил-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-*L*-пролинамида; (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-*N*-(метилкарбамоил)-*L*-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид; метил {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил}карбамата; и *N*-(трифторацетил)-*L*-валил-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-*L*-пролинамида; или его фармацевтически приемлемую соль.

E47 представляет собой способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из E45 и E46 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, который в этом нуждается.

E48 представляет собой способ по E47, в котором коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

E49 представляет собой способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из E1-E30 и E45-E46 или его фармацевтически приемлемой соли, в котором вводится дополнительный терапевтический агент, и при этом дополнительный терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из ремдесвира, галидесвира, фапилавира/авифавири, молнупиравира, АТ-527, АТ-301, BLD-2660, фапиравира, камостата, SLV213, эмтриктабина/тенофовири, клевудина, дальцетрапиба, боцепревира, АВХ464, дексаметазона, гидрокортизона, конвалесцентной плазмы, гелсолина (Rhu-p65N), регданвимаба (Regkirona), равулизумаба (Ultomiris), VIR-7831/VIR-7832, BRII-196/BRII-198, COVI-AMG/COVI DROPS (STI-2020), бамланивимаба (LY-CoV555), маврилимаба, леронлимаба (PRO140), AZD7442, лензилумаба, инфликсимаба, адалимумаба, JS 016, STI-1499 (COVIGUARD), ланаделумаба (Takhzyro), канакинумаба (Paris), гимсилумаба, отилимаба, касиривимаба/имдевимаба (REGN-Cov2), МК-7110 (CD24Fc/SACCOVID), гепарина, апиксабана, тосилизумаба (Actemra), сарилумаба (Kevzara), апилимода димезилата, DNL758, DC402234, PB1046, дапаглинфозина, абивертиниба, АТ-002, бемцентиниба, акалабрутиниба, барицитиниба, тофацитиниба, лосмапимода, фамотидина, ритонавира, никлосамида и ди-миназена.

E50 представляет собой соединение (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-*N*-(трифторацетил)-*L*-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид; или его фармацевтически приемлемую соль.

E50a представляет собой соединение (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-*N*-(трифторацетил)-*L*-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

E51 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-*N*-(трифторацетил)-*L*-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид; или его фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

E51a представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-*N*-(трифторацетил)-*L*-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

E52 представляет собой способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-

оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида; или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, которому необходимо такое лечение.

E52a представляет собой способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида пациенту, которому необходимо такое лечение.

E53 представляет собой способ по E52, в котором коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

E53a представляет собой способ по E52a, в котором коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

E54 представляет собой способ по E52 или E53, в котором (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид; или его фармацевтически приемлемая соль вводится перорально.

E54a представляет собой способ по E52a или E53a, в котором (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид вводится перорально.

E55 представляет собой способ по E54, в котором от 50 мг до 1500 мг (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида; или его фармацевтически приемлемой соли вводится каждый день.

E55a представляет собой способ по E54a, в котором от 50 мг до 1500 мг (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида вводится каждый день.

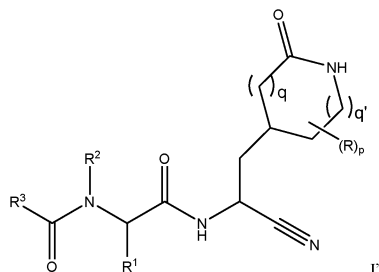
E56 представляет собой способ по E55, в котором 380 мг (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида; или его фармацевтически приемлемой соли вводится трижды в день.

E56a представляет собой способ по E55a, в котором 380 мг (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида; или его фармацевтически приемлемой соли вводится трижды в день.

E57 представляет собой способ по E55, в котором от 50 мг до 1500 мг (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида; или его фармацевтически приемлемой соли вводится каждый день в виде пероральной суспензии, капсулы или таблетки.

E57a представляет собой способ по E55a, в котором от 50 мг до 1500 мг (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида; или его фармацевтически приемлемой соли вводится каждый день в виде пероральной суспензии, капсулы или таблетки.

E58 представляет собой способ по E57, в котором вводится таблетка. E58a представляет собой способ по E57a, в котором вводится таблетка. E59 представляет собой соединение формулы I'



или его сольват, или гидрат, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, сольвата или гидрата;

в котором R в каждом случае независимо представляет собой гидроксильную или оксо-

q и q' каждый независимо выбирают из 0, 1 и 2;

r равен 0, 1 или 2;

R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного циано или от одного до пяти атомами фтора; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила; и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, необязательно замещенного от одного до двух заместителями, выбранными из трифторметила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила или от одного до пяти атомами фтора;

$R^2$  представляет собой водород, или  $R^2$  и  $R^1$  взятые вместе с атомами азота и углерода, к которому они присоединены, представляют собой пирролидиновое или пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех  $R^{2a}$ ;

$R^{2a}$  в каждом случае независимо выбирают из группы состоящей из фтора, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора, и  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора; или две группы  $R^{2a}$ , когда присоединены к соседним атомам углерода и взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, представляют собой анелированный  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, необязательно замещенный от одного до четырех  $R^{2b}$ ; или две группы  $R^{2a}$ , когда присоединены к одному и тому же атому углерода и взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой спиро  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, необязательно замещенный от одного до четырех  $R^{2b}$ ;

$R^{2b}$  в каждом случае независимо выбирают из фтора, гидрокси,  $C_1$ - $C_3$ -алкила, необязательно независимо замещенного от одного до трех атомами фтора или гидрокси, и  $C_1$ - $C_3$ -алкокси, необязательно независимо замещенного от одного до трех атомами фтора или гидрокси;

$R^3$  выбирают из группы состоящей из  $C_1$ - $C_8$ -алкила,  $C_1$ - $C_8$ -алкокси, ( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)- $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила,  $C_2$ - $C_6$ -алкинилокси,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкила, необязательно анелированного с от 5- до 6-членного гетероарила или фенила, ( $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкила)- $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкокси, ( $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкокси)- $C_1$ - $C_6$ -алкила, от 4- до 12-членного гетероциклоалкила, необязательно анелированного с от 5- до 6-членным гетероарилом или фенилом, и при этом указанный гетероциклоалкил содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, (4-12-членный гетероциклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ -алкила, при этом указанный гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>,  $C_6$ - $C_{10}$ -арила, необязательно анелированного с  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкилом или от 4- до 7-членным гетероциклоалкилом, ( $C_6$ - $C_{10}$ -арил)- $C_1$ - $C_6$ -алкила, от 5- до 10-членного гетероарила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно анелированного с  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкилом; (5- 10-членный гетероарил)- $C_1$ - $C_6$ -алкила, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

( $C_6$ - $C_{10}$ -арил)-(5-10-членного гетероарила)-, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, (5- 10-членного гетероарилокси)- $C_1$ - $C_6$ -алкила, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до пяти гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (5- 6-членный гетероарил)-(5- 6-членный гетероарил)- при этом каждый гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (4-7-членный гетероциклоалкил)-(5- 6-членный гетероарил)-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, и гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (5- 6-членный гетероарил)-(4-7-членный гетероциклоалкил)-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, и гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; при этом каждая группа  $R^3$  необязательно замещена от одного до пяти  $R^4$ ;

$R^4$  в каждом случае независимо выбирают из группы состоящей из оксо, галогена, гидрокси, циано, фенила, бензила, амина, ( $C_1$ - $C_6$ -алкила)амино, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, ди( $C_1$ - $C_6$ -алкил)амино, необязательно замещенного от одного до десяти атомами фтора,  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора, (5-6-членный гетероарил)амино-, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; (4- 7-членный гетероциклоалкил)амино-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси- $C_1$ - $C_3$ -алкила, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора или  $C_1$ - $C_3$ -алкилом,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-C(O)NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-OC(O)NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-NHC(O)NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S(O)<sub>2</sub>NH-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-C(O)-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S(O)<sub>n</sub>-, необязательно замещенного от одного до пяти атомами фтора или одним  $R^5$ ;

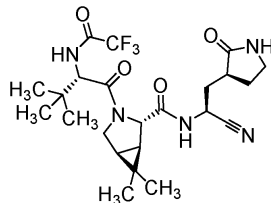
$R^5$  выбирают из фенила, фенокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкокси, от 4- до 7-членного гетероциклоалкила-, при этом гетероциклоалкильный фрагмент содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S(O)<sub>n</sub>, и от 5- до 6-членного гетероарила-, при этом гетероарильный фрагмент содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; при этом каждый  $R^5$  необязательно независимо замещен от одного до трех галогенами,  $C_1$ - $C_3$ -алкилами и  $C_1$ - $C_3$ -алкокси; и

n в каждом случае независимо выбирают из 0, 1 и 2.



Е60 представляет собой соединение Е59, которое представляет собой (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид; или его сольват, или гидрат, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, сольвата или гидрата.

Е61 представляет собой соединение (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, имеющее структуру



или его сольват, или гидрат.

Е62 представляет собой соединение Е61, которое представляет собой кристаллический (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

Е63 представляет собой соединение Е62, которое представляет собой кристаллический (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, твердую форму 1.

Е64 представляет собой соединение Е62, которое представляет собой кристаллический (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, твердую форму 4.

Е65 представляет собой соединение Е61, которое представляет собой аморфный (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

Е66 представляет собой соединение Е61, которое представляет собой (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, метил трет-бутиловый сольват.

Е67 представляет собой соединение Е66, которое представляет собой кристаллический (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, метил трет-бутиловый сольват.

Е68 представляет собой соединение Е67, которое представляет собой кристаллический (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, метил трет-бутиловый сольват, твердая форма 2.

Е69 представляет собой способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с каким-либо одним из Е61-Е68 пациенту, которому необходимо такое лечение.

Е70 представляет собой способ по Е69, в котором коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

Е71 представляет собой способ по Е70, в котором пациенту также вводят ритонавир.

Е72 представляет собой способ по Е71, в котором соединение по какому-либо одному из Е61-Е68 и ритонавир вводятся пациенту перорально.

Е73 представляет собой способ по Е72, в котором вводится от приблизительно 10 мг до приблизительно 1500 мг в день соединения по какому-либо одному из Е61-Е68 и от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг в день ритонавира.

Е74 представляет собой способ по Е73, в котором приблизительно каждый из 50 мг соединения по какому-либо одному из Е61-Е68 и приблизительно 100 мг ритонавира вводятся пациенту дважды в день.

Е75 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид; или его сольвата, или гидрата, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, сольвата или гидрата вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Е75а представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид; или его сольвата, или гидрата, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Е76 представляет собой фармацевтическую композицию по Е75а, содержащую соединение в соответствии с каким-либо одним из Е62-Е68.

Е77 представляет собой способ по Е69 или Е70, приблизительно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400,

450, 500, 550, 600, 650, 700 или 750 мг соединения в соответствии с каким-либо одним из E61-E68 вводится перорально пациенту дважды в день.

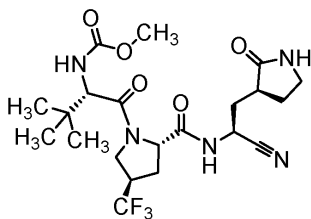
E78 представляет собой способ по E77, в котором пациенту дважды в день перорально совместно вводится ритонавир.

E79 представляет собой способ по E78, в котором приблизительно 300 мг соединения в соответствии с каким-либо одним из E61-E68 и приблизительно 100 мг ритонавира совместно вводится пациенту дважды в день.

E80 представляет собой соединение E63, характеризующееся пиком  $^{19}\text{F}$  с химическим сдвигом при  $-73,3\pm 0,1$  м.д. и пиками  $^{13}\text{C}$  с химическими сдвигами при  $31,0\pm 0,1$  м.д.,  $27,9\pm 0,1$  м.д. и  $178,9\pm 0,2$  м.д.

E81 представляет собой соединение E64, характеризующееся одним или несколькими пиками, которые выбирают из группы, состоящей из пика  $^{19}\text{F}$  с химическим сдвигом при  $-73,6\pm 0,1$  м.д. и пиков  $^{13}\text{C}$  при  $26,9\pm 0,1$  м.д.,  $21,6\pm 0,1$  м.д. и  $41,5\pm 0,1$  м.д.

E82 представляет собой соединение N-(метоксикарбонил)-3-метил-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-L-пролинамид, имеющее структуру



или его сольват, или гидрат.

E83 представляет собой соединение E82, которое представляет собой N-(метоксикарбонил)-3-метил-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-L-пролинамид.

E84 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество N-(метоксикарбонил)-3-метил-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-L-пролинамида; или его сольвата, или гидрата, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

E85 представляет собой способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по E82 или E83 пациенту, которому необходимо такое лечение.

E86 представляет собой способ по E85, в котором коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

E87 представляет собой способ по E85 или E86, в соответствии с которым вводится от 10 мг до 1500 мг в день соединения по E82 или E83.

E88 представляет собой способ по какому-либо одному из E85-E87, в соответствии с которым соединение вводится перорально.

E89 представляет собой способ по E88, в соответствии с которым 200 мг соединения вводится дважды в день.

E90 представляет собой способ нацеливания соединения по какому-либо одному из E1-E30, E45-E46, E50, E50a, E59-E68 и E80-E83 на ингибирование SARS-CoV-2, в качестве средства для лечения показаний, вызванных вирусными инфекциями, связанными с SARS-CoV-2.

E91 представляет собой способ идентификация клеточных или вирусных путей, препятствующие функционированию членов, которые могут использоваться для лечения показаний, вызванных инфекциями SARS-CoV-2, путем введения ингибитора протеазы SARS-CoV-2-соединения по какому-либо одному из E1-E30, E45-E46, E50, E50a, E59-E68 и E80-E83.

E92 представляет собой способ применения ингибитора протеазы SARS-CoV-2-соединения по какому-либо одному из E1-E30, E45-E46, E50, E50a, E59-E68 и E80-E83, в качестве инструментов для понимания механизма действия других ингибиторов SARS-CoV-2.

E93 представляет собой способ применения ингибитора 3C-подобной протеазы SARS-CoV-2-соединения по какому-либо одному из E1-E30, E45-E46, E50, E50a, E59-E68 и E80-E83 для проведения экспериментов по профилированию генов для мониторинга положительной или отрицательной регуляции генов с целью обнаружения ингибиторов для лечения показаний, вызванных инфекциями SARS-CoV-2, такими как COVID-19.

E94 представляет собой фармацевтическую композицию для лечения COVID-19 у млекопитающих, содержащую такое количество ингибитора 3C-подобной протеазы SARS-CoV-2-соединения по какому-либо одному из E1-E30, E45-E46, E50, E50a, E59-E68 и E80-E83, которое является эффективным в лечении COVID-19 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

E95 представляет собой способ лечения MERS у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из E1-E30, E45-E46, E50,

E50a, E59-E68 и E80-E83 пациенту, который в этом нуждается.

E96 представляет собой способ лечения MERS у пациента, при этом способ включает введение фармацевтической композиции по какому-либо одному из E31-E35, E51, E51a, E75, E75a, E84 и E94 пациенту, который в этом нуждается.

E97 представляет собой способ ингибирования или предупреждения репликации вируса MERS, включающий контактирование коронавирусной 3CL-протеазы SARS-CoV-2 с терапевтически эффективным количеством соединения по какому-либо одному из E1-E30, 45-46, 50, 50a, 59-68 и 80-83.

E98 представляет собой способ ингибирования или предупреждения репликации вируса MERS у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в ингибировании или предупреждении репликации вируса MERS, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из E1-E30, 45-46, 50, 50a, 59-68 и 80-83.

E99 представляет собой применение соединения по какому-либо одному из E1-E30, 45-46, 50, 50a, 59-68 и 80-83 для лечения коронарусной инфекции.

E100 представляет собой применение по E99, при этом коронарусная инфекция представляет собой COVID-19.

E101 представляет собой применение соединения по какому-либо одному из E1-E30, 45-46, 50, 50a, 59-68 и 80-83 в получении лекарственного средства.

E102 представляет собой соединение по какому-либо одному из вариантов осуществления E1-E30, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства.

E103 представляет собой соединение по какому-либо одному из вариантов осуществления E1-E30, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения, при этом способ является таким, как описывается в каком-либо одном из вариантов осуществления E36-E41.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг.1. Порошковая рентгеновская дифрактограмма 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2, из альтернативного синтеза примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира; Получение твердой формы 2.

Фиг. 2. Порошковая рентгеновская дифрактограмма 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2, из второго альтернативного синтеза примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира; Получение твердой формы 2.

Фиг. 3. Порошковая рентгеновская дифрактограмма примера 13, твердая форма 1, из перекристаллизации примера 13; Получение твердой формы 1.

Фиг. 4. Определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 1. Диаграмма ORTEP начертана с параметрами смещения с вероятностью 50%.

Фиг. 5. Наложение порошковой дифрактограммы, полученной для примера 13, твердую форму 1, из перекристаллизации примера 13; получение твердой формы 1 (фиг. 3), и рассчитанной порошковой дифрактограммы, сгенерированной с использованием программного обеспечения Mercury, из определенных данных рентгеноструктурного анализа монокристалла формы 1 (смотрите определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 1).

Фиг. 6. Порошковая рентгеновская дифрактограмма примера 13, твердой формы 4, из альтернативной перекристаллизации примера 13; Получение твердой формы 4.

Фиг. 7. Определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 4. Диаграмма ORTEP начертана с параметрами смещения с вероятностью 50%.

Фиг. 8. Наложение порошковой дифрактограммы, полученной для примера 13, твердая форма 4, из альтернативной перекристаллизации примера 13; получение твердой формы 4 (фиг. 6) и рассчитанной порошковой дифрактограммы, сгенерированной с использованием программного обеспечения Mercury, из определенных данных рентгеноструктурного анализа монокристалла формы 4 (смотрите определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 4).

Фиг. 9. Порошковая рентгеновская дифрактограмма примера 13, твердая форма 5, из примера 96.

Фиг. 10. Порошковая рентгеновская дифрактограмма промежуточного соединения C16, HCl соли.

Фиг. 11. Порошковая рентгеновская дифрактограмма промежуточного соединения C91.

Фиг. 12. Определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла промежуточного соединения C91. Диаграмма ORTEP начертана с параметрами смещения с вероятностью 50%.

Фиг. 13. Порошковая рентгеновская дифрактограмма промежуточного соединения C92.

Фиг. 14. Порошковая рентгеновская дифрактограмма промежуточного соединения C42.

Фиг. 15. Определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла промежуточного соединения C42. Диаграмма ORTEP начертана с параметрами смещения с вероятностью 50%.

#### **Подробное описание изобретения**

Для целей представленного изобретения, как описывается и заявляется в данном документе, следующие термины определены следующим образом:

Как используется в данном документе, термины "содержащий" и "включающий" используют в их открытом, не ограничивающем, смысле. Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указывается иное, означает способствование регрессии, облегчению, ингибирование прогрессирующего

ния или предупреждение расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния. В способах лечения COVID-19 следует понимать, что COVID-19 представляет собой заболевание, вызванное у пациента инфекцией из SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV-2, как следует понимать, охватывает первично открытый штамм вируса, а также мутантные штаммы, которые появляются, например, но не ограничиваясь этим, штаммы, такие как В.1.1.7 (вариант Великобритании), В.1.351 (южноафриканский вариант), Р.1 (бразильский вариант) и В.1.427/В.1.429 (калифорнийские варианты). Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указывается иное, касается действия лечения, в смысле "лечение" как определяется непосредственно выше.

Термин "пациент" касается теплокровных животных, таких как, например, морские свинки, мыши, крысы, песчанки, коты, кролики, собаки, большой рогатый скот, козы, овцы, кони, обезьяны, шимпанзе и люди. Относительно лечения COVID-19 способы по изобретению особенно приемлемы для лечения пациента-человека.

Термин "фармацевтически приемлемая" означает, что вещество или композиция должны быть совместимы, химически и/или токсикологически, с другими ингредиентами, содержащимися в препарате, и/или с млекопитающим, которого им лечат.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по представленному изобретению, которое (i) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) ослабляет, улучшает, или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предотвращает или задерживает возникновение одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном документе.

Термин "алкил", как используется в данном документе, касается углеводородного насыщенного заместителя с линейной или разветвленной цепью (то есть, заместитель, получен из углеводорода за счет удаления водорода); который, в одном варианте осуществления содержит от одного до восьми атомов углерода, в другом от одного до шести атомов углерода, и в еще другом варианте осуществления - от одного до трех атомов углерода. Неограничивающие примеры таких заместителей включают метил, этил, пропил (включая н-пропил и изопропил), бутил (включая н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил, изоамил, гексил, гептил, октил и подобные. В другом варианте осуществления - содержат от одного до трех атомов углерода и состоят из метила, этила, н-пропила и изопропила.

Термин "алкинил", как используется в данном документе, касается углеводородного насыщенного заместителя с линейной или разветвленной цепью, содержащего углерод-углерод тройную связь (то есть, заместитель, получен из углеводорода с тройной связью за счет удаления водорода); который в одном варианте осуществления содержит от двух до шести атомов углерода. Неограничивающие примеры таких заместителей включают проп-2-ин-1-ил, бут-3-ин-1-ил, пент-4-ин-1-ил и гекс-5-ин-1-ил.

Термин "алкокси" касается углеводородного насыщенного заместителя с линейной или разветвленной цепью, присоединенного к кислородному радикалу (то есть, заместитель, получен из углеводородного спирта за счет удаления водорода из ОН); в одном варианте осуществления - содержит от одного до шести атомов углерода. Неограничивающие примеры таких заместителей включают метокси, этокси, пропокси (включая н-пропокси и изопропокси), бутокси (включая н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси), пентокси, гексокси и подобные. В другом варианте осуществления - имеют от одного до трех атомов углерода и состоят из метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси. Алкокси-группа, присоединенная к алкильной группе, называется алкоксиалкилом. Пример алкоксиалкильной группы представляет собой метоксиметил.

Термин "алкинилокси" касается углеводородного насыщенного заместителя с линейной или разветвленной цепью содержащего углерод-углерод тройную связь, присоединенного к кислородному радикалу (то есть, заместитель, получен из углеводородного спирта, содержащего тройную связь, за счет удаления водорода из ОН); который в одном варианте осуществления содержит от трех до шести атомов углерода. Неограничивающие примеры таких заместителей включают пропинилокси, бутинилокси и пентинилокси и подобные.

В некоторых примерах, количество атомов углерода в углеводородном заместителе (то есть, алкила, циклоалкила, и тому подобное) обозначается префиксом "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>-" или "C<sub>x-y</sub>", при этом x представляет собой минимальное и y представляет собой максимальное количество атомов углерода в заместителе. Таким образом, например, "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил" или "C<sub>1-8</sub>алкил" касается алкильного заместителя, содержащего от 1 до 8 атомов углерода, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" или "C<sub>1-6</sub>алкил" касается алкильного заместителя, содержащего от 1 до 6 атомов углерода, "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил" или "C<sub>1-3</sub>алкил" касается алкильного заместителя, содержащего от 1 до 3 атомов углерода. Дополнительно иллюстрируя, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил касается насыщенной циклоалкильной группы, содержащей от 3 до 6 кольцевых атомов углерода.

Термин "циклоалкил" касается карбоциклического заместителя, полученного за счет удаления водорода из насыщенной карбоциклической молекулы, например, молекулы, имеющей от трех до семи атомов углерода. Термин "циклоалкил" включает моноциклические насыщенные карбоциклы. Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкила" означает радикал от трех- до семичленной кольцевой системы, включающий группы

циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, и циклогептила. Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил" означает радикал от трех- до шестичленной кольцевой системы, включающий группы циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. Циклоалкильные группы также могут представлять собой бициклические или спироциклические карбоциклы. Например, термин "C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил" включает моноциклические карбоциклы, и бициклические и спироциклические циклоалкильные фрагменты, такие как бициклопентил, бициклогексил, бициклогептил, бициклооктил, бициклононил, спиропентил, спирогексил, спирогептил, спирооктил и спирононил.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкокси" касается от трех- до шестичленной циклоалкильной группы, присоединенной к кислородному радикалу. Примеры включают циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси и циклогексокси.

Термин "арил" касается карбоциклической ароматической системы. Термин "C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил" касается карбоциклических ароматических систем с от 3 до 10 атомами, и включает фенил и нафтил.

В некоторых примерах, количество атомов в циклическом заместителе, содержащем один или несколько гетероатомов (то есть, гетероариле или гетероциклоалкиле) обозначается префиксом "от x- до y-членный", при этом x представляет собой минимальное, и y представляет собой максимальное количество атомов, которые образуют циклический фрагмент заместителя. Таким образом, например, "от 4- до 6-членный гетероциклоалкил" касается гетероциклоалкила, содержащего от 4- до 6 атомов, включая от одного до трех гетероатомов, в циклическом фрагменте гетероциклоалкила. Таким образом, фраза "от 5- до 6-членный гетероарил" касается гетероарила, содержащего от 5 до 6 атомов, и "от 5- до 10-членный гетероарил" касается гетероарила, содержащего от 5 до 10 атомов, при этом каждый включает один или несколько гетероатомов, в циклическом фрагменте гетероарила. Более того, фразы "5-членный гетероарил" и "6-членный гетероарил" касается пятичленной гетероароматической кольцевой системы и шестичленной гетероароматической кольцевой системы, соответственно. Гетероатомы, присутствующие в данных кольцевых системах выбирают из N, O та S.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" касается -ОН. Когда используется в комбинации с другим(ими) термином(ами), префикс "гидрокси" указывает на то, что заместитель, к которому префикс присоединен, является замещенным одним или более гидрокси заместителями. Соединения, несущие углерод, к которому присоединяются один или несколько гидрокси заместителей, включают, например, спирты, енолы и фенол. Термины циано и нитрил касаются группы -CN. Термин "оксо" означает кислород, присоединенный к углероду через двойную связь (то есть, когда R<sup>4</sup> представляет собой оксо, то R<sup>4</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены представляют собой фрагмент C=O).

Термин "галоген" или "атом галогена" касается фтора (который может быть изображен как -F), хлора (который может быть изображен как -Cl), брома (который может быть изображен как -Br), или йода (который может быть изображен как -I).

Термин "гетероциклоалкил" касается заместителя, полученного за счет удаления водорода из насыщенной или частично насыщенной кольцевой структуры, содержащей общее конкретное количество атомов, такое как от 4 до 6 кольцевых атомов или от 4 до 12 атомов, при этом по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом (то есть кислород, азот, или серу), при этом остаточные кольцевые атомы независимо выбирают из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота, и серы. Сера может быть окисленной [то есть, S(O) или S(O)<sub>2</sub>] или нет. В группе, имеющей гетероциклоалкильный заместитель, кольцевой атом гетероциклоалкильного заместителя, присоединенного к группе, может представлять собой гетероатом азот, или он может представлять собой кольцевой атом углерода. Подобным образом, если гетероциклоалкильный заместитель, в свою очередь, замещен группой или заместителем, группа или заместитель может быть присоединен к гетероатому азота, или он может быть присоединен к кольцевому атому углерода. Следует понимать, что гетероциклическая группа может быть моноциклической, бициклической, полициклической или спироциклической.

Термин "гетероарил" касается ароматической кольцевой структуры, содержащей конкретное количество кольцевых атомов, в которой по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом (то есть, кислород, азот, или серу), при этом остаточные кольцевые атомы независимо выбирают из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота, и серы. Примеры гетероарильных заместителей включают 6-членные гетероарильные заместители, такие как пиридил, пиазил, пиримидинил, и пиридазинил; и 5-членные гетероарильные заместители, такие как триазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, пиазолил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, или 1,3,4-оксадиазолил и изотиазолил. Гетероарильная группа также может представлять собой бициклическую гетероароматическую группу, такую как индолил, бензофуранил, бензотиенил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, оксазолопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил и подобные. В группе, имеющей гетероарильный заместитель, кольцевой атом гетероарильного заместителя, присоединенный к группе, может представлять собой один из гетероатомов, или он может представлять собой кольцевой атом углерода. Подобным образом, если гетероарильный заместитель, в свою очередь, замещен группой или заместителем, группа или заместитель может быть присоединен к одному из гетероатомов, или он/она может быть присоединен к кольцевому атому углерода. Термин "гетероарил" также включает пиридил N-оксиды и группы, содержащие пиридин-N-оксидное кольцо. Кроме того, гетероа-

рильная группа может содержать оксо-группу, такую как группа, присутствующая в пиридоновой группе. Кроме того, примеры включают фурил, тиенил, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, тиадиазол, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиридин-2(1H)-онил, пиридазин-2(1H)-онил, пиримидин-2(1H)-онил, пиразин-2(1H)-онил, имидазо[1,2-a]пиридинил, и пиразоло[1,5-a]пиридинил. Гетероарил, может быть дополнительно замещен, как определяется в данном документе.

Примеры однокольцевых гетероариллов и гетероциклоалкилов включают фуранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тиофенил, дигидротиофенил, тетрагидротиофенил, пирролил, изопирролил, пирролинил, пирролидинил, имидазол, изоимидазол, имидазолинил, имидазолидинил, пиразол, пиразолинил, пиразолидинил, триазол, тетразол, дитиол, оксатиол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиазолинил, изотиазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тиаоксадиазол, оксатиазол, оксадиазол (включая оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, или 1,3,4-оксадиазол), пиранил (включая 1,2-пиранил или 1,4-пиранил), дигидропиранил, пиридинил, пиперидинил, диазинил (включая пиридазинил, пиримидинил, пиперазинил, триазинил (включая s-триазинил, аs-триазинил и v-триазинил), оксазинил (включая 2H-1,2-оксазинил, 6H-1,3-оксазинил, или 2H-1,4-оксазинил), изоксазинил (включая o-изоксазинил или n-изоксазинил), оксазолидинил, изоксазолидинил, оксатиазинил (включая 1,2,5-оксатиазинил или 1,2,6-оксатиазинил), оксадиазинил (включая 2H-1,2,4-оксадиазинил или 2H-1,2,5-оксадиазинил), и морфолинил.

Термин "гетероарил" также может включать, когда указан как таковой, кольцевые системы, имеющие два кольца, при этом такие кольца могут быть анелированы, и причем одно кольцо является ароматическим, и другое кольцо не является полной частью конъюгированной ароматической системы (то есть, гетероароматическое кольцо может быть анелировано с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом). Неограничивающие примеры таких кольцевых систем включают 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридинил, 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол, 5,6-дигидро-4R-пирроло[1,2-b]пиразол, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазол, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол и 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол. Следует понимать, что, если карбоциклический или гетероциклический фрагмент может быть соединен или иным образом присоединен к назначенному субстрату через различные кольцевые атомы без обозначения конкретной точки присоединения, когда все возможные точки назначены, или через атом углерода или, например, трёхвалентный атом азота. Например, термин "пиридил" означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин "тиенил" означает 2- или 3-тиенил, и тому подобное.

Если заместители описаны как "независимо", которые имеют более чем одну переменную, каждый пример заместителя выбирают независимо от другого(их) из перечня доступных переменных. Следовательно, каждый заместитель может быть идентичным или отличным от другого(их) заместителя(ей).

Если заместители описаны как "независимо выбранными" из группы, каждый пример заместителя выбирают независимо от другого(их). Следовательно, каждый заместитель может быть идентичным или отличным от другого(их) заместителя(ей).

Как используется в данном документе, термин "формула I", "формула I'" или "формула I'" может быть указан далее в данном документе как "соединение(я) по изобретению", "представленное изобретение", и "соединение(я) формулы I, I'" или "I'".

Такие термины, кроме того, как определяется, включают все формы соединения формулы I, I'" и I'" включая их гидраты, сольваты, изомеры, кристаллические и некристаллические формы, изомеры, полиморфы и метаболиты. Например, соединения по изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Когда растворитель или вода крепко связаны, комплекс будет иметь хорошо определенную стехиометрию, не зависящую от влажности. Когда, однако, растворитель или вода крепко связаны, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от условий влажности и сухости. В таких случаях, нестехиометрическое соотношение будет нормой.

Соединения по изобретению могут существовать как клатраты или другие комплексы. В пределы объема изобретения включены комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-хозяин, где лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Кроме того, включены комплексы соединений по представленному изобретению, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут быть в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные в результате комплексы могут быть ионизированы, частично ионизированы, или неионизированы. Для общего обзора таких комплексов, смотрите J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Haleblan (август 1975).

Соединения по изобретению имеют ассиметричные атомы углерода. Связи углерод-углерод соединений по изобретению могут быть изображены в данном документе, используя сплошную линию (—), сплошную клиновидную линию (▴), или пунктирную клиновидную линию (⋯▴).

Применение сплошной линии, для изображения связей с асимметричными атомами углерода, предназначено, чтобы показать, что включены все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси, тому подобное) при таком атоме углерода. Применение или сплошной, или пунктирной клиновидной линии, для изображения связей с асимметричным атомом углерода, предназначено, чтобы показать, что включен только показанный стереоизомер. Возможным является то, что соединения формулы I, I' и I'' могут содержать больше, чем один асимметричный атом углерода. В таких соединениях, применение сплошной линии для изображения связей с асимметричными атомами углерода предназначены, чтобы показать, что включены все возможные стереоизомеры. Например, если не указано иное, предусматривается, что соединения формулы I, I' и I'' могут существовать как энантиомеры и диастереомеры, или как их рацематы и смеси.

Применение сплошной линии для изображения связей с одним или несколькими асимметричными атомами углерода в соединении формулы I, I' и I'' и применение сплошной, или пунктирной клиновидной линии для изображения связей с другими асимметричными атомами углерода в том же соединении предназначены, чтобы показать, что присутствует смесь диастереомеров.

Сtereoизомеры формулы I, I' и I'' включают цис- и транс-изомеры, оптические изомеры, такие как R и S энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, ротационные изомеры, конформационные изомеры, и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, демонстрирующие более, чем один тип изомерии; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары). Кроме того, включены кислотные аддитивные или основные аддитивные соли, где противоион оптически активен, например, D-лактат или L-лизин, или рацемические, например, DL-тартрат или DL-аргинин.

Когда любой рацемат кристаллизуется, то возможными являются кристаллы двух разных типов. Первым типом является рацемическое соединение (настоящий рацемат), указанное выше, где получена одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимолярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где получены две формы кристалла в эквимолярном количестве, где каждая содержит один энантиомер.

Соединения по изобретению, такие как соединения формулы I, I' и I'', могут демонстрировать явление таутомерии; такие таутомеры также считаются соединениями по изобретению. Все такие таутомерные формы, и их смеси, включены в пределы объема соединений формулы I, I' и I''. Таутомеры существуют в качестве смесей агрегатов в растворе. В твердой форме, как правило, преобладает один таутомер. Даже если может описываться только один таутомер, то представленное изобретение включает все таутомеры соединений формулы I, I' и I'' и их солей.

Фраза "фармацевтически приемлемая(ые) соль(соли)", как используется в данном документе, если не указывается иное, включает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, описываемых в данном документе. Соединения, используемые в способах по изобретению, которые являются основными по своей природе способны образовывать широкое разнообразие солей с разными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут использоваться для получения фармацевтически приемлемых кислотных аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой те, что образуются нетоксические кислотные аддитивные соли, то есть, соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как ацетатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, эдетат-кальциевые, камзилатные, карбонатные, хлоридные, клавуланатные, цитратные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдислатные, эстолатные, эзилатные, этилсукцинатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глютаматные, гексилрезорцинатные, гидрабаминные, гидробромидные, гидрохлоридные, йодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, малеатные, малонатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, олеатные, оксалатные, памоатные (эмбонатные), пальмитатные, пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, полигалактуронатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, таннатные, тартратные, триэтилийодидные и валератные соли.

Что касается соединений по изобретению, используемые в способах по изобретению, если соединения также существуют в качестве таутомерных форм, то данное изобретение касается таких таутомеров и применения всех таких таутомеров и их смесей.

Предмет изобретения также включает соединения и способы лечения коронавирусных инфекций, таких как COVID-19, и способов ингибирования SARS-CoV-2 изотопно-мечеными соединениями, идентичными тем, что приводятся в данном документе, но фактически такими, в которых один или несколько атомов замещены на атом, имеющий атомную массу или массовое число отличное от атомной массы или массового числа, как правило, встречающееся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введенными в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Соединения по представленному изобретению, их пролекарства, и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений или указанных пролекарств, содержащих вышеуказанные изотопы и/или изотопы других атомов находятся в объеме данного изобретения. Конкретные изотопно-меченые соединения по представленному изобретению, например, те в которые введены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , полезны в лекарственных средствах и/или исследованиях распределения субстрата в ткани. Меченый

трием, то есть,  $^3\text{H}$ , и углеродом-14, то есть  $^{14}\text{C}$ , изотопами особенно предпочтительны благодаря легкости их получения и способности к обнаружению. К тому же, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть  $^2\text{H}$ , может дать конкретные терапевтические преимущества, что в результате приводит к потенциально большей метаболической стабильности, например, к росту *in vivo* периоду полувыведения или снижения необходимого дозирования и, поэтому, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченые соединения, используемые в способах по данному изобретению, и их пролекарства могут быть получены путем выполнения методик получения соединений, описанных в уровне техники, путем замещения легко доступным изотопно-меченым реагентом неизотопно-меченого реагента.

Данной изобретение также охватывает способы применения фармацевтических композиций и способы лечения коронавирусных инфекций, таких как инфекции COVID-19, путем введения пролекарств соединений по изобретению. Соединения, имеющие свободные amino, амидо или гидроксильные группы, могут быть преобразованы в пролекарства. Пролекарства включают соединения, в которых аминокислотный остаток, или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно соединены через сложноэфирную связь с гидроксильными соединениями, которые используются в способах по данному изобретению. Аминокислотные остатки включают, но не ограничиваются этим, до 20 аминокислот, встречающихся в природе, которые общепринято обозначаются трёхбуквенными символами, и также включают 4-гидроксипролин, гидроксипролин, десмозин, изодесмозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитрулин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Также охвачены дополнительные типы пролекарств. Например, свободные гидроксильные группы могут быть получены, используя группы, включая, но не ограничиваясь этим, гемисукцинаты, фосфатные сложные эфиры, диметиламиноацетаты, и фосфорилосиметилкарбонилы, как указывается в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Карбаматные пролекарства гидроксильных и amino групп также включены, поскольку представляют собой карбонатные пролекарства, сульфатные сложные эфиры и сульфатные сложные эфиры гидроксильных групп. Охваченной также является дериватизация гидроксильных групп, как (ацилокси)метил и (ацилокси)этил простые эфиры, при этом ацильная группа может представлять собой алкиловый простой эфир, необязательно замещенный группами, включая, но не ограничиваясь этим, простозэфирные, аминовые и карбоновокислотные функциональности, или когда ацильная группа представляет собой сложный эфир аминокислоты, как описывается выше. Пролекарства данного типа описываются в *J. Med. Chem.*, 1996, 29, 10. Свободные амины могут также дериватизироваться как амиды, сульфонамиды или фосфонамиды. Все из данных фрагментов пролекарств могут включать группы, включая, но не ограничиваясь этим, простозэфирные, аминовые и карбоновокислотные функциональности.

Соединения по представленному изобретению могут использоваться в способах по изобретению в комбинации с другими лекарственными средствами. Например,

дозирование пациенту, инфицированному коронавирусом SARS-CoV-2 (то есть, пациенту с COVID-19), ингибитора коронавирусной 3CL-протеазы SARS-CoV-2 по изобретению и интерферона, такого как интерферон альфа, или пегилированного интерферона, такого как PEG-Intron или Pegasus, может обеспечить большие клинические преимущества, чем дозирование или интерферона, пегилированного интерферона или ингибитора коронавируса SARS-CoV-2 самостоятельно. Другие дополнительные агенты, которые могут использоваться в способах по представленному изобретению, включают дексаметазон, азитромицин и ремдесивир. Примеры больших клинических преимуществ могут включать больше уменьшение симптомов COVID-19, быстрое время до облегчения симптомов, уменьшенную патологию легких, большее уменьшение количества коронавируса SARS-CoV-2 у пациента (вирусной нагрузки), и уменьшение смертности.

Коронавирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки, экспрессирующие Р-гликопротеин. Некоторые из ингибиторов коронавирусной 3CL-протеазы SARS-CoV-2 по изобретению представляют собой Р-гликопротеиновые субстраты. Соединения, ингибирующие коронавирус SARS-CoV-2, также представляющие собой Р-гликопротеиновые субстраты, могут быть дозированы с ингибитором Р-гликопротеина. Примеры ингибиторов Р-гликопротеина представляют собой верапамил, винбластин, кетоконазол, нефинавир, ритонавир или циклоспорин. Ингибиторы Р-гликопротеина действуют путем ингибирования выхода ингибиторов коронавируса SARS-CoV-2 по изобретению из клетки. Ингибирование выхода на основе Р-гликопротеина будет предотвращать снижение внутриклеточных концентраций ингибитора коронавируса SARS-CoV-2 благодаря выходу Р-гликопротеина. Ингибирование выхода Р-гликопротеина в результате будет приводить к увеличению внутриклеточных концентраций ингибиторов коронавируса SARS-CoV-2. Дозирование пациенту, инфицированному коронавирусом SARS-CoV-2, ингибиторов коронавирусной 3CL-протеазы SARS-CoV-2 по изобретению и ингибитора Р-гликопротеина может уменьшить количество ингибитора 3CL-протеазы коронавируса SARS-CoV-2, необходимого для достижения эффективной дозы за счет повышения внутриклеточной концентрации ингибитора 3CL-протеазы коронавируса SARS-CoV-2.

Среди агентов, которые могут использоваться для увеличения влияния на млекопитающего соединения по представленному изобретению, есть такие, которые могут действовать как ингибиторы по



меньшей мере одной изоформы ферментов цитохрома P450 (CYP450). Изоформы CYP450, которые могут быть преимущественно ингибированы, включают, но не ограничиваются этим, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Соединения, используемые в способах по изобретению, включают соединения, которые могут представлять собой субстраты CYP3A4 и метаболизируются CYP3A4. Дозирование пациенту, инфицированному коронавирусом SARS-CoV-2 ингибитора коронавируса SARS-CoV-2, представляющему собой субстрат CYP3A4, такой как ингибитор 3CL-протеазы коронавируса SARS-CoV-2, и ингибитор CYP3A4, такой как ритонавир, нелфинавир или делавирдин, будут уменьшать метаболизм ингибитора коронавируса SARS-CoV-2 с помощью CYP3A4. Указанное в результате будет приводить к снижению клиренса ингибитора коронавируса SARS-CoV-2 и увеличению концентраций ингибитора коронавируса SARS-CoV-2 в плазме крови. Сниженный клиренс и более высокие концентрации в плазме могут в результате привести к более низкой эффективной дозе ингибитора коронавируса SARS-CoV-2.

Дополнительные терапевтические агенты, которые могут использоваться в комбинации с ингибиторами SARS-CoV-2 в способах по представленному изобретению, включают следующие:

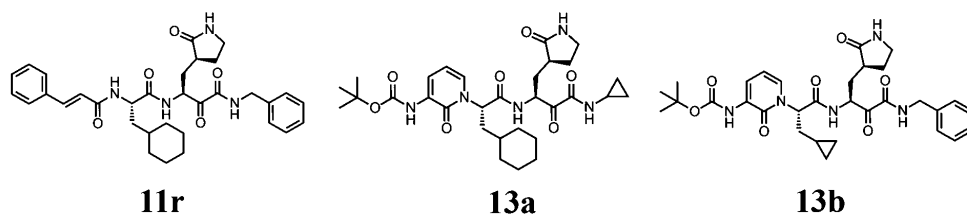
Ингибиторы PLpro, апиломод, EIDD-2801, рибавирин, валганцикловир, β-тимидин, аспартам, окспренолол, доксициклин, ацетофеназин, иопромид, рибофлавин, репротерол, 2,2'-циклоцитидин, хлорамфеникол, хлорфенезина карбамат, леводропропизин, цефамандол, флоксуридин, тигециклин, пеметрексед, L(+)-аскорбиновую кислоту, глутатион, гесперетин, адеметионин, мазопрокол, изотретиноин, дантролен, сульфасалазин антибактериальный, силибин, никардипин, силденафил, платикодин, хризин, неогесперидин, байкалин, сугетриол-3,9-диацетат, (-)-эпигалокатехина галат, файтеантрин D, 2-(3,4-дигидроксифенил)-2-[[2-(3,4-дигидроксифенил)-3,4-дигидро-5,7-дигидрокси-2H-1-бензопиран-3-ил]окси]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3,4,5,7-тетрол, 2,2-ди(3-индолил)-3-индолон, (с)-(1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-формамидо-1,4а-диметил-6-метилен-5-((E)-2-(2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилен)декагидронафтален-2-ил-2-амино-3-фенилпропаноат, пицеатаннол, розмариновую кислоту и магнолол.

Ингибиторы 3CLpro, лаймециклин, хлоргексидин, альфузозин, циластатин, фамотидин, алмитрин, прогабид, непафенак, карведилол, ампренавир, тигециклин, монтелукаст, карминовую кислоту, мимозин, флавин, лютеин, цефпирамид, фенетициллин, кандокатрил, никардипин, эстрадиола валерат, пиоглитазон, кониваптан, телмисартан, доксициклин, окситетрациклин, (1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-формамидо-1,4а-диметил-6-метилен-5-((E)-2-(2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилен)декагидронафтален-2-ил-5-((R)-1,2-дителиолан-3-ил)пентаноат, бетулонал, кризин-7-О-β-глюкуронид, андрографизид, (1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-формамидо-1,4а-диметил-6-метилен-5-((E)-2-(2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилен)декагидронафтален-2-ил-2-нитробензоат, 2β-гидрокси-3,4-секо-фриделолактон-27-овую кислоту, (с)-(1S,2R,4S,5R,8aS)-1-формамидо-1,4а-диметил-6-метилен-5-((E)-2-(2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилен)декагидронафтален-2-ил-2-амино-3-фенилпропаноат, изодекортинол, цервистерол, гесперидин, неогесперидин, андрограпанин, 2-((1R, 5R, 6R, 8aS)-6-гидрокси-5-(гидроксиметил)-5, 8а-диметил-2-метиленадекагидронафтален-1-ил)этилбензоат, космозин, клейстокалтон А, 2,2-ди(3-индолил)-3-индолон, биоробин, гнидицин, филаемблинол, теафлавин 3,3'-ди-О-галлат, розмариновую кислоту, куитчензид I, олеаноловая кислота, стигмаст-5-ен-3-ол, деацетилцентапикрин и берхемол.

Ингибиторы RdRp, валганцикловир, хлоргексидин, цефтибутен, феногерол, флударабин, итраконазол, цефуроксим, атоваквон, хенодесоксихоловую кислоту, кромолин, панкурония бромид, кортизон, тиболон, новобиоцин, силибин, идпрубицин бромкриптин, дифеноксилат, бензилпенициллоил G, дабигатрана этексилат, бетулонал, гнидицин, 2β,30β-дигидрокси-3,4-секо-фриделолактон-27-лактон, 14-дезоксиде-11,12-дидегидроандрографолид, гнидирин, теафлавин 3,3'-ди-О-галлат, (R)-((1R,5aS,6R,9aS)-1,5а-диметил-7-метилен-3-оксо-6-((E)-2-(2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилен)декагидро-1H-бензо[с]азепин-1-ил)метил-2-амино-3-фенилпропаноат, 2β-гидрокси-3,4-секо-фриделолактон-27-овую кислоту, 2-(3,4-дигидроксифенил)-2-[[2-(3,4-дигидроксифенил)-3,4-дигидро-5,7-дигидрокси-2H-1-бензопиран-3-ил]окси]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3,4,5,7-тетрол, филаемблицин B, 14-гидроксициперотундон, андрографизид, 2-((1R, 5R, 6R, 8aS)-6-гидрокси-5-(гидроксиметил)-5, 8а-диметил-2-метиленадекагидронафтален-1-ил)этилбензоат, андрографолид, сугетриол-3,9-диацетат, байкалин, (1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-формамидо-1,4а-диметил-6-метилен-5-((E)-2-(2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этилен)декагидронафтален-2-ил, 5-((R)-1,2-дителиолан-3-ил)пентаноат, 1,7-дигидрокси-3-метоксиксантон, 1,2,6-триметокси-8-[(6-О-β-В-ксилопиранозил-β-В-глюкопиранозил)окси]-9H-ксантен-9-он, и 1,8-дигидрокси-6-метокси-2-[(6-О-β-D-ксилопиранозил-ааа-D-глюкопиранозил)окси]-9H-ксантен-9-он, 8-(β-D-глюкопиранозилокси)-1,3,5-тригидрокси-9H-ксантен-9-он.

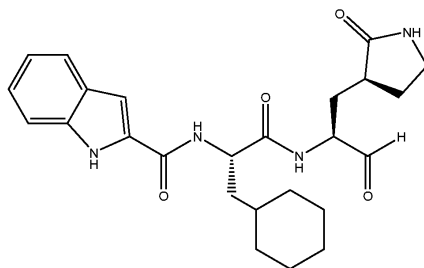
Дополнительные терапевтические агенты, которые могут использоваться в способах по изобретению включают диосмин, гесперидин, МК-3207, венетоклакс, дигидроэргокристин, болазин, R428, дитеркалийний, этопозид, тенипозид, УК-432097, иринотекан, ломомафтор, велпатасвир, элюксадолин, ледипасвир, лопинавир/ритонавир + рибавирин, альферон и преднизолон. Другие дополнительные агенты, приемлемые в способах по представленному изобретению, включают дексаметазон, азитромицин и ремдезивир, а также боцепревир, умифеновир и фапиравир.

Другие дополнительные агенты, которые могут использоваться в способах по представленному изобретению, включают  $\alpha$ -кетоамидные соединения, обозначенные как 11r, 13a и 13b, показанные ниже, как описывается в Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Rox, K.; Hilgenfeld, R.; X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Enables Design of  $\alpha$ -Ketoamide Inhibitors; bioRxiv preprint doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879



Дополнительные агенты, которые могут использоваться в способах по представленному изобретению, включают активаторы пути RIG I, такой как те, которые описываются в патенте США № 9,884,876.

Другие дополнительные терапевтические агенты включают ингибиторы протеазы, такие как те, что описаны в Dai W, Zhang B, Jiang X-M, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. Science. 2020;368(6497): 1331-1335, включая соединения, такие как соединение, показанное ниже, и соединение, обозначенное как DC402234



Другой вариант осуществления представленного изобретения представляет собой способ лечения COVID-19 у пациента, по которому дополнительно к введению соединения по представленному изобретению (то есть соединения формулы I, I' или I'' или его сольвата, или гидрата, или фармацевтически приемлемой соли соединения или его сольвата или гидрата) вводится дополнительный агент, и при этом дополнительный агент выбирают из противовирусных средств, таких как ремдесивир, галидесивир, фавилавир/авифавир, молнупиравир (МК-4482/EIDD 2801), АТ-527, АТ-301, ВLD-2660, фавипиравир, камостат, SLV213 эмтриктабин/тенофовир, клевудин, дальцетрапид, боцепревир и АВХ464, глюкокортикоидов, таких как дексаметазон и гидрокортизон, конвалесцентной плазмы, рекомбинантной плазмы человека, такой как гелсолин (Rhu-p65N), моноклональных антител, таких как регданвимаб (Regkirona), равулизумаб (Ultomiris), VIR-7831/VIR-7832, BRII-196/BRII-198, COVI-AMG/COVI DROPS (STI-2020), бамлаживимаб (LY-CoV555), маврилимаб, леронлимаб (PRO140), AZD7442, лензилумаб, инфликсимаб, адалимумаб, JS 016, STI-1499 (COVIGUARD), ланаделумаб (Takhzyro), канакинумаб (Ilaris), гимсилумаб и отилимаб, антительных коктейлей, таких как касиривимаб/имдевимаб (REGN-Cov2), рекомбинантного слитого протеина, такого как МК-7110 (CD24Fc/SACCOVID), антикоагулянтов, таких как гепарин и аликсабан, агонистов рецептора IL-6, таких как тосилизумаб (Actemra) и сарилумаб (Kevzara), ингибиторов PIKfyve, таких как апилимода димезилат, ингибиторов RIPK1, таких как DNL758, DC402234, агонистов рецептора VLP, таких как PB1046, ингибиторов SGLT2, таких как дапаглифлозин, ингибиторов ТУК, таких как абивертиниб, ингибиторов киназы, таких как АTR-002, бемцентиниб, акалабрутиниб, лосмапимод, барицитиниб и тофацитиниб, блокаторов H2, таких как фамотидин, антигельминтных средств, таких как никлосамид, ингибиторов фурина, таких как диминазен.

Термин "агент ингибирования SARS-CoV-2" означает любой ингибитор 3С-подобной протеазы SARS-CoV-2-опосредованного коронавируса, соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, пролекарства, активный метаболит или сольват, или соединение, ингибирующее репликацию SARS-CoV-2 каким-либо способом.

Термин "препятствование или предотвращение" репликации вируса, SARS-CoV-2-опосредованного коронавируса ("SARS-CoV-2") в клетке означает уменьшение репликации SARS-CoV-2 или продуцирования компонентов SARS-CoV-2, необходимых для вируса потомства в клетке, обработанной соединением по данному изобретению по сравнению с клеткой, не обработанной соединением по данному изобретению. Простые и удобные анализы для определения того, была ли снижена репликация вируса SARS-CoV-2, включают анализ ИФА относительно присутствия, отсутствия, или снижения присутствия анти-SARS-CoV-2 антител в крови субъекта (Nasoff, et al., PNAS 88:5462-5466, 1991), PB-ПЦП (Yu, et al., in Viral Hepatitis and Liver Disease 574-577, Nishioka, Suzuki and Mishiro (Eds.); Springer-Verlag, Tokyo, 1994). Такие способы хорошо известны специалистам в данной области. Альтернативно, общая РНК из

трансдуцированных и инфицированных "контрольных" клеток может быть выделена и подвержена анализу с помощью дот-блоттинга или нозерн-блоттинга и зондированию с использованием SARS-CoV-2-специфической ДНК для того, чтобы определить, уменьшается ли репликация SARS-CoV-2. Альтернативно, снижение экспрессии протеина SARS-CoV-2 может также использоваться в качестве индикатора ингибирования репликации SARS-CoV-2. Уменьшение репликации SARS-CoV-2 более чем на пятьдесят процентов по сравнению с контрольными клетками, как правило, количественно определяет предотвращение репликации SARS-CoV-2.

Если ингибитор SARS-CoV-2, соединение, используемое в способе по изобретению, представляет собой основание, желаемая соль может быть получена по любому приемлемому способу, известному в данной области, включая обработку свободного основания неорганической кислотой (такой как гидрохлоридная кислота, гидробромидная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и подобные), или органической кислотой (такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота (например, глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота), альфа-гидрокси кислота (например, лимонная кислота или винная кислота), аминокислота (например, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота), ароматическая кислота (например, бензойная кислота или коричная кислота), сульфоновая кислота (например, п-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота), и подобные.

Если ингибитор SARS-CoV-2, соединение, используемое в способе по изобретению, представляет собой кислоту, желаемая соль может быть получена по любому приемлемому способу известному в данной области, включая обработку свободной кислоты неорганическим или органическим основанием [таким как амин (первичный, вторичный, или третичный)], гидроксидом щелочного металла, или гидроксидом щелочноземельного металла. Иллюстративные примеры приемлемых солей включают органические соли, полученные из аминокислот (таких как глицин и аргинин), аммиака, первичных аминов, вторичных аминов, третичных аминов, и циклических аминов (таких как пиперидин, морфолин, и пиперазин), а также неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и литию.

В случае ингибитора SARS-CoV-2, соединений, пролекарств, солей, или сольватов, представляющих собой твердые вещества, квалифицированному специалисту в данной области известно, что соединения, пролекарства, соли и сольваты, используемые в способе по изобретению, могут существовать в различных полиморфных или кристаллических формах, все из которых должны входить в пределы объема представленного изобретения и конкретных формул. Кроме того, соединения, соли, пролекарства та сольваты, используемые в способе по изобретению, могут существовать в качестве таутомеров, все из которых должны входить в пределы широкого объема представленного изобретения.

Солубилизирующие агенты также могут использоваться с соединениями по изобретению для повышения растворимости соединений в воде физиологически приемлемых растворов. Данные солубилизирующие агенты включают циклодекстрины, пропиленгликоль, диэтилацетамид, полиэтиленгликоль, Tween, этанол и мицеллообразующие агенты. Предложенные солубилизирующие агенты представляют собой циклодекстрины, особенно бета-циклодекстрины и, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин и сульфобутиловый простой эфир бета-циклодекстрина.

В некоторых случаях, ингибитор SARS-CoV-2, соединения, соли, пролекарства и сольваты, используемые в способе по изобретению, могут иметь хиральные центры. Когда хиральные центры присутствуют, соединения, соли, пролекарства и сольваты могут существовать как единичные стереоизомеры, рацематы, и/или смеси из энантиомеров и/или диастереомеров. Все такие единичные стереоизомеры, рацематы, и их смеси предназначены находиться в пределах широкого объема представленного изобретения.

Как в целом понимается квалифицированными специалистами в данной области, оптически чистое соединение представляет собой соединение, которое является энантиомерно чистым. Как используется в данном документе, термин "оптически чистое", как имеется ввиду, означает соединение, содержащее по меньшей мере достаточную активность. Преимущественно, количество оптически чистого единичного энантиомера, для получения соединения, которое имеет фармакологически чистое соединение по изобретению, составляет по меньшей мере 90% единичного изомера (80% энантиомерный избыток), более преимущественно - по меньшей мере 95% (90% э.и.), еще более преимущественно - по меньшей мере 97,5% (95% э.и.), и наиболее преимущественно - по меньшей мере 99% (98% э.и.).

Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указывается иное, означает реверсирование, облегчение, подавление прогрессирования, или предупреждение расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано иное, касается действия лечения, так как "лечение" определено непосредственно выше. В преимущественном варианте осуществления лечения представленного изобретения, "лечение" или "лечить" означает по меньшей мере ослабление болезненного состояния у человека, которое облегчается ингибированием активности 3C-подобной протеазы SARS-CoV-2, представляющей собой главную протеазу SARS-CoV-2, возбудителя заболевания

COVID-19. Для пациентов, страдающих от COVID-19, лихорадка, быстрая утомляемость, сухой кашель представляют собой основные проявления заболевания, тогда как заложенность носа, насморк и другие симптомы со стороны верхних дыхательных путей встречаются редко. Beijing Centers for Diseases Control and Prevention указывал, что типичный случай COVID-19 имеет прогрессирующий процесс обострения. COVID-19 может быть классифицирован на легкий, нормальный, тяжелый, и критический типы основывающиеся на тяжести заболевания. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (Trial Version 4). Доступна он-лайн: <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4/files/c791e5a7ea5149f680fdcb34dac0f54e.pdf>: (1) Легкие случаи - клинические симптомы были легкими, и никакой пневмонии на компьютерной томографии грудной клетки не обнаруживается (СТ); (2) нормальные случаи - лихорадка, респираторные симптомы, и пациенты, как обнаружено, имеют визуальные проявления пневмонии; (3) тяжелые случаи - один из следующих трех состояний: респираторный дистресс, частота дыхания  $\geq 30$  раз/мин, (в состоянии покоя, относительно насыщения кислородом  $< 93\%$ ), парциальное артериальное давление кислорода ( $P_{aO_2}$ ) / концентрация поглощения кислорода ( $F_{iO_2}$ )  $\geq 300$  мм рт. ст. (1 мм рт. ст. = 0,133 кПа); (4) критические случаи - один из следующих трех состояний: дыхательная недостаточность и необходимость искусственной вентиляции легких, шок или связанная с этим недостаточность других органов, требующие отдельное интенсивной терапии. Современные клинические данные показывают, что большинство смертей приходится на пациентов старшего возраста. Однако тяжелые случаи были задокументированы у молодых взрослых, имеющих индивидуальные факторы, в частности, у тех, кто страдает хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет или гепатит В. Те, кто длительное время принимал гормоны или иммунодепрессанты, и у которых снижена иммунная функция, вероятно, получают тяжелое протекание заболевания.

Способы лечения для облегчения состояния коронавирусного заболевания, такого как COVID-19, включают применение одного или нескольких соединений по изобретению по любому из общепринятых способов. В соответствии с определенными предпочтительными вариантами осуществления изобретения, соединение или соединения, используемые в способах по представленному изобретению, вводятся млекопитающему, такому как человек, который в этом нуждается. Преимущественно, млекопитающее, которое в этом нуждается, инфицировано коронавирусом, таким как возбудитель заболевания COVID-19, в частности SARS-CoV-2.

Представленное изобретение также включает профилактические способы, включающие введение эффективного количества ингибитора SARS-CoV-2 по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарств, фармацевтически активного метаболита, или сольвата, млекопитающему, такому как человек с риском инфицирования SARS-CoV-2. В соответствии с определенными предпочтительными вариантами осуществления, эффективное количество одного или нескольких соединений по изобретению, или их фармацевтически приемлемой соли, пролекарств, фармацевтически активного метаболита, или сольвата, вводится человеку с риском инфицирования SARS-CoV-2, возбудителем заболевания COVID-19. Профилактические способы по изобретению включают применение одного или нескольких соединений по изобретению по любому из общепринятых приемлемых способов.

Конкретные из соединений, используемые в способах по изобретению, например, дексаметазон, азитромицин и ремдезивир известны и могут быть получены и по способам, известным в данной области.

Последние данные указывают на то, что новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой возбудитель заболевания COVID-19. Недавно было определено и обнаружено нуклеотидную последовательность коронавируса SARS-CoV-2, а также не так давно определенных L- и S- подтипов.

Активность ингибиторных соединений в качестве ингибиторов вирусной активности SARS-CoV-2 может быть измерена по любому из приемлемых способов, доступных в данной области техники, включая *in vivo* и *in vitro* анализы. Активность соединений по представленному изобретению, в качестве ингибиторов активности коронавирусной 3C-подобной протеазы (такой как 3C-подобная коронавируса SARS-CoV-2) может быть измерена по любому из приемлемых способов, известных квалифицированному специалисту в данной области техники, включая *in vivo* и *in vitro* анализы. Примеры приемлемых анализов для измерения активности включают анализы на противовирусную культуру клеток, описанные в данном документе, а также анализы на антипротеазу, описанные в данном документе, такие как анализы, описанные в Экспериментальном разделе.

Введение ингибиторов SARS-CoV-2, соединений и их фармацевтически приемлемых пролекарств, солей, активных метаболитов и сольватов может осуществляться в соответствии с любым из приемлемых способов введения, доступных квалифицированному специалисту в данной области техники. Иллюстративные примеры приемлемых способов введения включают пероральный, назальный, легочный, парентеральный, местный, внутривенный, инъекционный, трансдермальный, и ректальный. Предпочтительными являются пероральная, внутривенная, подкожная и назальная доставка.

Агент ингибирования SARS-CoV-2 может быть введен в качестве фармацевтической композиции в любой приемлемой фармацевтической форме. Приемлемые фармацевтические формы включают твердые, полутвердые, жидкие или лиофилизованные препараты, такие как таблетки, порошки, капсулы,

суппозитории, суспензии, липосомы и аэрозоли. Агент ингибирования SARS-CoV-2 может быть получен в виде раствора, используя любую из разнообразных методологий. Например, агент ингибирования SARS-CoV-2 можно растворить в кислоте (например, 1 М HCl) и разбавить достаточным объемом раствора 5% декстрозы в воде (D5W) с получением желаемой конечной концентрации агента ингибирования SARS-CoV-2 (например, приблизительно 15 мМ). Альтернативно, раствор D5W, содержащий приблизительно 15 мМ HCl может использоваться для получения раствора агента ингибирования SARS-CoV-2 в соответствующей концентрации. Кроме того, агент ингибирования SARS-CoV-2 может быть получен в виде суспензии, используя, например, 1% раствор карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ).

Приемлемые способы получения соответствующих фармацевтических форм фармацевтических композиций известны или могут быть, как правило, определены специалистами в данной области техники. Например, фармацевтические препараты могут быть полученные и по общепринятым технологиям фармацевтической химии, включающим такие стадии, как смешивание, гранулирование и прессование, когда необходимы таблетированные формы, или смешивание, наполнение и растворение ингредиентов при необходимости, для получения желаемых продуктов для внутривенного, перорального, парентерального, местного, интравагинального, интраназального, интрабронхиального, внутриглазного, интраурального и/или ректального введения.

Как правило, соединение по изобретению вводится в количестве эффективном для лечения состояния, как описывается в данном документе. Соединения по изобретению вводятся любым приемлемым способом в виде фармацевтической композиции, адаптированной к такому способу, и в дозировке эффективной для назначенного лечения. Терапевтически эффективные дозы соединений, необходимые для лечения прогрессирования медицинского состояния, легко устанавливаются любым квалифицированным специалистом в данной области, применяя доклинические и клинические подходы близкие к медицинскому уровню техники.

Соединения по изобретению могут вводиться перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или могут применять трансбуккальное или сублингвальное введение, с помощью которых соединение попадает в кровоток непосредственно из ротовой полости.

В другом варианте осуществления, соединения по изобретению также могут вводиться непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Приемлемые способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшное, интратекальное, внутрижелудочковое, интрауретральное, интратеральное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Приемлемые устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроигольчатые) шприцы, безыгольные шприцы и инфузионные методики.

В другом варианте осуществления, соединения по изобретению также могут вводиться местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. В другом варианте осуществления, соединения по изобретению также могут вводиться интраназально или путем ингаляции. В другом варианте осуществления, соединения по изобретению могут вводить ректально или вагинально. В другом варианте осуществления, соединения по изобретению также могут вводиться непосредственно в глаз или в ухо.

Режим дозирования для соединений и/или композиций, содержащих соединения, основываются на многих факторах, включая тип, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; путь введения; и активность конкретных соединений, которые используются. Таким образом, режим дозирования может меняться в широких пределах. Уровни дозирования порядка от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг на килограмм массы тела в день приемлем в лечении в указанных выше условиях. В другом варианте осуществления общая суточная доза соединения по изобретению (введена в разовой или раздельных дозах), как правило, составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг. В другом варианте осуществления, общая суточная доза соединения по изобретению составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг, и в другом варианте, от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг (то есть мг соединения по изобретению на кг массы тела). В одном варианте осуществления, дозирование составляет от 0,01 до 10 мг/кг/день. В другом варианте осуществления, дозирование составляет от 0,1 до 1,0 мг/кг/день. Дозированная единица композиций может содержать такие количества или их частичные единицы, составляющие суточную дозу. Во многих случаях, введение соединения будет повторяться много раз в день (как правило, не более чем 4 раза). Как правило, могут применять несколько доз в день, для увеличения общей суточной дозы, если это необходимо.

Для перорального введения, композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента, или в другом варианте осуществления от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг активного ингредиента. Внутривенно, дозы могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/минута во время инфузии с постоянной скоростью.

Приемлемые пациенты в соответствии с представленным изобретением включают пациентов-млекопитающих. Млекопитающие в соответствии с представленным изобретением включают, но не ограничиваются этим, собаку, кошку, корову, козу, лошадь, овцу, свинью, грызунов, зайцеобразных, при-

матов, и тому подобное, и охватывают млекопитающих *in utero*. В одном варианте осуществления, люди являются приемлемыми пациентами. Люди-пациенты могут быть любого пола и на любой стадии развития.

В другом варианте осуществления, изобретение включает применение одного или нескольких соединений по изобретению для получения лекарственного средства для лечения состояний, приведенных в данном документе.

Для лечения состояний, указанных выше, соединения по изобретению могут вводить как соединения *per se*. Альтернативно, фармацевтически приемлемые соли являются приемлемыми для медицинских применений из-за их большей растворимости в воде по сравнению с исходным соединением.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение включает фармацевтические композиции. Такие фармацевтические композиции содержат соединение по изобретению, представленное с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтически приемлемый носитель охватывает любую приемлемую дозированную форму, приемлемую для введения пациенту. Носитель может быть твердым, жидким или обоими, и может быть сформулирован с соединением в виде композиции с одноразовым дозированием, например, таблетки, которая может содержать от 0,05 до 95% по массе активных соединений. Соединение по изобретению может быть соединенным с приемлемыми полимерами в качестве носителей в лекарственном средстве способных к нацеливанию. Кроме того, могут присутствовать другие фармакологически активные вещества.

Соединения по представленному изобретению могут вводиться любым приемлемым путем, преимущественно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути введения, и в дозе, эффективной для лечения, которое предусматривается. Активные соединения и композиции, например, могут вводиться перорально, ректально, парентерально или местно.

Пероральное введение твердой дозированной формы может быть, например, представлено в виде дискретных единиц, таких как твердые или мягкие капсулы, драже, крахмальные капсулы, пастилки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество, по меньшей мере, одного соединения по представленному изобретению. В другом варианте осуществления пероральное введение может быть в форме порошка или гранул. В другом варианте осуществления пероральная дозированная форма является сублингвальной, такой как, например, пастилки. В таких твердых дозированных формах, соединения по изобретению, как правило, объединяют с одним или более вспомогательными веществами. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с регулируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и драже, дозированные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть изготовлены с энтерорастворимым покрытием.

В другом варианте осуществления, пероральное введение может быть в жидкой дозированной форме. Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, которые, как правило, используют в данной области (например, воду). Такие композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие, эмульгирующие, суспендирующие, вкусовые добавки (например, подсластители) и/или ароматизирующие агенты.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение включает парентеральную лекарственную форму. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутриспинальные инъекции, внутримышечные инъекции, интратеральные инъекции и инфузию. Препараты для инъекций (например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций) могут быть сформулированы в соответствии с известным в данной области из уровня техники с использованием приемлемых диспергирующих, увлажняющих агентов и/или суспендирующих агентов.

В другом варианте осуществления представленное изобретение включает местную дозированную форму. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, такое как с помощью трансдермальных пластырей или устройств для ионофореза, внутриглазное введение или интраназальное, или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, местные гели, спреи, мази и кремы. Препараты для местного применения могут включать соединение, усиливающее абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Когда соединения по данному изобретению вводят, применяя трансдермальное устройство, введение будет осуществляться с помощью пластыря, или резервуара, или пористого мембранного типа, или разных твердых матриц. Типичные препараты для данной цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Кроме того, использованными могут быть липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Включенными могут быть усилители проницаемости; смотрите, например, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Препараты, приемлемые для местного введения в глаз, включают, например, глазные капли, где соединение по данному изобретению растворяют или суспендируют в соответствующем носителе. Типичный препарат, приемлемый для глазного или ушного введения может быть в форме капель микронизиро-

ванной суспензии или раствора в изотоническом, рН-регулируемом, стерильном солевом растворе. Иные препараты, приемлемые для глазного и ушного введения, включают мази, способные к биологическому разложению (например, геливые губки, коллаген, рассасывающиеся) и не способны к биологическому разложению (например, силиконовые) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и системы из частичек или везикул, такие как нисомы или липосомы. Полимер, такой как перекрестно сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, (гидроксипропил)метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, желатин, могут быть включенными вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие препараты также могут быть введены, используя ионофорез.

Для интраназального введения или введения путем ингаляции, активные соединения по изобретению, как правило, вводят в форме раствора или суспензии из контейнера с распылительным насосом, сжимаемым или накачиваемым пациентом, или в качестве аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением или небулайзера, с использованием соответствующего пропеллента. Композиции приемлемые для интраназального введения, как правило, вводят в виде сухого порошка (или отдельно, в качестве смеси, например, в сухой смеси с лактозой, или в качестве смешанных частиц компонентов, например, смешанных с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из сухого порошкового ингалятора или в качестве аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением, насоса, спрея, распылителя (преимущественно распылителя с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана), или небулайзера с или без применения приемлемого пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение включает ректальную дозированную форму. Такая ректальная дозированная форма может быть в виде, например, суппозитория. Какао-масло является традиционной основой суппозитория, но, в случае необходимости, могут использоваться различные альтернативы.

Кроме того, использованными могут быть другие материалы-носители и способы введения, известные в фармацевтической области. Фармацевтические композиции по изобретению могут получать, применяя любой из хорошо известных в фармацевтике способов, таких как процедуры эффективного формулирования и введения. Приведенные выше размышления относительно эффективных составов и процедур введения хорошо известны в данной области и описаны в стандартных учебниках. Формулирование лекарственных средств обговаривается, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al, Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3<sup>rd</sup> Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Соединения по представленному изобретению могут использоваться, самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами, в лечении разных заболеваний или болезненных состояний. Соединение(я) по представленному изобретению и другой(ие) терапевтический(е) агент(ы) могут вводиться одновременно (или в одной и той же дозированной форме или в отдельных дозированных формах) или последовательно. Два или более соединений могут вводиться одновременно, конкурентно или последовательно. Кроме того, одновременное введение могут осуществлять путем смешивания соединения перед введением или путем введения соединений, в тот же момент времени, но в разные анатомические участки или с использованием разных путей введения. Фразы "конкурентное введение", "совместное введение", "одновременное введение" и "вводят одновременно" означают, что соединения вводятся в комбинации.

Представленное изобретение включает применение комбинации из соединения по изобретению и одного или нескольких дополнительного(ых) терапевтического(их) агента(ов). Если вводится комбинация активных агентов, то они могут быть введены последовательно или одновременно в отдельных дозированных формах или объединены в одной дозированной форме. Соответственно, представленное изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие определенное количество из: (а) первого агента, содержащего соединение по представленному изобретению или фармацевтически приемлемую соль соединения; (b) второго терапевтического агента; и (с) фармацевтически приемлемого носителя. Фармацевтические композиции по изобретению могут также включать приемлемые эксципиенты, разбавители, носители, и наполнители, а также другие фармацевтически активные агенты, в зависимости от предусмотренного использования. Твердые или жидкие фармацевтически приемлемые носители, разбавители, наполнители, или эксципиенты могут использоваться в фармацевтических композициях. Иллюстративные твердые наполнители включают крахмал, лактозу, кальция сульфат дигидрат, каолин, сахарозу, тальк, желатин, пектин, аравийскую камедь, магния стеарат, и стеариновую кислоту. Иллюстративные жидкие наполнители включают сироп, арахисовое масло, оливковое масло, солевой раствор, и воду. Наполнитель или разбавитель может включать приемлемый материал для пролонгированного высвобождения, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, самостоятельно или с воском. Когда используется жидкий наполнитель, препарат может быть в форме сиропа, эликсира, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы, стерильной жидкости для инъекций (например, раствора) или неводной или

водной жидкой суспензии.

Доза фармацевтической композиции может содержать по меньшей мере терапевтически эффективное количество агента, ингибирующего SARS-CoV-2, и преимущественно состоит из одной или нескольких фармацевтических дозированных единиц. Выбранная доза может вводиться млекопитающему, например, пациенту-человеку, которому необходимо лечение, опосредованного ингибированием активности коронавируса, связанного с SARS-CoV-2, с использованием любого известного или приемлемого способа введения дозы, включая местное, например, в виде мази или крема; пероральное; ректальное, например, в виде суппозитория; парентеральное в виде инъекции; внутривенное; или непрерывное путем интравагинальной, интраназальной, интрабронхиальной, интрауральной или интраглазной инфузии.

Фразы "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество", как имеется в виду, означают количество агента по изобретению, которое, когда вводится млекопитающему, которому необходимо лечение, является достаточным для лечения травм или болезненных состояний, которые облегчаются ингибированием репликации вируса SARS-CoV-2. Количество данного агента, ингибирующего SARS-CoV-2, используемый в способе по изобретению, которое будет терапевтически эффективным, будет варьироваться в зависимости от факторов, таких как конкретный агент, ингибирующий SARS-CoV-2, болезненное состояние и его тяжесть, идентичность и характеристики млекопитающего, которому это необходимо, количество которых может быть, как правило, определено квалифицированными специалистами в данной области техники.

Следует понимать, что фактические дозирования агентов, ингибирующие SARS-CoV-2, используемые в фармацевтических композициях по данному изобретению, будут выбираться в соответствии со свойствами конкретного используемого агента, конкретной сформулированной композиции, способа введения и конкретного сайта, а также хозяина и состояния, которые лечатся. Оптимальные дозирования для данного набора условий могут быть определены специалистами в данной области техники, используя общепринятые исследования определения дозы. Для перорального введения, например, доза, которая может использоваться, составляет приблизительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг/кг массы тела, преимущественно от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг/кг массы тела, и еще более преимущественно от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг/кг массы тела, при этом курсы лечения повторяют через соответственные интервалы. Для внутривенного дозирования может использоваться доза вплоть до 5 грамм в сутки. Внутривенное введение может происходить периодически на протяжении суток или непосредственно на протяжении 24-часового периода.

Термины "количество, ингибирующее цитохром P450" и "количество, ингибирующее активность фермента цитохрома P450", как используется в данном документе, касаются количества соединения, необходимого для снижения активности ферментов цитохрома P450 или конкретной изоформы фермента цитохрома P450 в присутствии такого соединения. Снижает ли конкретное соединение активность фермента цитохрома P450, и количество такого соединения, необходимое для этого, может быть определено с помощью способов, известных квалифицированному специалисту в данной области техники, и способов, описанных в данном документе.

Функции протеина, необходимые для репликации и транскрипции коронавируса, кодируются так называемым геном "репликазы". Два полипротеина, которые перекрываются, транслируются из данного гена и интенсивно обрабатываются вирусными протеазами. С-проксимальная область обрабатывается на одиннадцати консервативных междоменных соединениях основной или "3С-подобной" протеазой коронавируса. Название "3С-подобная" протеаза происходит от определенной подобности между ферментом коронавируса и хорошо известными 3С-протеазами пикоронавируса. Они включают преимущества субстратов, использование цистеина в качестве нуклеофила активного центра в катализе и сходство их предполагаемых общих полипептидных складок. Сравнение аминокислотной последовательности 3С-подобной коронавирусной протеазы, ассоциированной с SARS-CoV-2, с такой из других известных коронавирусов, таких как SARS-CoV, показывает, что аминокислотные последовательности имеют приблизительно 96% общую гомологичность.

Аминокислоты субстрата в месте расщепления протеазой пронумерованы от N до C концом следующим образом: -P3-P2-P1-P1'-P2'-P3', при этом расщепление происходит между остатками P1 и P1' (Schechter & Berger, 1967). Специфичность субстрата в значительной степени определяется положениями P2, P1 и P1'. Специфичности сайтов расщепления основной протеазы коронавируса является высококонсервативной с необходимостью в глутамине в P1 и небольшой аминокислоте в P1' [Journal of General Virology, 83, pp. 595-599 (2002)].

Соединения по представленному изобретению могут быть получены в соответствии со способами, представленными на схемах реакции 1-3 ниже.

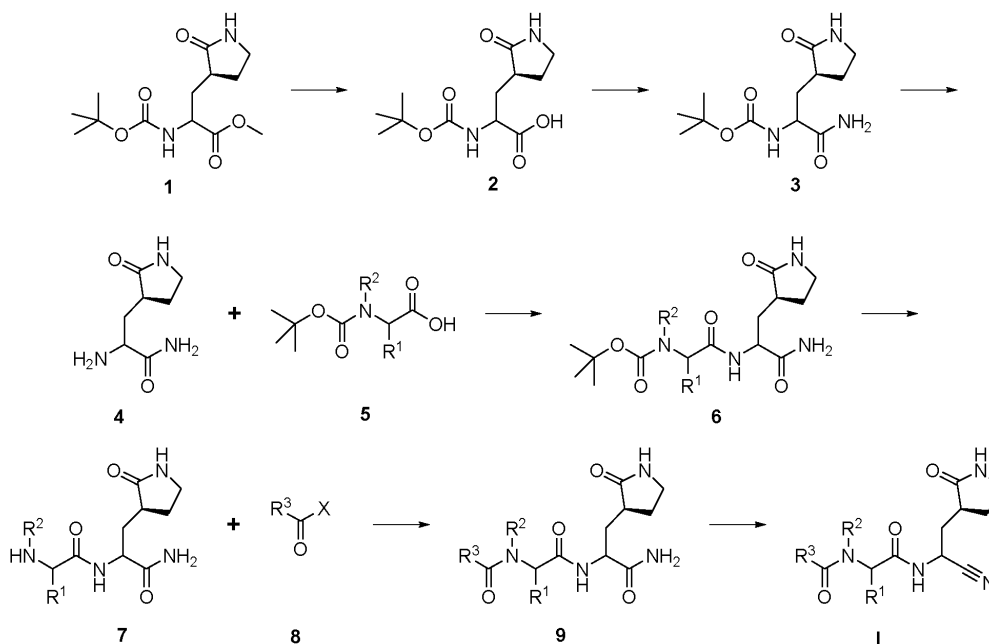
Схемы, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и приводят примеры соединений по представленному изобретению и способов получения таких соединений. Следует понимать, что объем представленного изобретения никоим образом не ограничивается объемом следующих примеров и соединений. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром могут существовать как единственный энантиомер или рацемическая смесь. Данные молекулы с двумя или более хиральными центрами могут существовать в качестве единичного энантиомера, рацемической или иным образом смеси из двух



энантимеров, или в качестве разных смесей диастереомеров. Такие энантимеры, рацематы, и диастереомеры могут быть получены и/или разделены способами, известными квалифицированному специалисту в данной области техники. Квалифицированному специалисту в данной области техники будет понятным, что определенные синтетические манипуляции могут эпимеризировать или рацемизировать стереоцентр, и условия синтеза могут выбираться таким образом, чтобы стимулировать или препятствовать такой эпимеризации или рацемизации.

Схема 1 иллюстрирует последовательность синтеза для получения соединений формулы I, как показано, при этом N-BOC метиловый сложный эфир формулы 1 (WO 2005/113580) преобразовывается в первичный амид формулы 3 (где N-BOC представляет собой N-трет-бутоксикарбонил). Указанное может быть достигнуто непосредственно, например, за счет обработки аммиаком (NH<sub>3</sub>) в герметической емкости в растворителе, таком как метанол или этанол, например, необязательно в присутствии добавок, таких как кальция хлорид (CaCl<sub>2</sub>) или магния диметоксид, Mg(OMe)<sub>2</sub>.

Схема 1



Преобразование соединения формулы 1 в соединение формулы 3 также может осуществляться путем предварительного преобразования в карбоновую кислоту формулы 2 (WO 2005/113580). В данном случае соединение формулы 2 может быть преобразовано в соединение формулы 3 с использованием способов, хорошо известных квалифицированному специалисту в данной области техники. Например, соединение формулы 2 может быть обработано реагентом, таким как O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU), изобутил хлорформиат, 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодимид гидрохлорид (EDCI) и гидроксибензотриазол (HOBT), или 1,1'-карбонилдимидазол (CDI), необязательно в присутствии основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин (DIEA), 4-метилморфолин (NMM), или триэтиламин (TEA), с последующей обработкой NH<sub>3</sub>, который вводится как газ или раствор в реакционно-совместимом растворителе, или солью NH<sub>3</sub>, такой как аммония ацетат или аммония хлорид в присутствии основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин, или триэтиламин. Приемлемые растворители включают, но не ограничиваются этим, дихлорметан (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), N,N-диметилформамид (DMF), тетрагидрофуран (THF), или ацетонитрил (CH<sub>3</sub>CN).

Соединение формулы 3 может быть подвержено N-снятию защиты с получением амина формулы 4 с использованием способов, хорошо известных квалифицированному специалисту в данной области техники, для осуществления такого снятия защиты. Часто кислотные реагенты, такие как хлороводород, метансульфоновая кислота, или трифторуксусная кислота, используются, как правило, в реакционно-совместимом растворителе, таком как CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,4-диоксан, 1,2-дихлорэтан, или CH<sub>3</sub>CN. Квалифицированный специалист в данной области техники примет во внимание, что соединение формулы 4 часто будет получено в виде кислотной аддитивной соли. Соединение формулы 4 затем может быть преобразовано в соединение формулы 6 путем обработки N-защищенной аминокислотным соединением формулы 5 в соответствующих условиях. Такие способы хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники, и могут быть выбраны общие стандартные условия пептидного соединения.

Соединение формулы 6 может быть подвержено N-снятию защиты с получением амина формулы 7 с использованием способов, хорошо известных квалифицированному специалисту в данной области техники для осуществления такого снятия защиты. Часто кислотные реагенты, такие как хлороводород, ме-

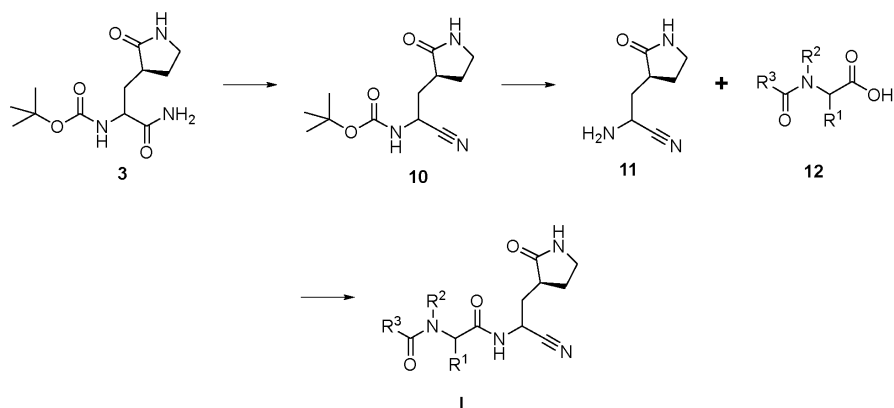
тансульфовая кислота, или трифторуксусная кислота, используются, как правило, в реакционно-совместимом растворителе, таком как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1,4-диоксан, 1,2-дихлорэтан, или  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Квалифицированный специалист в данной области техники примет во внимание, что соединение формулы 7 часто будет получено в виде кислотной аддитивной соли. Соединение формулы 7 затем может быть преобразовано в соединение формулы 9 путем обработки карбоновокислотным соединением формулы 8 в соответствующих условиях. Такие способы хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники. Например, когда X=атом хлора, карбоновокислотное соединение известно как хлорангидрид кислоты, и реакция проводится в присутствии основания, для связи водорода галогенида  $\text{HX}$ , который образуется в качестве побочного продукта реакции. Примеры приемлемых оснований включают, но не ограничиваются этим, третичные амины, такие как 4-метилморфолин, 2,6-диметилпиридин, или N,N-диизопропилэтиламин, или неорганических оснований, таких как магнезия оксид ( $\text{MgO}$ ), натрия карбонат ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), или калия бикарбонат ( $\text{KHCO}_3$ ). Приемлемые растворители включают, но не ограничиваются этим,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФ, ТГФ, или  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Когда X=ОН, он является общепринятым, для использования реагента или комбинации из реагентов для осуществления реакции карбоновокислотного соединения формулы 8. Квалифицированный специалист в данной области техники может выбрать для использования, например, карбодиимидный реагент, такой как 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI) или N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC), необязательно в присутствии дополнительного нуклеофила, такого как гидроксibenзотриазол (HOBT) или 2-гидроксипиридин-N-оксид (HOPO). Кроме того, когда X=ОН, квалифицированный специалист в данной области техники может выбрать для использования реагенты, приемлемые для формирования смешанных карбоксил/углеродных ангидридов, таких как CDI, изобутил- или этилхлорформиат, часто в присутствии основания, такого как описывается выше. Приемлемые растворители включают, но не ограничиваются этим,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ТГФ, или  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Другой подход, который, как правило, используется специалистами в данной области техники, когда X=ОН, заключается в обработке карбоновокислотного соединения формулы 8 хлорангидридом карбоновой кислоты, например, таким как  $\text{Me}_3\text{CCOCl}$ , в присутствии основания, такого как описывается выше, с генерированием смешанного карбонового ангидрида формулы  $\text{R}_3\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{O})\text{CCMe}_3$ . Приемлемые растворители включают, но не ограничиваются этим,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ТГФ, или  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Во многих случаях для осуществления реакции возможно использование симметричного ангидрида желаемого карбоновокислотного соединения формулы 8, необязательно в присутствии основания, такого как описывается выше, в данном случае  $\text{X} = \text{O}(\text{O})\text{CR}_3$ , и, таким образом, карбоновокислотное соединение формулы 8 представляет собой  $\text{R}_3\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{O})\text{CR}_3$ . Приемлемые растворители включают, но не ограничиваются этим,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ТГФ, или  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Соединение формулы 9 может быть преобразовано в соединение формулы I путем обработки в условиях дегидратирования, хорошо известных квалифицированному специалисту в данной области техники. Часто данная стадия дегидратации может быть осуществлена с использованием излишка трифторуксусного ангидрида или фосфора оксихлорида, как правило, в присутствии основания, такого как пиридин, N,N-диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин, или триэтиламин.

Квалифицированный специалист в данной области техники будет знать, что N-BOC защищенные аминокислоты формулы 5 известные в химической литературе, являются коммерчески доступными, и могут быть получены из соответствующих известных и коммерчески доступных аминокислот квалифицированным специалистом в данной области техники, используя хорошо установленные процедуры для синтеза N-защищенных аминокислот. Аналогичным образом, квалифицированный специалист в данной области техники будет понимать, что карбоновокислотные соединения формулы 8 могут быть известны в химической литературе, и/или являются коммерчески доступными, и/или могут быть получены по опубликованным способам или по аналогии к опубликованным способам.

Квалифицированный специалист в данной области техники примет во внимание, что стадии образования связи на схеме 1 могут быть проведены в разном порядке с соответствующими критериями, например, как показано на схеме 2.

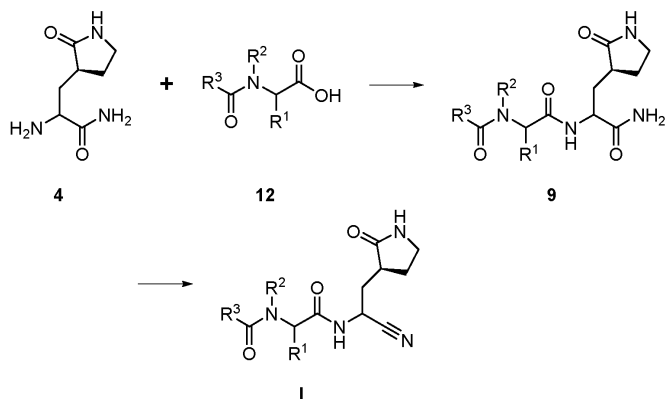
Схема 2



На схеме 2, соединение формулы 3 преобразовывается в соединение формулы 10 путем обработки в условиях дегидратирования, хорошо известном квалифицированному специалисту в данной области техники. Часто данная стадия дегидратации может быть осуществлена с использованием излишка трифторуксусного ангидрида или фосфора оксихлорида, как правило, в присутствии основания, такого как пиридин, *N,N*-диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин или триэтиламин. Соединение формулы 10 подвергается *N*-снятию защиты с получением амина формулы 11 с использованием способов, хорошо известных квалифицированному специалисту в данной области техники для осуществления такого снятия защиты. Часто, кислотные реагенты, такие как хлороводород, метансульфовая кислота или трифторуксусная кислота, используют, как правило, в реакционно-совместимом растворителе, таком как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1,4-диоксан, 1,2-дихлорэтан, или  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Квалифицированный специалист в данной области техники примет во внимание, что соединение формулы 11 часто будет получено в виде кислотной аддитивной соли. Соединение формулы 11 затем может быть преобразовано в соединение формулы I путем обработки соединением формулы 12 в соответствующих условиях. Такие способы хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники, и могут быть выбраны общие стандартные условия пептидного соединения. Соединения формулы 12, в исключительных случаях, хорошо известны в химической литературе, и квалифицированный специалист в данной области техники может выбрать для получения любое предоставленное соединения формулы 12 с использованием способов, аналогичных тем, что описаны в химической литературе.

Квалифицированный специалист в данной области техники примет во внимание, что стадии образования связи на схемах 1 и 2 могут быть проведены еще в дополнительных разных порядках с соответствующими критериями, например, как показано на схеме 3.

Схема 3



На схеме 3, соединение формулы 4 затем может быть преобразовано в соединение формулы 9 путем обработки соединением формулы 12 в соответствующих условиях. Такие способы хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники, и могут быть выбраны общие стандартные условия пептидного соединения. Соединения формулы 12, в исключительных случаях, хорошо известны в химической литературе, и квалифицированный специалист в данной области техники может выбрать для получения любое предоставленное соединения формулы 12 с использованием способов, аналогичных тем, что описаны в химической литературе. Соединение формулы 9 затем преобразовывают в соединение формулы I путем обработки в условиях дегидратирования, хорошо известном квалифицированному специалисту в данной области техники. Часто данная стадия дегидратации может быть осуществлена с использованием излишка трифторуксусного ангидрида или фосфора оксихлорида, как правило, в присутствии основания, такого как пиридин, *N,N*-диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин, или триэтиламин.

Квалифицированный специалист в данной области техники поймет, что еще дополнительные перестановки стадии образования связи и манипуляции с функциональными группами на схемах 1, 2 и 3 могут применяться с соответствующими критериями. Такие перестановки в выборе последовательности стадий хорошо известны в химической литературе, и квалифицированный специалист в данной области техники может обратиться к химической литературе для получения дополнительных указаний, если необходимо. Квалифицированный специалист в данной области техники поймет, что могут быть сделаны другие выборы защитных групп и реагентов для осуществления различных преобразований.

### Примеры

Экспериментальные процедуры.

Следующее иллюстрирует синтез разных соединений по представленному изобретению. Дополнительные соединения в пределах объема данного изобретения могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в данных примерах, или самостоятельно или в комбинации с методиками, как правило, известными в данной области из уровня техники. Все исходные материалы в данных "Получениях" и "Примерах" являются или коммерчески доступными, или могут быть получены по способам, известным в данной области, или как описывается в данном документе.

Все реакции осуществлялись, используя постоянное перемешивание в атмосфере газообразного азота или аргона, если не указывается иное. Когда это уместно, реакционные устройства сушили под динамичным вакуумом, используя тепловую пушку, и использовались безводные растворители (Sure-Seal™ продукты от компании Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin или DriSolv™ продукты от компании EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). В некоторых случаях, коммерческие растворители пропускали через колонки, заполненные 4А молекулярными ситами для того, чтобы достичь следующих стандартов QC по содержанию воды: а) <100 м.д. для дихлорметана, толуола, N,N-диметилформаида, и тетрагидрофурана; б) <180 м.д. для метанола, этанола, 1,4-диоксана, и диизопропиламина. Для очень чувствительных реакций, растворители дополнительно обрабатывают металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами, и дистиллируют непосредственно перед применением. Другие коммерческие растворители и реагенты использовали без дополнительной очистки. Для синтеза по процедурам ссылок в других Примерах или Способах, условия реакции (время и температура реакции) могут варьировать. Продукты, как правило, сушили в вакууме перед тем, как осуществлять следующие реакции, или подвергать биологическим исследованиям.

По показаниям реакции нагревали микроволновым облучением, используя микроволновые устройства Biotage Initiator или Personal Chemistry Emrys Optimizer. Ход реакции контролировали, используя анализы тонкослойной хроматографии (ТСХ), жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), и/или газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС). ТСХ проводили на предварительно покрытых силикагелем пластинах с помощью индикатора флуоресценции (длина волны возбуждения 254 нм) и визуализировали под УФ-светом и/или с использованием окрашивания I<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>, CoCl<sub>2</sub>, фосфомолибденовой кислоты, и/или церия аммония молибдата. Данные ЖХ-МС были получены на приборе Agilent серии 1100 с автосамплером Leap Technologies, колонками Gemini C18, градиентами ацетонитрил/вода, и модификаторами или трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, или аммония гидроксид. Элюат колонки анализировали, используя масс-спектрометр Waters ZQ, сканируя как в режимах положительных, так и отрицательных ионов от 100 до 1200 Да. Также использовались другие подобные инструменты. Данные ВЭЖХ, как правило, были получены на приборе Agilent серии 1100, используя указанные колонки, градиенты ацетонитрил/вода, и модификаторы или трифторуксусную кислоту, или аммония гидроксид. Данные ГХ-МС были получены, используя печь Hewlett Packard 6890 с инжектором HP 6890, колонкой HP-1 (12 м × 0,2 мм × 0,33 мкм), и гелий, в качестве газ-носителя. Образец анализировали на масс-селективном детекторе HP 5973, сканируя от 50 до 550 Да с использованием электронной ионизации. Очистки проводили с использованием среднеэффективной жидкостной хроматографии (СЭЖХ), используя инструменты Isco Combi-Flash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1, или Biotage Isolera One и предварительно упакованные силикагелевые картриджи Isco RediSep или Biotage Snap. Хиральную очистку проводили с использованием хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), как правило, используя инструменты Berger или Thar; колонки, такие как колонки ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD, или -OJ; и смеси CO<sub>2</sub> с метанолом, этанолом, 2-пропанолом, или ацетонитрилом, самостоятельно или модифицированные с использованием трифторуксусной кислоты или пропан-2-амина. УФ-детектирование использовалось для инициирования сбора фракций. Для синтезов, ссылающихся на процедуры в других Примерах или Способах, очистку могут варьировать: в целом, растворители и соотношение растворителей, используемые для элюентов/градиентов, выбирали для обеспечения соответствующих R<sub>f</sub> или времени удержания.

Данные масс-спектрометрии представлены с применением анализа ЖХМС (жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии). Масс-спектрометрию осуществляли с использованием источников химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), электроспрей ионизации (ESI), ионизации электронным ударом (EI) или ионизации рассеиванием электронов (ES). Химические сдвиги протонной ядерно-

магнитной спектроскопии ( $^1\text{H}$  ЯМР) приводятся в миллионных долях слабого поля от тетраметилсилана и регистрируются на спектрометрах Varian, Bruker, или Jeol 300, 400, 500, или 600 МГц. Химические сдвиги выражаются в миллионных долях (м.д.,  $\delta$ ) по отношению к остаточным пикам дейтерированного растворителя (хлороформ, 7,26 м.д.;  $\text{CD}_2\text{HOD}$ , 3,31 м.д.; ацетонитрил- $d_2$ , 1,94 м.д.; диметилсульфоксид- $d_6$ , 2,50 м.д.;  $\text{D}_2\text{O}$ , 4,79 м.д.). Формы пиков описываются следующим образом: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; квин., квинтет; м, мультиплет; ш с, широкий синглет; оч., очевидный. Аналитические данные SFC, как правило, были получены на аналитическом приборе Berger, как описывается выше. Данные вращения площади поляризации были получены на поляриметре PerkinElmer модели 343, используя ячейки 1 дм. Микроанализы выполнялись с использованием Quantitative Technologies Inc. и находились в пределах 0,4% от рассчитанных значений.

Если не указывается иное, химические реакции проводились при комнатной температуре (приблизительно 23 градуса по Цельсию).

Если не указывается иное, все реагенты получались коммерчески и использовались без дополнительной очистки, или получались с использованием способов, известных в литературе.

Термины "концентрировали", "испаряли", и "концентрировали в вакууме" касаются удаления растворителя при пониженном давлении на роторном испарителе с температурой бани менее, чем 60°C. Сокращения "мин." и "ч." означают "минуты" и "часы", соответственно. Термин "ТСХ" касается тонкослойной хроматографии, "комнатная температура или температура окружающей среды" означает температуру от 18 до 25°C, "ГХ-МС" касается газовой хроматографии-масс-спектрометрии, "ЖХ-МС" касается жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии, "УЭЖХ" касается ультра-эффективной жидкостной хроматографии, "ВЭЖХ" касается высокоэффективной жидкостной хроматографии, и "SFC" касается сверхкритической жидкостной хроматографии.

Гидрогенирование может проводиться в шейкере Парра под давлением газообразного водорода или в аппарате для гидрогенирования в потоке Thales-nano H-Cube с полным содержанием водорода и скоростью потока 1-2 мл/мин, при заданной температуре.

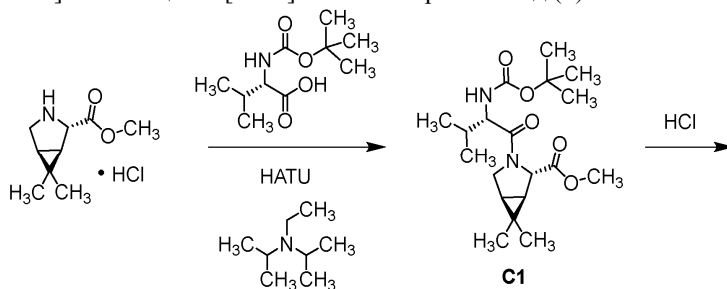
Время удержания по ВЭЖХ, УЭЖХ, ЖХ-МС, ГХ-МС, и SFC измеряли с использованием способов, указанных в процедурах.

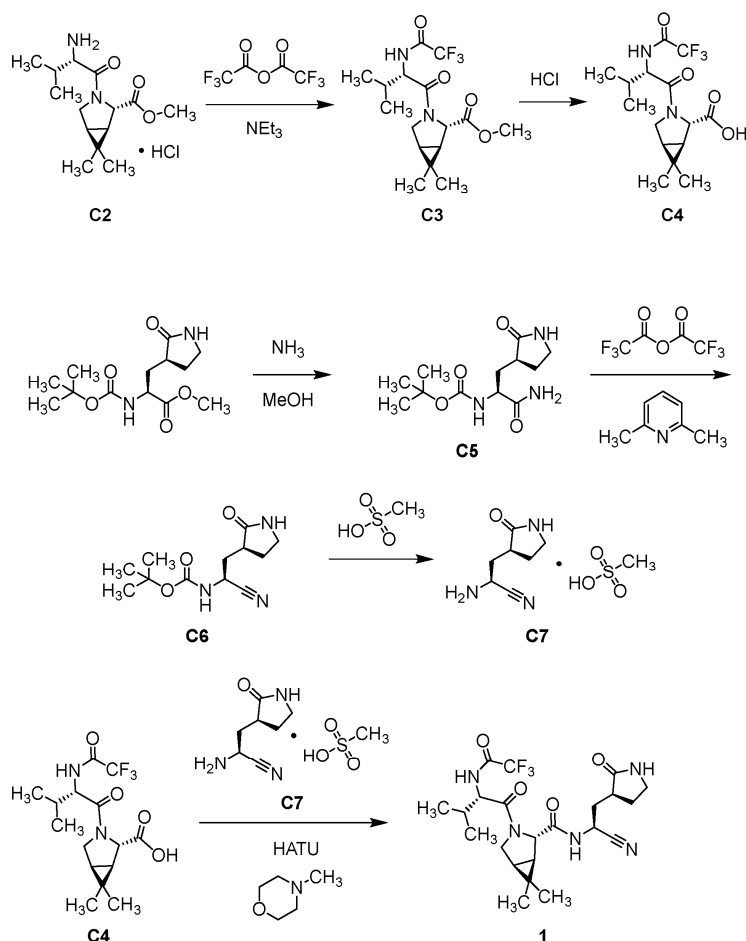
В некоторых примерах, осуществляли хиральное разделение, для разделения энантиомеров или диастереомеров конкретных соединений по изобретению (в некоторых примерах разделенные энантиомеры обозначаются как ENT-1 и ENT-2, в соответствии с их порядком элюирования; подобным образом, разделенные диастереомеры обозначаются как DIAST-1 и DIAST-2, в соответствии с их порядком элюирования). В некоторых примерах, оптическое вращение для энантиомера измеряли, используя поляриметр. В соответствии с его данными вращения, которые наблюдались, (или его конкретными данными вращения), энантиомер с вращением по часовой стрелке был обозначен как (+)-энантиомер, и энантиомер с вращением против часовой стрелки был обозначен как (-)-энантиомер. Рацемические соединения обозначаются либо отсутствием начерченной или описанной стереохимии, либо наличием (+/-) соседних с структурой; в данном последнем случае указанная стереохимия представляет собой только один из двух энантиомеров, которые составляют рацемическую смесь.

Соединения и промежуточные продукты, описанные ниже, были названы, используя соглашение про присвоение названий, представленное в ACD/ChemSketch 2019.1.1, File Version C05H41, Build 110712 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada). Соглашение про присвоение названий, представленное в ACD/ChemSketch 2019.1.1 хорошо известно квалифицированному специалисту в данной области техники, и считается, что соглашение про присвоение названий, представленное в ACD/ChemSketch 2019.1.1, в целом соответствует рекомендациям IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) относительно номенклатуры органической химии и правил индекса CAS.

Пример 1.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (1)





Стадия 1. Синтез метил (1R,2S,5S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валил]-6,6-диметил-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (C1).

При 0°C раствор N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валина (69,7 г, 321 ммоль) в смеси из ацетонитрила и N,N-диметилформамида (10:1, 1,10 л) обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU; 122 г, 321 ммоль), с последующей обработкой N,N-диизопропилэтиламино (127 мл, 729 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали на протяжении 5 минут, добавляли метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-2-карбоксилат, гидрохлоридную соль (60,0 г, 292 ммоль), и перемешивание продолжали при 0°C на протяжении 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водным раствором лимонной кислоты (1 н.; 50 мл) и водой (100 мл), перемешивали на протяжении 2 минут, и концентрировали в вакууме до приблизительно половины от начального объема. Полученную в результате смесь распределяли между этилацетатом и водой, и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои затем промывали три раза водой и один раз насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в минимальном количестве этилацетата, и затем фильтровали; нерастворенный материал промывали этилацетатом, до тех пор, пока он не становился белым. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и затем подвергали силикагелевой хроматографии (Элюент: 1:1 этилацетат/гептан), получая C1 в виде желтого масла. Выход: 109 г, количественный. ЖХ-МС  $m/z$  369,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  5,08 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,11 (дд,  $J=9,7, 7,8$  Гц, 1H), 3,95 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,1$  Гц, 1H), 3,86 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,2, 4,8$  Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,04 -1,93 (м, 1H), 1,50-1,41 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,04 (с, 3H), 1,00 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0,95 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0,93 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-L-валил-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-2-карбоксилата, гидрохлоридной соли (C2).

Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 15 мл, 60 ммоль) при 0°C добавляли в раствор C1 (1,00 г, 2,71 ммоль) в этилацетате (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 2 часов, после чего добавляли дополнительный раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 10 мл, 40 ммоль), и перемешивание продолжали при 0°C на протяжении 3 часов, затем при комнатной температуре на протяжении 1 часа. Реакционную смесь затем обрабатывали раствором хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 10 мл, 40 ммоль) и метаноле (15 мл) и давали перемешиваться на протяжении ночи при комнатной температуре. Концентрирование в вакууме давало C2 в виде смолы; данный материал использовался в сле-

дующей химической реакции без дополнительной очистки, и реакция, как предполагается, была количественной. ЖХ-МС  $m/z$  269,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (ш с, 3H), 4,27 (с, 1H), 3,81-3,61 (м, 3H), 3,67 (с, 3H), 2,21-2,06 (м, 1H), 1,63- 1,55 (м, 1H), 1,49 (д, компонент АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,09-0,88 (м, 12H).

Стадия 3. Синтез метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (С3).

Триэтиламин (1,55 мл, 11,1 ммоль) добавляли в раствор С2 при 0°C (1,0 г, 3,3 ммоль) в дихлорметане (37 мл), с дальнейшим добавлением по каплям трифторуксусного ангидрида (0,57 мл, 4,0 ммоль) на протяжении 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 30 минут, после чего ее разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали последовательно 10% водным раствором калия бисульфата (50 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением С3 в виде светло-желтого масла. Выход: 1,2 г, 3,3 ммоль, количественный. ЖХ-МС  $m/z$  365,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,04 (ш д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,54 (дд,  $J=8,9$ , 6,3 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,91 (дд,  $J=10,1$ , 5,0 Гц, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,25-2,13 (м, 1H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,09-1,03 (м, 6H), 0,94 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0,92 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (С4).

Концентрированную гидрохлоридную кислоту (0,57 мл, 6,6 ммоль) добавляли в раствор С3 (1,25 г, 3,43 ммоль) в смеси из уксусной кислоты (40,8 мл) и воды (8,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 55°C на протяжении 3 дней, после чего ее распределяли между водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая С4 в виде белой пены. Выход: 1,00 г, 2,85 ммоль, 83%. ЖХ-МС  $m/z$  351,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ), характеристические пики:  $\delta$  4,56-4,44 (м, 2H), 2,24-2,12 (м, 1H), [1,66 (д, компонент АВ-квартета,  $J=7,5$  Гц) и 1,59-1,47 (м), в целом 2H], 1,10-1,01 (м, 6H), 0,96-0,91 (м, 6H).

Стадия 5. Синтез трет-бутил {(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил} карбамата (С5).

Раствор аммиака в метаноле (7,0 М; 150 мл, 1,0 моль) добавляли при 0°C в раствор метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината (5,00 г, 17,5 ммоль) в метаноле (25 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 3 дней, ее концентрировали в вакууме; остаток разбавляли и опять концентрировали последовательно со смесью из этилацетата и гептана (1:1,4×50 мл), з последующим гептаном (50 мл) с получением С5 в виде твердого вещества (5,27 г, предполагается количественный выход), содержащего остаточный растворитель. Часть данного материала использовалась на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  216,2  $[(M - 2\text{-метилпроп-1-ен})+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,16-3,96 (м, 1H), 3,40-3,27 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,35 (ддд,  $J=12,2$ , 8,6, 6,8, 3,3 Гц, 1H), 2,03 (ддд,  $J=14,0$ , 11,0, 4,4 Гц, 1H), 1,93- 1,81 (м, 1H), 1,74 (ддд,  $J=14,2$ , 10,1, 4,3 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 6. Синтез трет-бутил {(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил} карбамата (С6).

2,6-Диметилпиридин (2 мл, 17 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0,94 мл, 6,6 ммоль) добавляли при 0°C в раствор С5 (с предыдущей стадии; 1,0 г,  $\leq 3,3$  ммоль) в дихлорметане (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1,5 часов, после чего ее обрабатывали гидрохлоридной кислотой (1 М; 30 мл) и дихлорметаном (60 мл). Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором натрия хлорида (30 мл) и насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (30 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме; хроматография на силикагеле (Градиент: от 40% до 100% этилацетата в гептане) давала С6 в виде твердого вещества. Выход: 737 мг, 2,91 ммоль, 88% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  254,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,72 (дд,  $J=9,3$ , 6,8 Гц, 1H), 3,39-3,27 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,57-2,46 (м, 1H), 2,36 (ддд,  $J=12,2$ , 8,6, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 2,21 (ддд,  $J=13,8$ , 9,3, 5,6 Гц, 1H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 7. Синтез (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаннитрила, метансульфонатной соли (С7).

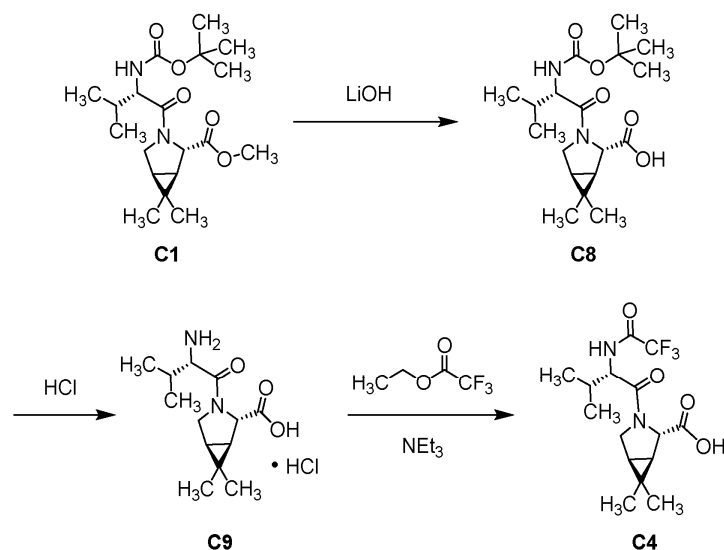
В раствор С6 (317 мг, 1,25 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (3 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (81,2 мкл, 1,25 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 45 минут, ее концентрировали в вакууме, затем неоднократно загружали в смесь из растворителей и опять концентрировали: ацетонитрил и этилацетат (1:1, 2 × 10 мл) с дальнейшим этилацетатом и гептаном (1:1, 2 × 10 мл). Полученный в результате С7 получали в виде стеклоподобного вещества (423 мг), которое было свободным от нитрильного эпимера по  $^1H$  и  $^{13}C$  ЯМР анализом. Часть данного материала использовалась в следующих реакциях без дополнительной очистки. ЖХ-МС  $m/z$  154,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,78 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,82-2,68 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,20 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,07-1,80 (м, 2H).

Стадия 8. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (1).

Смесь из C7 (с предыдущей стадии; 98,8 мг,  $\leq 0,292$  ммоль) и C4 (100 мг, 0,285 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU, 97%; 112 мг, 0,286 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (94,0 мкл, 0,855 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), и реакцию смесь перемешивали при 0°C на протяжении приблизительно 2 часов. Насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (30 мл) затем добавляли при 0°C в реакционную смесь, с дальнейшим добавлением дихлорметана (50 мл), и органический слой промывали гидрохлоридной кислотой (1 M; 30 мл). Объединенные водные слои экстрагировали дихлорметаном (60 мл), после чего объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме, и подвергали силикагелевой хроматографии (Градиент: от 0% до 20% метанола в этилацетате). Поскольку полученное в результате вещество, как было оценено по ЯМР и ЖХ-МС, является загрязненным эписмером продукта, его затем чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Waters Sunfire C18, 19 × 100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Градиент: от 5 до 95% В на протяжении 8,54 минут, затем 95% В на протяжении 1,46 минуты; Скорость потока: 25 мл/минута), получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (1). Выход: 14,6 мг, 30,1 мкмоль, 11%. ЖХ-МС  $m/z$  486,5  $[M+H]^+$ . Время удержания: 2,33 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis C18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.). Градиент: от 5% до 95% В на протяжении 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты. Скорость потока: 2 мл/минута).

Альтернативный синтез C4.

(1R,2S,5S)-6,6-Диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота (C4)



Стадия 1. Синтез (1R,2S,5S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (C8).

Водный раствор лития гидроксида (2,0 M; 436 мл, 872 ммоль) добавляли в раствор C1 (107 г, 290 ммоль) в тетрагидрофуране (730 мл). После того, как полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении приблизительно 2 часов, ее разбавляли водой и этилацетатом, затем обрабатывали 1 M водным раствором натрия гидроксида. Водный слой промывали этилацетатом, и объединенные органические слои экстрагировали три раза 1 M водным раствором натрия гидроксида, до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не показал, что C8 был полностью удален из органического слоя. Подкисление объединенных водных слоев до pH 2 осуществляли путем добавления концентрированной гидрохлоридной кислоты, после чего смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали; растирание остатка с гептаном давало C8 в виде белого твердого вещества. Выход: 92,8 г, 262 ммоль, 90%. ЖХ-МС  $m/z$  355,3  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,32 (с, 1H), 4,05 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,01 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3,88 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,4$ , 5,3 Гц, 1H), 2,03- 1,91 (м, 1H), 1,57 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=7,5$ , 5,2 Гц, 1H), 1,50 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,5$  Гц, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,08 (с, 3H), 0,99 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0,97-0,94 (м, 6H).



Стадия 2. Синтез (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-L-валил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты, гидрохлоридной соли (C9).

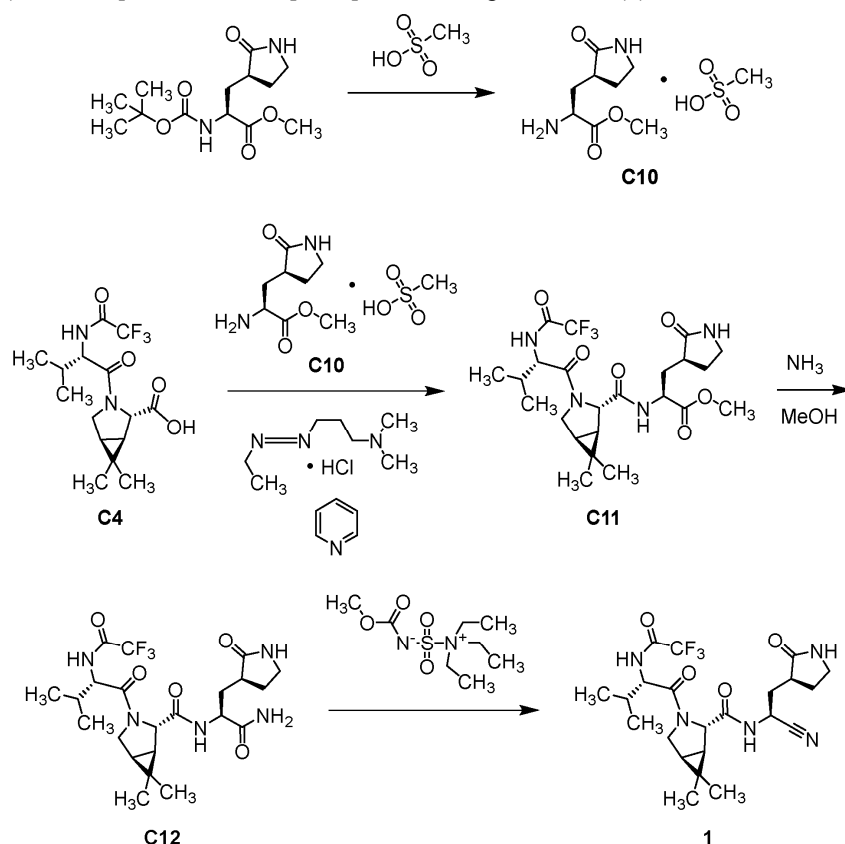
В раствор C8 (82,8 г, 234 ммоль) в дихлорметане (230 мл) добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4,0 М; 409 мл, 1,64 моль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре, после чего ее концентрировали в вакууме, получая C9 в виде белой пены. Данный материал использовался непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  255,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,42 (с, 1H), 4,05 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,89 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,5$ , 5,2 Гц, 1H), 3,74 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,5$  Гц, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 1,62 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=7,5$ , 5,1 Гц, 1H), 1,57 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,16 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,04 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,01 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (C4).

Раствор C9 (с предыдущей стадии; <234 ммоль) в метаноле (230 мл) охлаждали до  $0^\circ C$ , обрабатывали триэтиламино (66,7 мл, 479 ммоль), и перемешивали на протяжении 5 минут, после чего медленно добавляли этилтрифторацетат (36,1 мл, 303 ммоль). После того, как реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре на протяжении 90 минут, ее концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой, 1 М водным раствором натрия гидроксида, и этилацетатом, и полученный в результате органический слой экстрагировали дважды 1 М водным раствором натрия гидроксида. Объединенные водные слои подкисляли до pH 2 путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты, затем экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая C4 в виде белой пены. Выход: 73,4 г, 210 ммоль, 90% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  351,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,65 (очень ш с, 1H), 9,82 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,16 (дд,  $J=9,9$ , 7,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,86 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,81 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,5$ , 5,0 Гц, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H), 1,54 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=1,1$ , 4,6 Гц, 1H), 1,42 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,5$  Гц, 1H), 1,02 (с, 3H), 0,95 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,89 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,84 (с, 3H).

Альтернативный синтез примера 1.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (1)



Стадия 1. Синтез метил 3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината, метансульфонатной соли (C10).

В раствор метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината (10,1 г, 35,3 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (70 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (2,30 мл, 35,4 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяже-

нии 70 минут, ЖХ-МС анализ показал, что исходное вещество было преобразовано в С10: ЖХ-МС  $m/z$  187,2  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток повторно дважды растворяли, с дальнейшим концентрированием при пониженном давлении, в смеси из ацетонитрила и этилацетата (1:1,  $2 \times 20$  мл). Полученный в результате материал загружали в смесь из ацетонитрила и этилацетата (1:1, 30 мл), концентрировали, затем повторно дважды растворяли в этилацетате ( $2 \times 40$  мл) и концентрировали. Остаток растирали с этилацетатом (60 мл), получая С10. Выход: 9,87 г, 35,0 ммоль, 99%.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,22 (дд,  $J=9,7$ , 3,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,41 (ддд,  $J=12,3$ , 8,6, 5,1, 3,6 Гц, 1H), 2,25 (ддд,  $J=15,1$ , 4,5, 3,6 Гц, 1H), 1,98 (ддд,  $J=15,1$ , 9,6, 9,6 Гц, 1H), 1,87 (дддд,  $J=12,6$ , 10,9, 9,2, 9,2 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез метил N-((1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)карбонил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината (С11).

В раствор С10 (2,76 г, 9,78 ммоль) и С4 (3,43 г, 9,79 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при 0°C добавляли 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,88 г, 9,81 ммоль), с дальнейшим добавлением по каплям пиридина (2,37 мл, 29,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 2,25 часов, после чего ее обрабатывали гидрохлоридной кислотой (1 М; 50 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором натрия хлорида (50 мл), насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50 мл), и насыщенным водным раствором натрия хлорида (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток загружали в метил-трет-бутиловый простой эфир (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении, и полученное в результате стеклоподобное вещество перемешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром (50 мл) при комнатной температуре на протяжении ночи. После фильтрации, отфильтрованный корж промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром ( $3 \times 6$  мл), получая С11 в виде твердого вещества, которое по  $^1H$  ЯМР анализу содержала значительное количество остаточного метил-трет-бутилового простого эфира. Часть данного материала использовалась на следующей стадии. Выход: 3,74 г; откорректированный по остаточному метил-трет-бутиловому простому эфиру: 2,94 г, 5,67 ммоль, 58%. ЖХ-МС  $m/z$  519,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,55 (дд,  $J=12,0$ , 3,8 Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,29 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 3,97 (д,  $J=3,1$  Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,37-3,23 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,73-2,62 (м, 1H), 2,32 (дддд,  $J=12,4$ , 8,8, 6,7, 2,4 Гц, 1H), 2,21-2,10 (м, 2H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,60 (дт, компонент АВХ<sub>2</sub>-системы,  $J=7,7$ , 3,1 Гц, 1H), 1,49 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,02 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H), 0,99-0,95 (м, 6H).

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (С12).

Раствор аммиака в метаноле (7,0 М; 5 мл, 40 ммоль) добавляли в раствор С1 (с предыдущей стадии: 205 мг, 0,311 ммоль) в метаноле (1 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1,5 часа, после чего опять добавляли раствор аммиака в метаноле (7,0 М; 5 мл, 40 ммоль), и перемешивание продолжали на протяжении ночи. Реакционную смесь затем обрабатывали третий раз таким же количеством аммиака в метаноле; после дополнительных 8 часов реакции, ее концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли и опять концентрировали последовательно с этилацетатом ( $2 \times 20$  мл) и со смесью из этилацетата и гептана (1:1,  $2 \times 20$  мл). Полученное в результате вещество растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали гидрохлоридной кислотой (1 М; 30 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением С12 в виде твердого вещества. Выход: 87 мг, 0,17 ммоль, 55%. ЖХ-МС  $m/z$  504,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,68 (д,  $J=7,9$  Гц, <1H, неполный обмен с растворителем), 4,44 (ддд,  $J=11,9$ , 7,9, 4,0 Гц, 1H), 4,37-4,26 (м, 2H), 4,01 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,3$ , 5,1 Гц, 1H), 3,94 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,2$  Гц, 1H), 3,39-3,24 (м, 2H, предполагается; в значительной степени затемнены пиком растворителя), 2,72-2,62 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,21-2,08 (м, 2H), 1,90-1,72 (м, 2H), 1,58 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=7,5$ , 5 Гц, 1H), 1,54 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,02 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,97 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,96 (с, 3H).

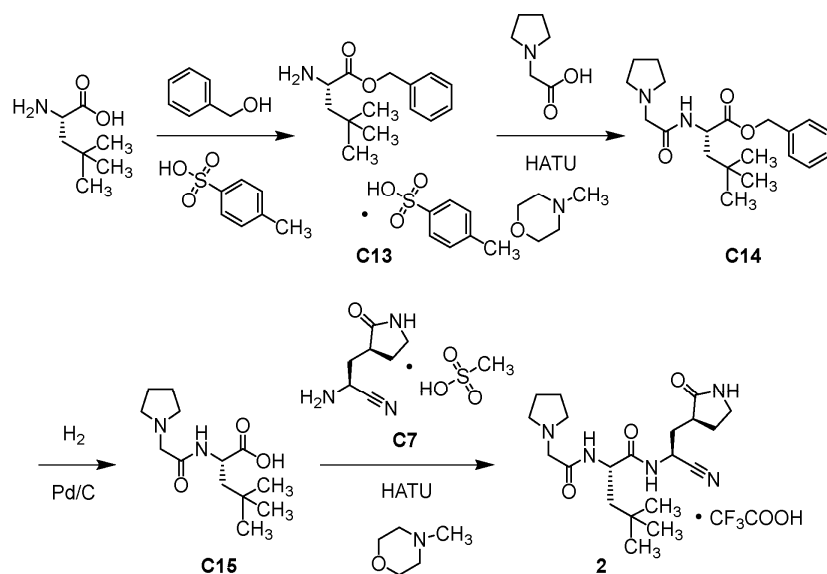
Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (1).

Внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфони)карбамата (реагент Бургесса; 88,4 мг, 0,371 ммоль) добавляли в раствор С12 (85,0 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (4,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 часа, опять добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфони)карбамата (реагент Бургесса; 20 мг, 84 мкмоль); через 30 минут, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали последовательно гидрохлоридной кислотой (1 М; 30 мл), насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (30 мл), и насыщенным водным раствором натрия хлорида (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток загружали в гептан и опять концентрировали перед тем, как чистили с использованием силикагелевой хроматографии (Градиент: от 0% до 5% метанол в этилацетате). (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (1) выделяли в виде твердого вещества. Выход: 35 мг, 72 мкмоль,

42%. ЖХ-МС  $m/z$  486,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  5,04 (дд,  $J=10,7, 5,4$  Гц, 1H), 4,28 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,03- 3,94 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 2H, предполагается; в значительной степени затемнены пиком растворителя), 2,72-2,62 (м, 1H), 2,37-2,26 (м, 2H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,93- 1,75 (м, 2H), 1,64 (ддд,  $J=7,6, 4,2, 2,1$  Гц, 1H), 1,41 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,02 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 1,00-0,95 (м, 6H).

Пример 2.

N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-N<sup>2</sup>-(пирролидин-1-илацетил)-L-лейцинамид, трифторацетатная соль (2)



Стадия 1. Синтез бензил 4-метил-L-лейцината, соль *p*-толуолсульфоновой кислоты (C13).

Суспензию 4-метил-L-лейцина (9,5 г, 65 ммоль), бензилового спирта (28,3 г, 262 ммоль), и *p*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (14,9 г, 78,3 ммоль) в толуоле (200 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником на протяжении ночи; насадку Дина-Старка применяли для азеотропного удаления полученной в результате воды. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме, после чего остаток разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и этилацетатом (100 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали на протяжении 1,5 часа и фильтровали; отфильтрованный корж промывали диэтиловым эфиром с получением C13 в виде белого твердого вещества. Выход: 24,9 г, 61,1 ммоль, 94%. ЖХ-МС  $m/z$  236,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (ш с, 3H), 7,47 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,44-7,36 (м, 5H), 7,11 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,23 (AB кватер,  $J_{AB}=12,3$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=13,7$  Гц, 2H), 4,02 (дд,  $J=7,3, 4,5$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,81 (дд,  $J=14,5, 7,3$  Гц, 1H), 1,57 (дд,  $J=14,5, 4,6$  Гц, 1H), 0,90 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез бензил 4-метил-N-(пирролидин-1-илацетил)-L-лейцината (C14).

При 0°C смесь из C13 (800 мг, 1,96 ммоль) и пирролидин-1-илуксусной кислоты (254 мг, 1,97 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) обрабатывали *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU; 746 мг, 1,96 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (0,496 мл, 4,51 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 2 часов, добавляли насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (30 мл) при 0°C; полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2  $\times$  60 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Очистку с использованием силикагелевой хроматографии осуществляли дважды (Градиент: от 0% до 20% этилацетата в гептане), с дальнейшим проведением второй хроматографической очистки, используя от 0% до 10% этилацетата в гептане), получая C14 в виде смолы (761 мг). Данный материал использовался непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  347,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,40-7,29 (м, 5H), 5,16 (AB кватер,  $J_{AB}=12,2$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=11,1$  Гц, 2H), 4,56 (дд,  $J=9,0, 3,1$  Гц, 1H), 3,76 (AB кватер,  $J_{AB}=15,6$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=13,6$  Гц, 2H), 3,17-3,06 (м, 4H), 2,03- 1,93 (м, 4H), 1,81 (дд,  $J=14,5, 3,1$  Гц, 1H), 1,60 (дд,  $J=14,5, 9,0$  Гц, 1H), 0,95 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез 4-метил-N-(пирролидин-1-илацетил)-L-лейцина (C15).

В раствор C14 (с предыдущей стадии; 760 мг,  $\leq 1,96$  ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на угле (76,0 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (50 фунт на кв. дюйм) на протяжении ночи, после чего ЖХ-МС анализ показал преобразование в C15: ЖХ-МС  $m/z$  257,4  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь фильтровали дважды через фильтр 0,15 мкм, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток дважды растворяли в смеси из этилацетата и гептана (1:1, 2  $\times$  20 мл), с дальнейшим концентрированием при пониженном давлении; это давало C15 в виде твердого вещества (646 мг). Порции данного материала использовали в следующих химических реакциях без дополни-

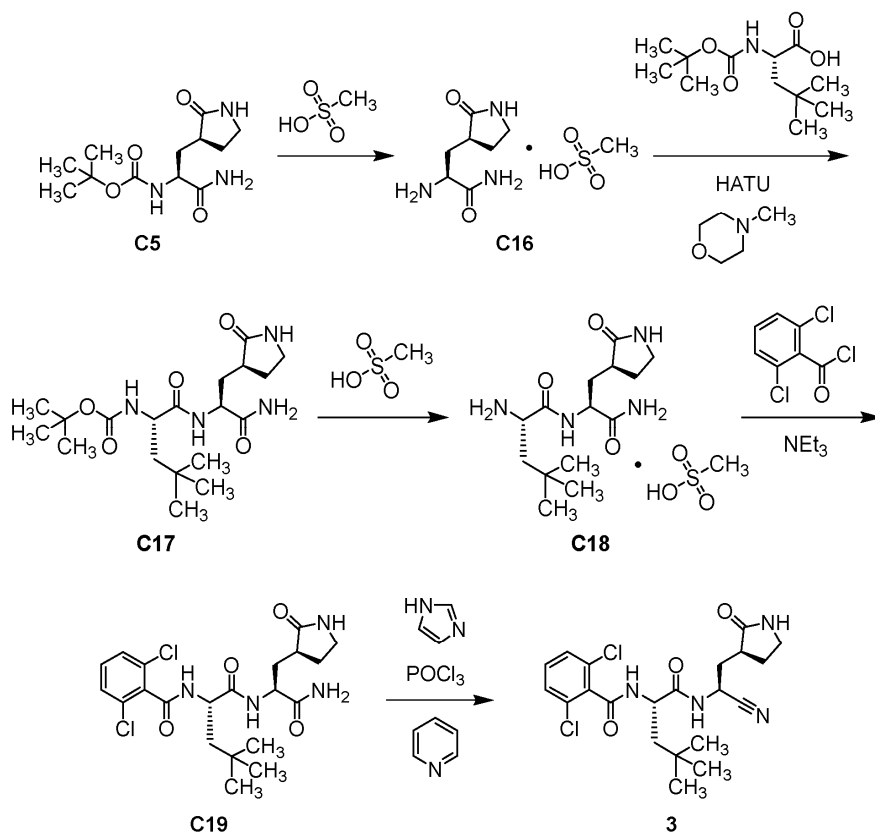
тельной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ((400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,31 (ддд,  $J=8,9, 8,6, 3,0$  Гц, 1H), 3,74 - 3,60 (м, 2H), 3,00 (ш с, 4H), 1,90-1,79 (м, 4H), 1,70 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=14,3, 3,0$  Гц, 1H), 1,56 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=14,3, 9,2$  Гц, 1H), 0,90 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез  $N$ -{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- $N^2$ -(пирролидин-1-илацетил)- $L$ -лейцинамида, трифторацетатной соли (2).

Смесь из C15 (с предыдущей стадии; 30 мг,  $\leq 91$  мкмоль) и C7 (со Стадии 7 примера 1; 35,3 мг,  $\leq 0,104$  ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (1 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и обрабатывали  $O$ -(7-азабензотриазол-1-ил)- $N,N,N',N'$ -тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU, 97%; 39,9 мг, 0,102 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (28,0 мкл, 0,255 ммоль) в дихлорметане (0,25 мл). После того, как реакцию смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  на протяжении приблизительно 1,5 часа, ее разбавляли насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и экстрагировали дихлорметаном (4×4 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Waters Sunfire C18,  $19 \times 100$  мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Градиент: от 5 до 25% В на протяжении 8,5 минут, затем от 25 до 95% ацетонитрил на протяжении 0,5 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; Скорость потока: 25 мл/минута), получая  $N$ -{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- $N^2$ -(пирролидин-1-илацетил)- $L$ -лейцинамид, трифторацетатную соль (2) в виде смолы. Выход: 8,1 мг, 16 мкмоль, 18% по 3 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  392,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Время удержания: 1,47 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis C18,  $4,6 \times 50$  мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.). Градиент: от 5% до 95% В на протяжении 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты. Скорость потока: 2 мл/минута).

Пример 3.

$N$ -{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- $N^2$ -(2,6-дихлорбензоил)-4-метил- $L$ -лейцинамид (3)



Стадия 1. Синтез 3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]- $L$ -аланинамида, метансульфонатной соли, (C16).

В раствор C5 (6,13 г,  $\leq 19$  ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (40 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (1,83 г, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 часа, после чего ее концентрировали в вакууме, повторно суспендировали в смеси из толуола и гептана, и концентрировали более одного раза, получая гигроскопическое стеклоподобное вещество (7,47 г). Часть данного материала (6,47 г) разбавляли и опять концентрировали последовательно с дальнейшим: смесь из дихлорметана и этанола (2:3,  $2 \times 50$  мл); этилацетата и этанола (2:3, 50 мл); этил-

ацетата, гептана и дихлорметана (4:4:1, 2 × 50 мл). Полученное в результате вещество растворяли в смеси из ацетонитрила и воды (1:1, 22 мл) и лиофилизировали на протяжении 2 дней, получая С16 в виде стеклоподобного вещества. Выход: 3,23 г, 12,1 ммоль, 73% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  172,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,03 (дд,  $J=9,1, 4,6$  Гц, 1H), 3,43- 3,35 (м, 2H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,49 -2,38 (м, 1H), 2,12-1,96 (м, 2H), 1,94-1,81 (м, 1H).

Стадия 2. Синтез N-(трет-бутоксикарбонил)-4-метил-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (С17).

При 0°C раствор С16 (1,34 г, 5,02 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-4-метил-L-лейцина (1,28 г, 5,22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7,0 мл) обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (НАТУ, 97%; 2,04 г, 5,20 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (1,43 мл, 13,0 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 2,25 часов, ее гасили при 0°C путем добавления гидрохлоридной кислоты (1 М; 30 мл) и затем разбавляли дихлорметаном (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (30 мл), и объединенные водные слои экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и суспендировали/концентрировали с гептаном (3 × 10 мл). Очистка остатка с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 20% метанола в этилацетате) давала С17 в виде твердого вещества. Выход: 1,42 г, 3,56 ммоль, 71%. ЖХ-МС  $m/z$  399,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  6,83 (д,  $J=7,4$  Гц, <1H, неполный обмен с растворителем), 4,43 (дд,  $J=11,2, 4,2$  Гц, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,38 - 3,24 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,52-2,41 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,13 (ддд,  $J=14,0, 11,2, 4,5$  Гц, 1H), 1,91-1,75 (м, 2H), 1,71 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=14,4, 3,2$  Гц, 1H), 1,51 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=14,4, 9,3$  Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 0,97 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез 4-метил-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида, метансульфонатной соли (С18).

Метансульфоновую кислоту (32,6 мкл, 0,502 ммоль) добавляли в раствор С17 (200 мг, 0,502 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 40 минут, после чего ее концентрировали в вакууме, растворяли в этилацетате и концентрировали больше одного раза, получая С18 в виде твердого вещества (238 мг). Большая часть данного материала использовалась на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  299,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,53 (дд,  $J=10,3, 5,0$  Гц, 1H), 3,91 (дд,  $J=7,6, 5,5$  Гц, 1H), 3,41-3,27 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,70 (с, 3H), 2,57-2,47 (м, 1H), 2,41 (дддд,  $J=12,0, 8,6, 7,0, 3,2$  Гц, 1H), 2,15 (ддд,  $J=14,0, 10,3, 5,0$  Гц, 1H), 2,01 (дд,  $J=14,4, 7,5$  Гц, 1H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,78 (ддд,  $J=14,1, 9,1, 5,0$  Гц, 1H), 1,59 (дд,  $J=14,3, 5,5$  Гц, 1H), 1,01 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез N-(2,6-дихлорбензоил)-4-метил-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (С19).

При 0°C суспензию С18 (с предыдущей стадии: 234 мг,  $\leq 0,49$  ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали триэтиламинном (170 мкл, 1,2 ммоль) с дальнейшим добавлением по каплям раствора 2,6-дихлорбензоилхлорида (130 мг, 0,621 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 часа, после чего ее разбавляли дихлорметаном (60 мл), затем промывали гидрохлоридной кислотой (1 М; 30 мл) с дальнейшим добавлением насыщенного водного раствора натрия бикарбоната (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и подвергали хроматографии на силикагеле (Градиент: от 0% до 30% метанола в этилацетате), получая С19. Выход: 120 мг, 0,255 ммоль, 52% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  471,4 (наблюдается картина дихлор-изотопа)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,45 (д,  $J=7,9$  Гц, <1H, неполный обмен с растворителем), 7,45-7,35 (м, 3H), 4,59 (дд,  $J=7,8, 4,5$  Гц, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 3,37-3,24 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,37 (дддд,  $J=12,5, 8,8, 6,6, 2,8$  Гц, 1H), 2,19 (ддд,  $J=13,9, 11,3, 4,5$  Гц, 1H), 1,91-1,72 (м, 3H), 1,66 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=14,4, 7,8$  Гц, 1H), 1,03 (с, 9H).

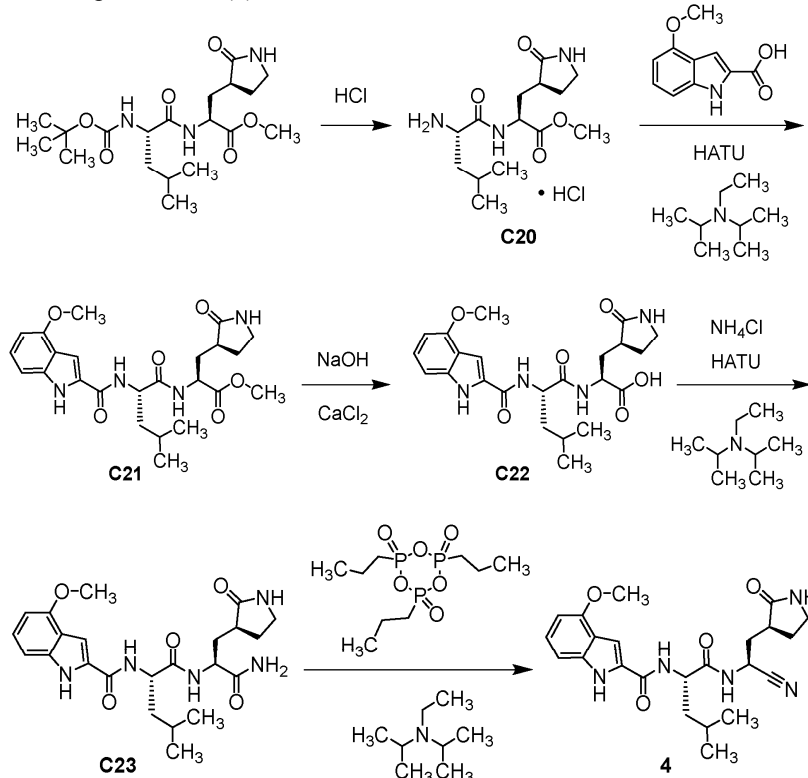
Стадия 5. Синтез N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-(2,6-дихлорбензоил)-4-метил-L-лейцинамида (3).

Раствор С19 (90 мг, 0,19 ммоль) и 1H-имидазола (33,8 мг, 0,496 ммоль) в пиридине (1 мл) охлаждали на бане ацетонитрил/сухой лед (-35°C). К полученному добавляли фосфора оксихлорид (0,100 мл, 1,07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при от -30 до -20°C. Через 30 минут пиридин (2 мл) добавляли для способствования перемешиванию; через 1 час, дихлорметан (2 мл) добавляли по той же причине. Через 2 часа реакции, фосфора оксихлорид (0,100 мл, 1,07 ммоль) опять добавляли, и перемешивание продолжали на протяжении 30 минут при -30°C, после чего реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали на протяжении дополнительных 40 минут. Затем обрабатывали гидрохлоридной кислотой (1 М; 30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и подвергали силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 15% метанола в этилацетате) с получением твердого вещества (67 мг). Данный

материал объединяли с продуктом (12 мг) из подобной реакции, которую осуществляли, используя C19 (30 мг, 64 мкмоль) и дважды загружали в этилацетат (2×3 мл) с дальнейшим концентрированием при пониженном давлении. Остаток перемешивали со смесью из этилацетата и гептана (1:3, 4 мл) при комнатной температуре на протяжении 40 минут и фильтровали; отфильтрованный корж промывали со смесью из этилацетата и гептана (1:3, 5×2 мл), с получением N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-N<sup>2</sup>-(2,6-дихлорбензоил)-4-метил-L-лейцинамида (3) в виде твердого вещества. Объединенный выход: 70 мг, 0,15 ммоль, 59%. ЖХ-МС m/z 453,3 (наблюдается картина дихлор-изотопа) [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,45-7,34 (м, 3H), 5,05 (дд, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=7,0, 5,7 Гц, 1H), 3,37-3,23 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,42-2,29 (м, 2H), 1,95-1,77 (м, 3H), 1,67 (дд, компонент АВХ-системы, J=14,4, 7,0 Гц, 1H), 1,04 (с, 9H).

Пример 4.

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (4)



Стадия 1. Синтез метил L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината, гидрохлоридной соли (C20).

Раствор метил N-(трет-бутоксикарбонил)-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината (смотрите Prior, A.M., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6317-6320; 2,0 г, 5,0 ммоль) в смеси из метанола (2 мл) и раствора хлороводорода в этилацетате (4 М; 20 мл) перемешивали при 25°C на протяжении 1 часа. Концентрирование в вакууме давало C20 в виде белого твердого вещества (1,92 г, предполагается количественный выход). <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), характеристические пики: δ 9,09-8,98 (м, 1H), 8,39 (ш с, 3H), 7,69 (с, 1H), 4,44-4,31 (м, 1H), 3,22-3,07 (м, 2H), 2,5-2,38 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,24-2,11 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,78-1,48 (м, 5H), 0,92 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез метил N-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината (C21).

O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 494 мг, 1,30 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (388 мг, 3,00 ммоль) добавляли при 0°C в раствор C20 (из эксперимента меньшего масштаба подобного Стадии 1; 336 мг, ≤0,840 ммоль) и 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (159 мг, 0,832 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл). Раствор перемешивали при 0°C на протяжении 1,5 часа, после чего выливали на воду/лед (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 10:1 дихлорметан/метанол) давала C21 в виде желтого масла. Выход: 380 мг, 0,804 ммоль, 97%. ЖХ-МС m/z 473,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,59-11,53 (м, 1H), 8,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,09 (дд, J=8, 8 Гц, 1H), 7,00 (д, компонент АВ-

квартета, J=8,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,56-4,47 (м, 1H), 4,40-4,31 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,18-3,05 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 2H), 1,78-1,49 (м, 5H), 0,93 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез N-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланина (C22).

В перемешиваемую смесь кальция хлорида (0,887 г, 7,99 ммоль) и натрия гидроксида (0,168 г, 4,20 ммоль) в 2-пропанол (7 мл) и воде (3 мл) добавляли C21 (1,8 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C на протяжении 6 часов, после чего ее концентрировали в вакууме, разбавляли водой (4 мл), регулировали до pH 4 путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты, и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Элюент: 10:1:0,1 дихлорметан/метанол/уксусная кислота) дала C22 в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,76 г, 3,84 ммоль, 100%. ЖХ-МС m/z 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d), характеристические пики: δ 6,51-6,43 (м, 1H), 4,80-4,66 (м, 1H), 4,60-4,45 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,36-3,18 (м, 2H), 2,59-2,44 (м, 1H).

Альтернативная стадия 3. Синтез N-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланина (C22).

Раствор C21 (20 мг, 42 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,4 мл) обрабатывали водным раствором, содержащим лития гидроксид (14,2 мг, 0,593 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2,5 часов, ее разбавляли этилацетатом и промывали 10% водным раствором калия бисульфата. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая C22 в виде белого твердого вещества. Выход: 20 мг, количественный. ЖХ-МС m/z 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,27 (с, 1H), 7,14 (дд, компонент АВХ-системы, J=8, 8 Гц, 1H), 7,02 (д, компонент АВ-квартета, J=8,3 Гц, 1H), 6,50 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=11,7, 3,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,30 -3,18 (м, 2H), 2,65-2,52 (м, 1H), 2,38-2,26 (м, 1H), 2,21 (дд, J=14,0, 11,7, 4,1 Гц, 1H), 1,90-1,70 (м, 5H), 1,02 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез N-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (C23).

При 0°C в раствор C22 (1,76 г, 3,84 ммоль) и аммония хлорида (0,246 г, 4,60 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (НАТУ; 1,90 г, 5,00 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,49 г, 11,5 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 1,5 часа, N,N-диизопропилэтиламин (2,3 г, 18 ммоль) использовался для регулирования pH до 8. Реакционную смесь перемешивали на протяжении дополнительных 30 минут, после чего выливали в смесь из гидрохлоридной кислоты (1 М; 20 мл, 20 ммоль) и льда. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл); объединенные органические слои промывали последовательно гидрохлоридной кислотой (1 М; 10 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (Элюент: 10:1 дихлорметан/метанол), получая C23 в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,09 г, 2,38 ммоль, 62%. ЖХ-МС m/z 458,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,62-11,55 (м, 1H), 8,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (ш с, 1H), 7,38 - 7,26 (м, 2H), 7,10 (дд, компонент АВХ-системы, J=8, 8 Гц, 1H), 7,06 (ш с, 1H), 7,00 (д, компонент АВ-квартета, J=8,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,54 - 4,41 (м, 1H), 4,34-4,22 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,17-3,01 (м, 2H), 2,31-1,95 (м, 3H), 1,76-1,45 (м, 5H), 0,92 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,88(д, J=6,3 Гц, 3H).

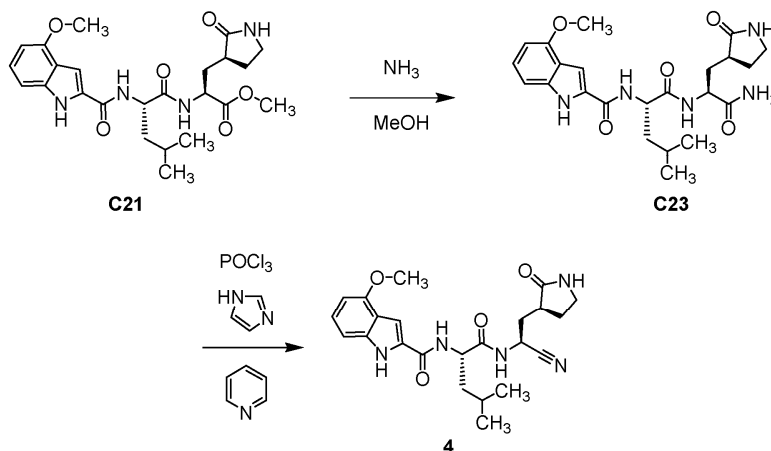
Стадия 5. Синтез N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (4).

При 0°C в смесь C23 (500 мг, 1,09 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (565 мг, 4,37 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (50% раствор по массе в этилацетате; 2,78 г, 4,37 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при 50°C на протяжении 3 часов, ее концентрировали в вакууме, разбавляли водой (5 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме; силикагелевая хроматография (Элюент: 10:1 дихлорметан/метанол) с последующей очисткой с использованием ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: YMC-Actus Triart C18, 50 × 250 мм, 7 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: от 18 до 58% В; Скорость потока: 25 мл/минута) дала N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (4) в виде желтого твердого вещества. Выход: 130 мг, 0,296 ммоль, 27%. ЖХ-МС m/z 440,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (ш с, 1H), 8,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,71 (ш с, 1H), 7,38 - 7,35 (м, 1H), 7,09 (дд, компонент АВХ-системы, J=8, 8 Гц, 1H), 7,00 (д, компонент АВ-квартета, J=8,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,49-4,40 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,19-3,05 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 1H),

2,20-2,06 (м, 2H), 1,85-1,62 (м, 4H), 1,58 - 1,47 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Альтернативный синтез примера 4.

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (4)



Стадия 1. Синтез N-[(4-метокси-1H-индол-2-ил)карбонил]-1-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (C23).

Раствор аммиака в метаноле (7,0 М; 21 мл, 150 ммоль) добавляли в раствор C21 (500 мг, 1,06 ммоль) в метаноле (2,0 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 6 часов, опять добавляли раствор аммиака в метаноле (7,0 М; 7,0 мл, 49 ммоль), и перемешивание продолжали на протяжении ночи. Снова добавляли раствор аммиака в метаноле (7,0 М; 7,0 мл, 49 ммоль), и перемешивание продолжали на протяжении 24 часов, после чего осуществляли конечную обработку раствором аммиака в метаноле (7,0 М; 7,0 мл, 49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении более одного дня, в этот момент ее концентрировали в вакууме. Остаток объединяли с продуктом аналогичной реакции (350 мг з 512 мг выделенных), которую осуществляли, используя C21 (500 мг, 1,06 ммоль), и смесь повторно растворяли в этилацетате (5×10 мл) и концентрировали при пониженном давлении, получая C23 (835 мг). Данный материал использовался непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС m/z 458,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,29 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, компонент АВХ-системы, J=8, 8 Гц, 1H), 7,03 (ш д, компонент АВ-квартета, J=8,3 Гц, 1H), 6,51 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=9,7, 5,0 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=11,3, 4,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,34 -3,19 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,57-2,47 (м, 1H), 2,31 (ддд, J=12,6, 8,5, 6,8, 2,8 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J=14,0, 11,4, 4,6 Гц, 1H), 1,88 - 1,67 (м, 5H), 1,02 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (4).

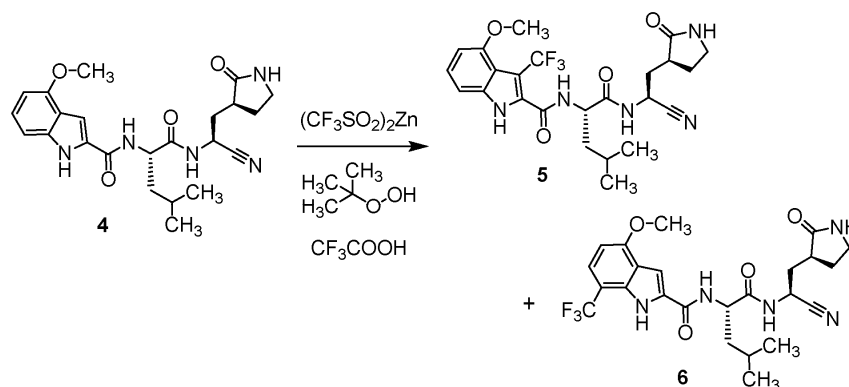
Раствор C23 (с предыдущей стадии; 835 мг, ≤1,78 ммоль) и 1H-имидазола (323 мг, 4,74 ммоль) в смеси из пиридина (4 мл) и дихлорметана (4 мл) охлаждали до -35°C, используя баню ацетонитрил/сухой лед, после чего на протяжении 5 минут по каплям добавляли фосфора оксихлорид (0,956 мл, 10,2 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре от -30 до -20°C на протяжении приблизительно 1,5 часов, затем обрабатывали гидрохлоридной кислотой (1 М; 50 мл) и перемешивали на протяжении 1 часа. После экстрагирования дихлорметаном (3 × 60 мл), полученные в результате органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток объединяли с очищенным 4 из другой партии (75 мг, 0,17 ммоль) и подвергали силикагелевой хроматографии (градиент: от 0% до 5% метанола в этилацетате) с получением 4 в виде твердого вещества (800 мг). Данный материал объединяли с продуктом (80 мг) из подобной реакции, которую осуществляли, используя C23 (161 мг, 0,352 ммоль); полученное в результате вещество перемешивали в диэтиловом эфире (25 мл) на протяжении 3 дней, после чего его фильтровали. Отфильтрованный корж промывали смесью из диэтилового эфира и гептана (1:1,4×2 мл), получая N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (4) в виде твердого вещества. Объединенный выход: 519 мг, 1,18 ммоль, приблизительно 50% по 2 стадиям. ЖХ-МС m/z 440,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, компонент АВХ-системы, J=8, 8 Гц, 1H), 7,00 (д, компонент АВ-квартета, J=8,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,03- 4,92 (м, 1H), 4,51-4,39 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,19-3,05 (м, 2H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 2H), 1,80 (ддд, J=13,2, 9,3, 6,7 Гц, 1H), 1,75-1,63 (м, 3H), 1,58 - 1,47 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,89(д, J=6,2 Гц, 3H).

Примеры 5 и 6.

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-



4-метокси-3-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (5) и N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (6)



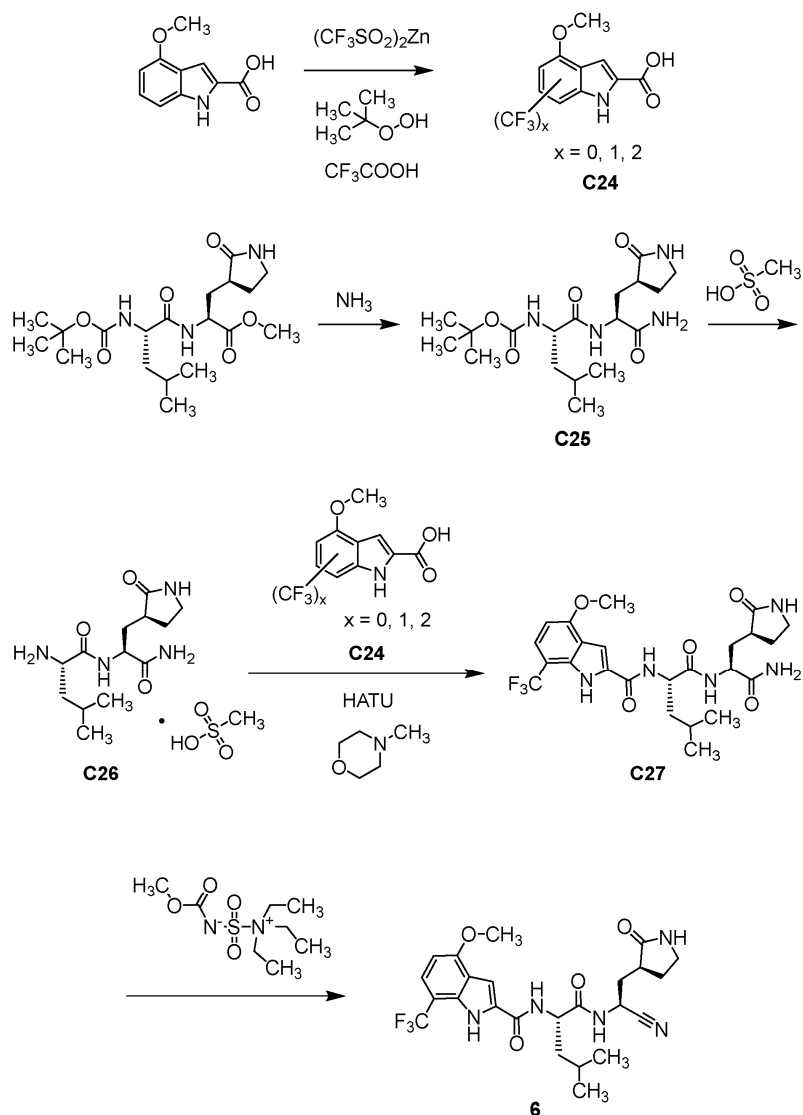
В емкость для сброса давления, содержащую цинка(II) трифторметансульфинат (98%, 2,44 мг, 7,21 мкмоль) последовательно добавляли раствор 4 (0,79 мг, 1,8 мкмоль) в диметилсульфоксиде (60 мкл), трифторуксусную кислоту (0,56 мкл, 7,3 мкмоль), и трет-бутилгидропероксид (70% в воде; 1,25 мкл, 9,03 мкмоль). Емкость накрывали крышкой и нагревали до 50°C на протяжении ночи, после чего реакционную смесь охлаждали и разбавляли ацетонитрилом и 1% раствором муравьиной кислоты в воде, до объема приблизительно 2-3 мл. Конечный состав растворителя был таким, что полученная в результате смесь стала прозрачной, как правило, приблизительно от 20% до 30% ацетонитрила. Всю смесь подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 10 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: 0,5% уксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 9:1 ацетонитрил/метанол; градиент: 15% В на протяжении 5 минут, затем от 15 до 70% В линейный градиент на протяжении 84 минут, затем от 70% до 95% В свыше 1 минуты, затем 95% В на протяжении 9 минут; скорость потока: 2 мл/мин.). Элюат пропускали через детектор UV/VIS и затем разделяли в соотношении приблизительно 15:1 между коллектором фракций и ионной ловушкой масс-спектрометра. Фракции собирали каждые 20 секунд, и те, которые потенциально содержат продукты, вызывающие интерес, оценивали с использованием УВЭЖХ-УФ-МСВРЗ перед объединением. Два продукта элюировали на приблизительно 71 и 75 минутах. Первый продукт элюирования представлял собой 5 {N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид}, и второй продукт элюирования представлял собой 6 {N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид}.

5-Выход: 0,101 мг, 0,199 мкмоль, 11%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  508,2171  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{24}H_{29}F_3N_5O_4$ , 508,2172.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,22 (ш с, 1H), 9,01 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,96 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,21 (дд,  $J=8, 8$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,69 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,03- 4,95 (м, 1H), 4,49-4,40 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,22-3,08 (м, 2H), 2,43- 2,34 (м, 1H), 2,23- 2,10 (м, 2H), 1,82 (ддд,  $J=13,7, 9,3, 6,8$  Гц, 1H), 1,78 - 1,66 (м, 2H), 1,62 (ддд,  $J=14,6, 9,7, 5,2$  Гц, 1H), 1,49 (ддд,  $J=13,8, 8,8, 5,5$  Гц, 1H), 0,97-0,88 (м, 6H). Время удержания: 8,43 минут (аналитические условия. Колонка: Phenomenex Kinetex ХВ-C18, 2,1×100 мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В на протяжении 0,5 минут, затем от 5 до 70% В свыше 10,5 минут, затем от 70 до 95% В свыше 2 минут; скорость потока: 0,4 мл/мин.).

6-Выход: 14,7 мкг, 0,029 мкмоль, 1,6%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  508,2178  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{24}H_{29}F_3N_5O_4$ , 508,2172.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,47 (ш с, 1H), 9,00 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,79 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,72 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 4,56-4,48 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,18-3,05 (м, 2H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 2H), 1,86- 1,77 (м, 1H), 1,75-1,64 (м, 3H), 1,61-1,52 (м, 1H), 0,95 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,90 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H). Время удержания: 8,92 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 5).

Альтернативный синтез примера 6.

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (6)



Стадия 1. Синтез трифторметилированной 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (C24).

Смесь из 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,523 ммоль) и цинка(II) трифторметансульфината (120 мг, 0,362 ммоль) обрабатывали диметилсульфоксидом (1,5 мл) с дальнейшим добавлением трифторуксусной кислоты (56 мкл, 0,727 ммоль). После того, как реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли трет-бутилгидропероксид (70% в воде; 143 мкл, 1,03 ммоль), и перемешивание продолжали при 0°C на протяжении 20 минут, затем при комнатной температуре на протяжении 25 минут. Реакционную смесь затем нагревали при 52°C на протяжении 2 часов, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и по каплям обрабатывали водным раствором натрия бикарбоната до тех пор, пока не прекращалось выделение пузырей. После того, как полученную в результате смесь распределяли между водным раствором натрия бикарбоната и этилацетатом, водный слой экстрагировали один раз этилацетатом и органические слои отбрасывали. Водный слой затем подкисляли до pH 7 1 М гидрохлоридной кислотой; добавляли этилацетат, и смесь перемешивали, при этом pH регулировали до 1 путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты. После того, как двухфазную смесь перемешивали на протяжении 10 минут, органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над магния сульфатом, фильтровали, и концентрировали в вакууме. По анализу ЖХ-МС, остаток (115 мг) содержал смесь из исходного вещества и моно-трифторметилированные продукты, а также небольшое количество ди-трифторметилированного вещества. Основная масса данной смеси использовалась на Стадии 4. Выход: 115 мг, <0,4 ммоль. ЖХ-МС  $m/z$  189,8, 257,8, 325,8 (меньше) [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>), характеристические пики от трех основных компонентов:  $\delta$  7,07 (ш д, J=8,4 Гц), 7,02 (ш д, J=8,4 Гц), 6,81 (д, J=7,8 Гц), 6,66 (д, J=7,8 Гц), 6,51 (д, J=7,7 Гц), 4,06 (с, -OMe), 3,93 (с, -OMe), 3,92 (с, -OMe).

Стадия 2. Синтез N-(трет-бутоксикарбонил)-L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (C25).

При 0°C в раствор метил N-(трет-бутоксикарбонил)-1-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината (смотрите Prior, A.M., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6317-6320; 1,5 г, 3,8 ммоль) в

метаноле (5 мл) добавляли раствор аммиака в метаноле (7 М; 43 мл, 300 ммоль). После того, как реакционную емкость накрывали крышкой, реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Снова добавляли раствор аммиака в метаноле (7 М; 10,7 мл, 74,9 ммоль), и реакции давали продолжаться при комнатной температуре на протяжении 3 дней, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток дважды загружали в диэтиловом эфире (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении, получая С25 в виде белого твердого вещества. Выход: 1,46 г, 3,80 ммоль, количественный. ЖХ-МС  $m/z$  385,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,29-8,17 (м, 1H), 7,23 (ш с, 1H), 5,64 (ш с, 1H), 5,32 (ш с, 1H), 5,02 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,50-4,38 (м, 1H), 4,05 (дд,  $J=10,3, 6,3, 4,5$  Гц, 1H), 3,44 - 3,32 (м, 2H), 2,51-2,35 (м, 2H), 2,16-1,98 (м, 2H), 1,97-1,83 (м, 1H), 1,76-1,6 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком воды), 1,49-1,39 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 0,94 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,94 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез L-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида, метансульфонатной соли (С26).

Раствор метансульфоновой кислоты (0,861 мл, 13,3 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (5 мл) медленно добавляли в раствор С25 (5,1 г, 13 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (43 мл). Через 30 минут, ЖХ-МС анализ показал преобразование в С26: ЖХ-МС  $m/z$  285,3  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем загружали в следующую смесь растворителей и опять концентрировали: смесь из ацетонитрила и этилацетата (1:1, 2  $\times$  20 мл), затем смесь из этилацетата и гептана, (1:1, 2  $\times$  20 мл). Полученное в результате твердое вещество азеотропно дистиллировали дважды со смесью из ацетонитрила и этилацетата, затем дважды со смесью из этилацетата и гептана, получая С26 в виде белого твердого вещества (6,05 г), в котором сохранились растворители по  $^1H$  ЯМР-анализу. Выход: предполагается количественный выход.  $^1H$  ЯМР ((600 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,50 (дд,  $J=10,7, 4,9$  Гц, 1H), 3,91 (дд,  $J=8,6, 5,5$  Гц, 1H), 3,39 -3,28 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,70 (с, 3H), 2,53-2,46 (м, 1H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,14 (ддд,  $J=14,0, 10,7, 5,0$  Гц, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 3H), 1,70-1,64 (м, 1H), 1,02 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 1,01 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез N-[[4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-ил]карбонил]-1-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (С27).

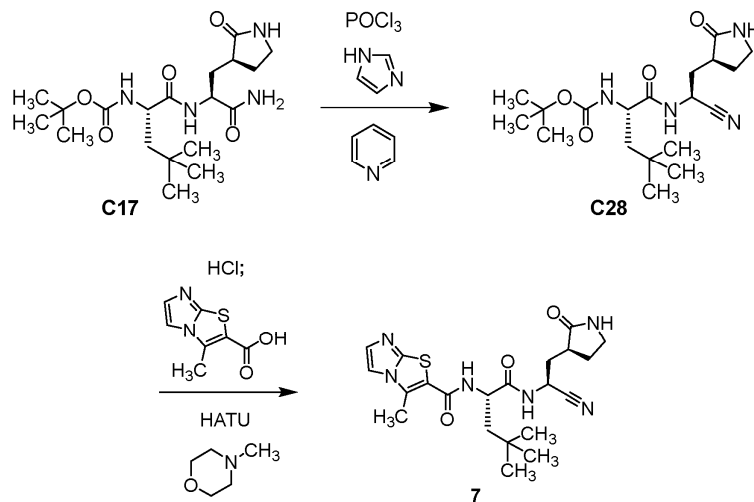
Раствор С24 (со Стадии 1; 101 мг, <0,35 ммоль) и С26 (с предыдущей стадии; 204 мг,  $\leq 0,438$  ммоль) в ацетонитриле (1,7 мл) и N,N-диметилформамиде (1 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (НАТУ; 163 мг, 0,429 ммоль) с дальнейшим добавлением 4-метилморфолина (0,129 мл, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 40 минут, после чего медленно добавляли 1:1 смесь водного раствора натрия бикарбоната и льда, до тех пор, пока не образовывался мутный осадок. Затем добавляли этилацетат, и двухфазную смесь перемешивали на протяжении 5 минут. Водный слой экстрагировали один раз этилацетатом, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над магния сульфатом, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Очистку с использованием силикагелевой хроматографии осуществляли дважды (Градиент #1: от 0% до 10% метанола в дихлорметане; Градиент #2: от 5% до 10% метанола в дихлорметане), получая С27. Региохимия данного материала была подтверждена экспериментами 2D ЯМР. Выход: 19 мг, 36 мкмоль, приблизительно 10%. ЖХ-МС  $m/z$  526,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,53 (ш д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,68 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,60 (дд,  $J=9,5, 5,1$  Гц, 1H), 4,45 (дд,  $J=11,4, 4,2$  Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,3- 3,21 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,60-2,49 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,15 (ддд,  $J=14,1, 11,5, 4,6$  Гц, 1H), 1,89-1,68 (м, 5H), 1,03 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,99 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (6).

Внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонила)карбамата (реагент Бургесса; 17,2 мг, 72,2 мкмоль) добавляли в раствор С27 (19 мг, 36 мкмоль) в смеси из дихлорметана (0,5 мл) и ацетонитрила (0,2 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 часа, ее разбавляли этилацетатом и промывали 1:1 смесью водного раствора натрия бикарбоната и льда. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, и пропускали через картридж для твердофазной экстракции, запактованный магния сульфатом. Концентрирование фильтрата в вакууме давало остаток, который чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters Sunfire C18, 19  $\times$  100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Градиент: от 25 до 65% В на протяжении 8,5 минут, затем от 65 до 95% В свыше 0,5 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; Скорость потока: 25 мл/минута), получая N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (6). Выход: 4,3 мг, 8,5 мкмоль, 24%. ЖХ-МС  $m/z$  508,6  $[M+H]^+$ . Время удержания: 2,83 минуты (колонка: Waters Atlantis C18, 4,6 $\times$ 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); градиент: от 5 до 95% В свыше 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; скорость потока: 2 мл/минута).

## Пример 7.

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксамид (7)



Стадия 1. Синтез N<sup>2</sup>-(трет-бутоксикарбонил)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-L-лейцинамида (C28).

Раствор C17 (560 мг, 1,41 ммоль) и 1H-имидазола (249 мг, 3,65 ммоль) в смеси из пиридина (3 мл) и дихлорметана (3 мл) охлаждали до -35°C, используя баню ацетонитрил/сухой лед. Фосфора оксихлорид (0,74 мл, 7,94 ммоль) добавляли по каплям, свыше 4 минут, с дальнейшим добавлением дополнительного дихлорметана (2 мл), и перемешивание продолжали при от -30°C до -20°C. Через 1 час, реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (2 мл). Через приблизительно 1,5 часа, добавляли гидрохлоридную кислоту (1 M; 30 мл); полученную в результате смесь перемешивали на протяжении 30 минут, и затем экстрагировали дихлорметаном (2 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая C28 в виде твердого вещества. Выход: 492 мг, 1,29 ммоль, 91%. ЖХ-МС m/z 381,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 5,03 (дд, J=10,4, 5,7 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=8,7, 4,2 Гц, 1H), 3,39-3,25 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,64 - 2,52 (м, 1H), 2,40-2,27 (м, 2H), 1,97-1,78 (м, 2H), 1,70 (дд, компонент АВХ-системы, J=14,3, 4,1 Гц, 1H), 1,54 (дд, компонент АВХ-системы, J=14,3, 8,7 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,00 (с, 9H).

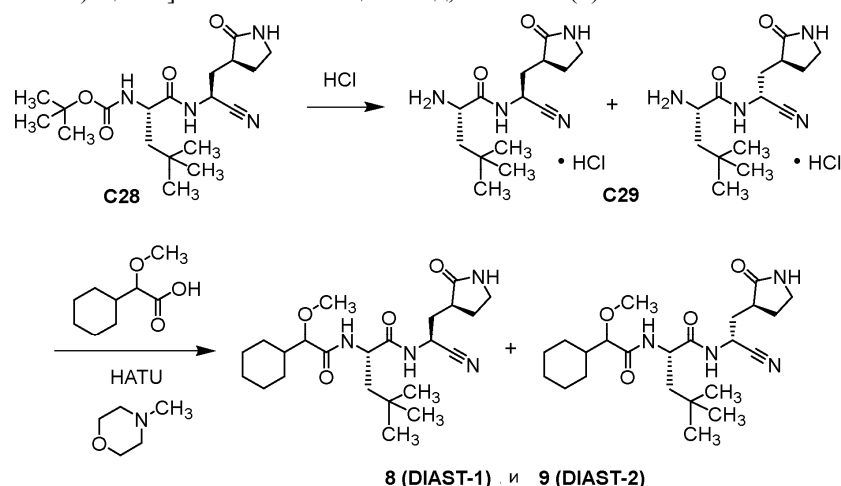
Стадия 2. Синтез N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксамид (7).

Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4,0 M; 0,3 мл, 1,2 ммоль) добавляли в раствор C28 (100 мг, 0,263 ммоль) в смеси из ацетонитрила (1,5 мл) и метанола (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 30 минут, после чего ее обрабатывали 4-метилморфолином (0,144 мл, 1,31 ммоль). После того, как растворители в вакууме удаляли, остаток дважды повторно суспандировали в смеси из дихлорметана и гептана (1:1, 2 × 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с 3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоновой кислотой (47,9 мг, 0,263 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,3 мл), охлаждали до 0°C, и обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU; 99,9 мг, 0,263 ммоль) с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (72 мкл, 0,655 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл). После того, как реакцию смесь перемешивали при 0°C на протяжении приблизительно 2 часов, ее обрабатывали при 0°C гидрохлоридной кислотой (1 M; 30 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 60 мл). Водный слой затем подщелачивали до pH 9 путем добавления насыщенного водного раствора натрия бикарбоната, после чего его экстрагировали дихлорметаном (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. <sup>1</sup>H ЯМР-анализ данного материала показал присутствие меньшего эпимера, вероятно, возникшего в результате частичной рацемизации в центре, несущем нитрил. Основной продукт выделяли, используя силикагелевую хроматографию (градиент: от 0 до 20% метанола в этилацетате), получая N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-карбоксамид (7) в виде твердого вещества. Выход: 56 мг, 0,13 ммоль, 49%. ЖХ-МС m/z 445,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,04 (дд, J=10,3, 5,9 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=7,8, 5,0 Гц, 1H), 3,36-3,24 (м, 2H; предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,70 (с, 3H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,38 - 2,27 (м, 2H), 1,93 (ддд, J=14,0, 9,4, 6,0 Гц, 1H), 1,88 - 1,78 (м, 3H), 1,03 (с, 9H).

Примеры 8 и 9.

N-{1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-

лейцинамид, DIAST-1 (8) и N-{1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамид, DIAST-2 (9)



Стадия 1. Синтез N-{1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-1-лейцинамида (C29).

В раствор C28 (114 мг, 0,300 ммоль) в смеси из ацетонитрила (1 мл) и метанола (1 мл) добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 0,4 мл, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 30 минут, после чего добавляли 4-метилморфолин (0,165 мл, 1,50 ммоль), что доводило pH до 7-8. После того, как растворители удаляли в вакууме, остаток дважды загружали в смесь из этилацетата и гептана (1:1, 2 × 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением C29 в виде твердого вещества (269 мг); по <sup>1</sup>H ЯМР-анализу, состоящая из смеси из эпимеров, как предусматривается, находится в центре, несущем нитрил, в соотношении от 2-3 до 1. Часть данного материала использовалась на следующей стадии. ЖХ-МС m/z 281,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>), характеристические пики: δ [5,11 (дд, J=8,8, 7,3 Гц, основной) и 5,01 (дд, J=6,5, 6,5 Гц, меньший), в целом 1H], [2,75-2,65 (м, меньший) и 2,64-2,54 (м, основной), в целом 1H], 2,48-2,38 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 1H), 2,06-1,83 (м, 3H), 1,64 (дд, J=14,1, 4,8 Гц, 1H), [1,04 (с, основной), 1,01 (с, меньший), в целом 9H].

Стадия 2. Синтез N-{1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамида, DIAST-1 (8) и N-{1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамида, DIAST-2 (9).

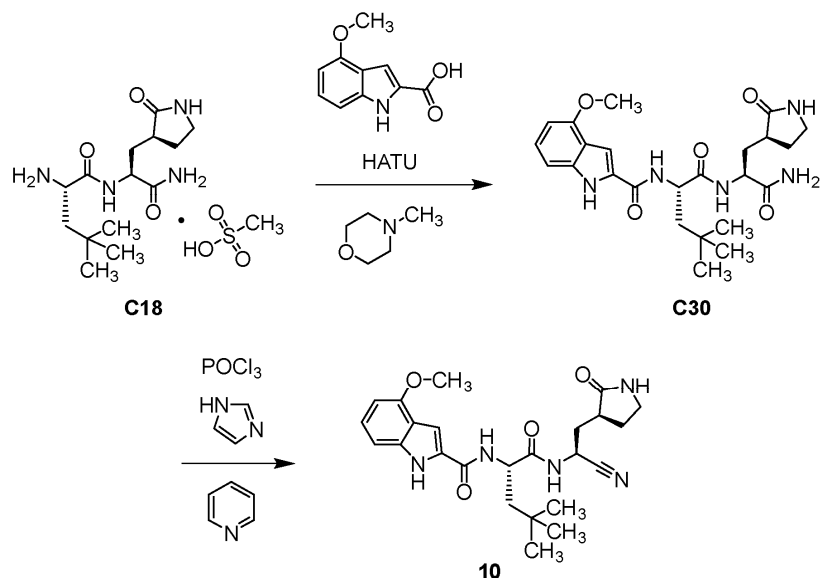
При 0°C в раствор C29 (с предыдущей стадии; 83,4 мг, ≤93 мкмоль) и циклогексил(метокси)уксусной кислоты (17,2 мг, 99,9 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 38,0 мг, 0,100 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (30,8 мкл, 0,280 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении приблизительно 2 часов, ее разбавляли насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (3 мл) при 0°C, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 4 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме; по анализу ЖХ-МС, остаток состоял из двух компонентов, как предполагается, отвечающим двум эпимерам в центре, несущем нитрил. Данные диастереомеры разделяли, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Waters XBridge C18, 19 × 100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода; Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: от 5% до 95% В на протяжении 8,54 минут, затем 95% В на протяжении 1,46 минут; Скорость потока: 25 мл/минута). Первый диастереомер элюирования был обозначен как 8 (N-{1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамид, DIAST-1), и второй диастереомер элюирования - как 9 (N-{1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамид, DIAST-2).

8 - Выход: 12,8 мг, 29,4 мкмоль, 32% по 2 стадиям. ЖХ-МС m/z 435,6 [M+H]<sup>+</sup>. Время удержания: 2,63 минуты (аналитические условия: колонка: Waters Atlantis C18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.), градиент: от 5 до 95% В свыше 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты. Скорость потока: 2 мл/минута).

9-Выход: 10 мг, 23,0 мкмоль, 25% по 2 стадиям. ЖХ-МС m/z 435,6 [M+H]<sup>+</sup>. Время удержания: 2,72 минуты (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 8)

Пример 10.

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (10)



Стадия 1. Синтез N-[(4-метокси-1H-индол-2-ил)карбонил]-4-метил-1-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (C30).

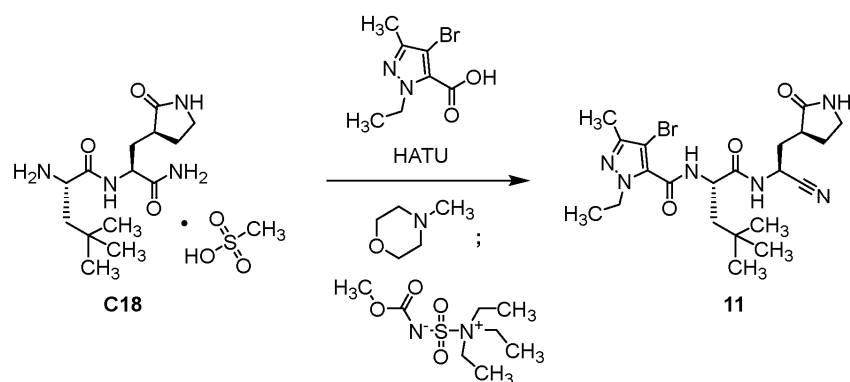
При 0°C в раствор C18 (200 мг, ≤0,46 ммоль) и 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (88,2 мг, 0,460 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 175 мг, 0,460 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (0,127 мл, 1,16 ммоль) в ацетонитриле (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 2,5 часов, после чего ее разбавляли насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (30 мл) при 0°C, затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой промывали гидрохлоридной кислотой (1 M; 30 мл), и водные слои экстрагировали дихлорметаном (60 мл). После того, как объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме, остаток чистили с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 30% метанола в этилацетате) с получением C30 в виде твердого вещества. Выход: 148 мг, 0,314 ммоль, 68% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  472,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,25 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,15 (дд,  $J=8, 8$  Гц, 1H), 7,03 (ш д, компонент АВ-квартета,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,65 (дд,  $J=9,2, 3,4$  Гц, 1H), 4,44 (дд,  $J=11,2, 4,2$  Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,29-3,15 (м, 2H), 2,54-2,44 (м, 1H), 2,29 (ддд,  $J=12,6, 8,6, 7,0, 2,7$  Гц, 1H), 2,14 (ддд,  $J=14,0, 11,2, 4,6$  Гц, 1H), 1,89 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=14,5, 3,4$  Гц, 1H), 1,85-1,74 (м, 3H), 1,02 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (10).

Раствор C30 (143 мг, 0,303 ммоль) и 1H-имидазола (53,7 мг, 0,789 ммоль) в смеси из пиридина (1 мл) и дихлорметана (1 мл) охлаждали на бане ацетонитрил/сухой лед (-35°C). Фосфора оксихлорид (0,159 мл, 1,71 ммоль) добавляли по каплям свыше 5 минут, и реакционную смесь перемешивали при от -30 до -20°C на протяжении 2 часов, после чего ее обрабатывали гидрохлоридной кислотой (1 M; 30 мл), перемешивали на протяжении 20 минут, и экстрагировали дихлорметаном (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0 до 10% метанола в этилацетате) дала N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (10) в виде твердого вещества. Выход: 68 мг, 0,15 ммоль, 50%. ЖХ-МС  $m/z$  454,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,24 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,14 (дд,  $J=8, 8$  Гц, 1H), 7,02 (ш д, компонент АВ-квартета,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 5,03 (дд,  $J=10,1, 6,0$  Гц, 1H), 4,64 (дд,  $J=8,6, 4,3$  Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,30-3,17 (м, 2H), 2,63-2,52 (м, 1H), 2,37-2,21 (м, 2H), 1,95-1,74 (м, 4H), 1,03 (с, 9H).

Пример 11.

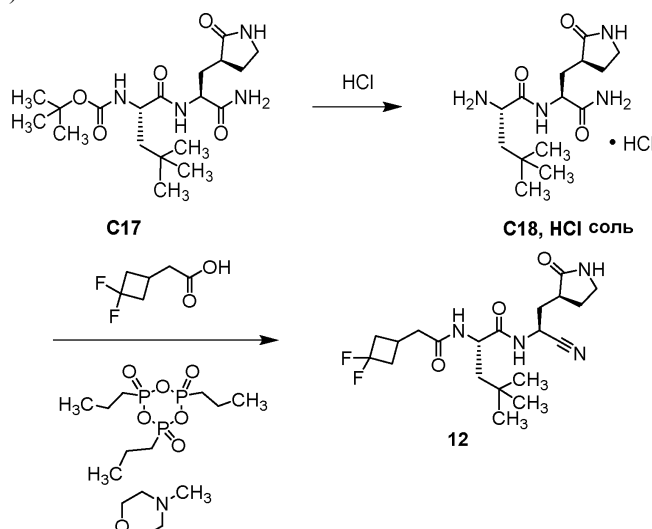
$N^2$ -[(4-Бром-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метил-L-лейцинамид (11)



При 0°C в суспензию C18 (43,4 мг, ≤0,10 ммоль) и 4-бром-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (23,3 мг, 0,100 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 38,0 мг, 0,100 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (30 мкл, 0,27 ммоль) в ацетонитриле (0,2 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении приблизительно 80 минут, добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 71,5 мг, 0,300 ммоль), и перемешивание продолжали. Через приблизительно 2,75 часа, снова добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 71,5 мг, 0,300 ммоль), и реакции давали проходить на протяжении 1,5 часа, после чего ее обрабатывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (3 мл) при 0°C, и экстрагировали дихлорметаном (2×8 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме, затем растворяли в ацетонитриле (4 мл) и концентрировали снова, используя испаритель Genevac с получением сырого продукта (138 мг). Часть данного материала (80 мг) чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters Sunfire C18, 19×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); градиент: от 5 до 95% В на протяжении 8,54 минут, затем 95% В на протяжении 1,46 минуты; скорость потока: 25 мл/минута), получая N<sup>2</sup>-[(4-бром-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метил-L-лейцинамид (11). Выход: 24,7 мг, 49,8 мкмоль, 86% по 2 стадиям. ЖХ-МС m/z 495,5 (наблюдалась картина изотопа брома) [M+H]<sup>+</sup>. Время удержания: 2,48 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis C18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.). Градиент: от 5 до 95% В свыше 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты. Скорость потока: 2 мл/минута).

Пример 12.

N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-N<sup>2</sup>-[(3,3-дифторциклобутил)ацетил]-4-метил-L-лейцинамид (12)



Стадия 1. Синтез 4-метил-1-лейцил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида, гидрохлоридной соли (C18, HCl соль).

Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 M; 1,7 мл, 6,8 ммоль) добавляли в раствор C17 (260 мг, 0,652 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на

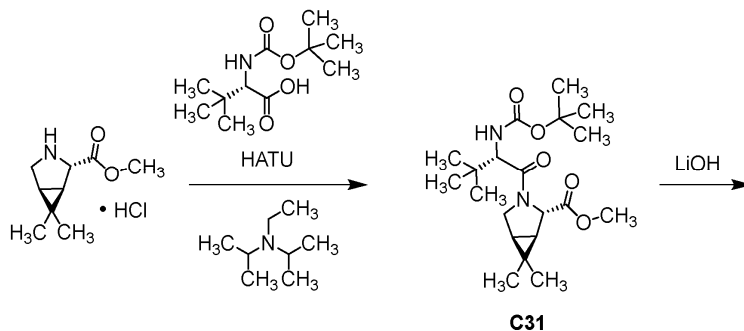
протяжении 1,5 часа, после чего ее концентрировали в вакууме, затем повторно растворяли в смеси из дихлорметана и гептана (1:1, 3 × 10 мл) и опять концентрировали, получая С18, HCl соль (242 мг) в виде стеклоподобного вещества. Часть данного материала использовалась на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  299,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,53 (дд,  $J=10,3, 5,0$  Гц, 1H), 3,91 (дд,  $J=7,5, 5,4$  Гц, 1H), 3,41-3,26 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,57-2,47 (м, 1H), 2,41 (ддд,  $J=12,0, 8,7, 7,0, 3,1$  Гц, 1H), 2,15 (ддд,  $J=13,9, 10,3, 4,9$  Гц, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,78 (дд,  $J=14,1, 9,1, 5,0$  Гц, 1H), 1,60 (дд,  $J=14,3, 5,4$  Гц, 1H), 1,01 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(3,3-дифторциклобутил)ацетил]-4-метил-L-лейцинамида (12).

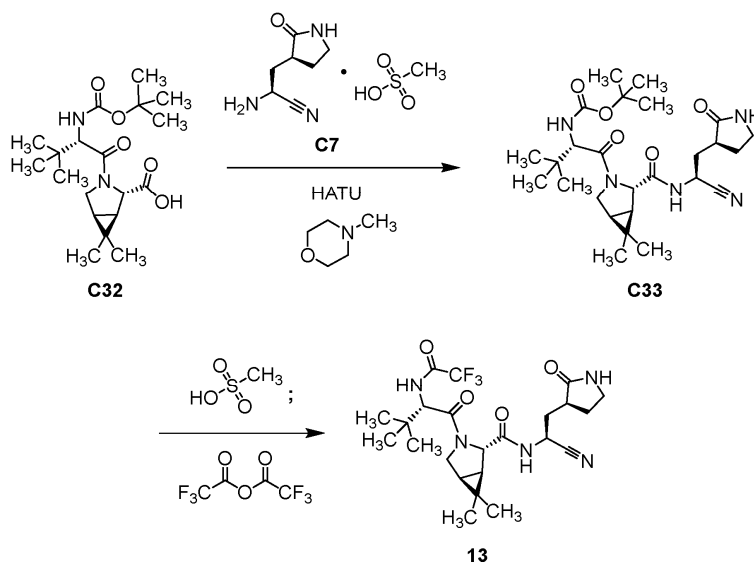
Суспензию С18, HCl соли (с предыдущей стадии; 37,2 мг,  $\leq 0,100$  ммоль) и (3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты (15,8 мг, 0,105 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) обрабатывали 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид триоксидом (50% раствор по массе в этилацетате; 65,5 мкл, 0,110 ммоль) и 4-метилморфолином (27,5 мкл, 0,250 ммоль). После того, как реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, ее нагревали при 50°C на протяжении 4,5 часов, после чего снова добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид триоксидом (50% раствор по массе в этилацетате; 2,2 эквивалента) и 4-метилморфолин (5 эквивалентов). После того, как реакцию смесь перемешивали при 50°C на протяжении 3 дополнительных дней, ее обрабатывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (3 мл) и экстрагировали дихлорметаном (4×4 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 40% В на протяжении 8,5 минут, затем от 40% до 95% В свыше 0,5 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; скорость потока: 25 мл/минута), получая N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-N<sup>2</sup>-[(3,3-дифторциклобутил)ацетил]-4-метил-L-лейцинамид (12). Выход: 10,1 мг, 24,5 мкмоль, 24% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  413,5  $[M+H]^+$ . Время удержания: 1,96 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis C18, 4,6×50 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.). Градиент: от 5 до 95% В свыше 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты. Скорость потока: 2 мл/минута).

Пример 13.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13)







Стадия 1. Синтез метил (1R,2S,5S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (C31).

O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 7,92 г, 20,8 ммоль) добавляли при 0°C в смесь из N-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валина (4,38 г, 18,9 ммоль) и метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата, гидрохлоридной соли (3,9 г, 19 ммоль) в N,N-диметилформамиде (95 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали на протяжении 5 минут, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (8,25 мл, 47,4 ммоль); перемешивание продолжали при 0°C на протяжении 2 часов, после чего добавляли водный раствор лимонной кислоты (1 н., 20 мл) и воды (40 мл). Полученную в результате смесь перемешивали на протяжении 2 минут, и затем разбавляли этилацетатом (250 мл). Органический слой промывали водой (3×150 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Очистка с использованием силикагелевой хроматографии (Градиент: от 0% до 100% этилацетату в гептане) давала C31 в виде масла. Выход: 3,60 г, 9,41 ммоль, 50%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 6,42 (д, J=9,7 Гц, <1H; неполный обмен с растворителем), 4,35 (с, 1H), 4,21 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,02 (д, половина от АВ-квартета, J=10,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,3, 5,3 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,57 (дд, компонент АВХ-системы, J=7,5, 5,1 Гц, 1H), 1,47 (д, половина от АВ-квартета, J=7,5 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,07 (с, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,93 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез (1R,2S,5S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (C32).

Водный раствор лития гидроксида (1,0 М; 14,7 ммоль, 14,7 мл) добавляли по каплям при 0°C в раствор C31 (3,60 г, 9,41 ммоль) в смеси из тетрагидрофурана и метанола (1:1, 30 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 1 часа, ей давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении 1 часа, после чего анализ ЖХ-МС показал преобразование в C32: ЖХ-МС m/z 367,3 [M-H]<sup>-</sup>. Регулирование до pH 3 осуществляли путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты, после чего смесь разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 75 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением C32 в виде почти белого твердого вещества. Выход: 3,10 г, 8,41 ммоль, 89%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 6,39 (д, J=9,7 Гц, приблизительно 0,5H; неполный обмен с растворителем), 4,33 (с, 1H), [4,21 (д, J=9,6 Гц) и 4,21 (с), в целом 1H], 4,01 (д, половина от АВ-квартета, J=10,5 Гц, 1H), 3,91 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,4, 5,2 Гц, 1H), 1,56 (дд, компонент АВХ-системы, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 1,50 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,07 (с, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,93 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил {(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил} карбамоил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил} карбамата (C33).

При 0°C смесь из C7 (31,9 мг, ≤94 мкмоль) и C32 (34 мг, 92 мкмоль) в ацетонитриле (1 мл) обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU, 97%; 36,2 мг, 92,3 мкмоль) с дальнейшим добавлением раствора 4-метилморфолина (25 мкл, 0,23 ммоль) в ацетонитриле (0,25 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении приблизительно 1 часа, ее разбавляли насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (3 мл) при 0°C, и экстрагировали дихлорметаном (4×4 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением C33 в виде смолы (48 мг). Большая часть данного материала использовалась на следующей

стадии. ЖХ-МС  $m/z$  504,6  $[M+H]^+$ .

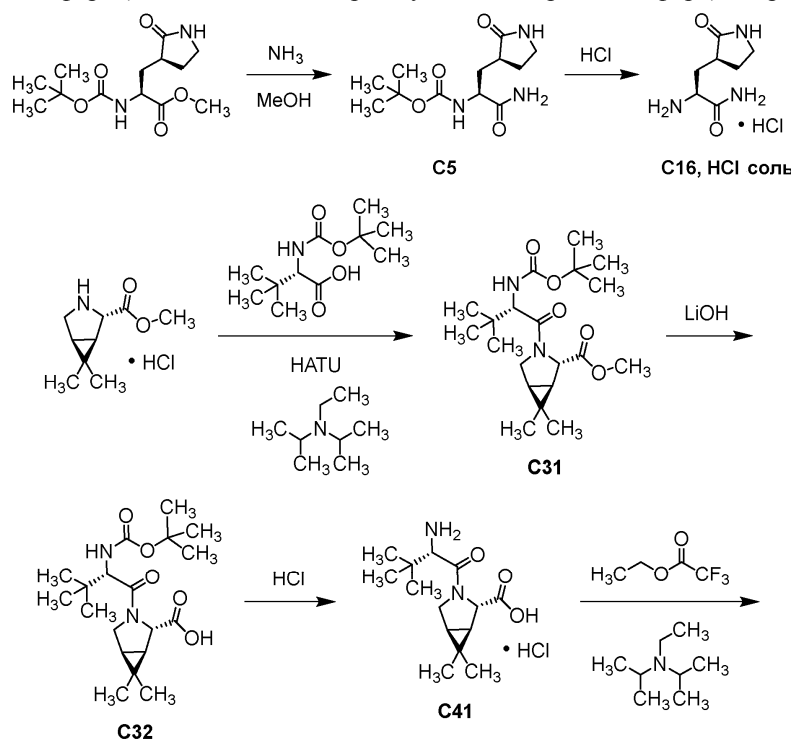
Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13).

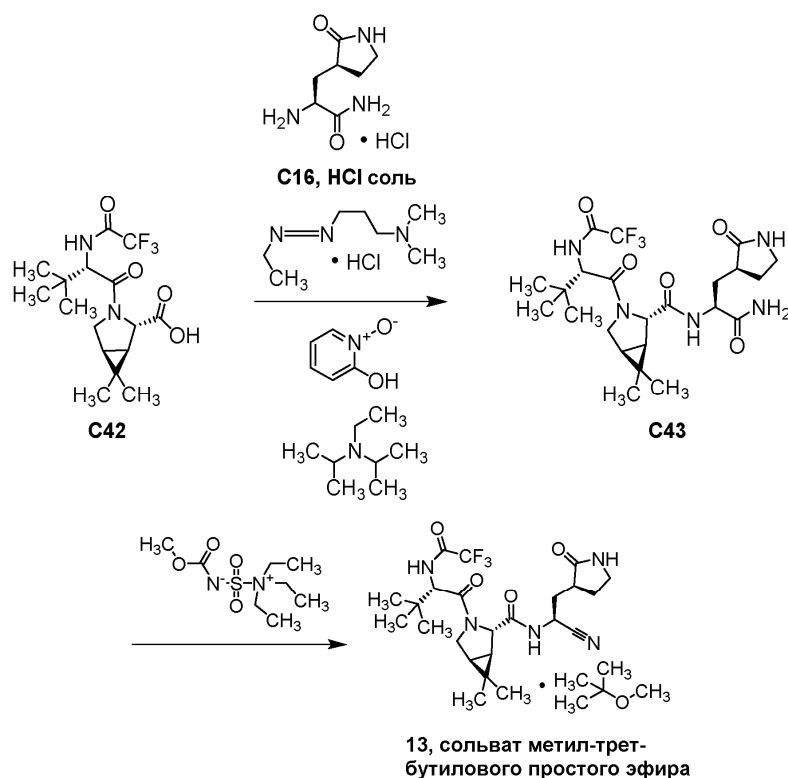
Получали исходный раствор метансульфоновой кислоты (60 мкл) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (940 мкл). В раствор C33 (с предыдущей стадии; 47 мг,  $\leq 90$  мкмоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (1 мл) добавляли часть исходного раствора метансульфоновой кислоты (0,1 мл; 100 мкмоль). После того, как реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 часа, ее концентрировали в вакууме, затем загружали в следующую смесь растворителей и опять концентрировали: смесь из ацетонитрила и этилацетата (1:1,  $2 \times 10$  мл), и затем смесь из этилацетата и гептана (1:1,  $2 \times 10$  мл). Остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и обрабатывали 4-метилморфолином (30,8 мкл, 0,280 ммоль), с дальнейшим добавлением трифторуксусного ангидрида (0,143 мл, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 40 минут, после чего ее обрабатывали 4-метилморфолином (30,8 мкл, 0,280 ммоль) с дальнейшим добавлением трифторуксусного ангидрида (0,143 мл, 1,01 ммоль); через 30 минут, снова добавляли 4-метилморфолин (30,8 мкл, 0,280 ммоль), с дальнейшим добавлением трифторуксусного ангидрида (0,143 мл, 1,01 ммоль). После дополнительных 15 минут перемешивания, реакцию смесь обрабатывали гидрохлоридной кислотой (1 M; 3 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 4$  мл); объединенные органические слои концентрировали в вакууме и чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (Waters Sunfire C18,  $19 \times 100$  мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.)). Градиент: от 20% до 60% В на протяжении 8,5 минут, затем от 60% до 95% В свыше 0,5 минут, затем 95% В на протяжении 1 минуты; Скорость потока: 25 мл/минута), получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13). Выход: 7,5 мг, 15 мкмоль, 17% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  500,5  $[M+H]^+$ . Время удержания: 2,66 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis dC18,  $4,6 \times 50$  мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); Градиент: от 5,0% до 95% В свыше 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; Скорость потока: 2 мл/минута).

Альтернативный синтез примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира.

Получение 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира), твердая форма 2





Стадия 1. Синтез трет-бутил {(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил} карбамата (C5).

Данный эксперимент осуществляли в 2 параллельных партиях. Раствор аммиака в метаноле (7 М; 2,4 л, 17 моль) добавляли в метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланината (600 г, 2,10 моль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 40 часов. Концентрирование в вакууме и объединение 2 партий давало C5 в виде желтого твердого вещества. Объединенный выход: 1,10 кг, 4,05 моль, 96%. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (ш с, 1H), 7,29 (ш с, 1H), 7,01 (ш с, 1H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 3,22-3,06 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком воды), 2,28 - 2,08 (м, 2H), 1,89 (ддд, J=14,6, 10,8, 4,0 Гц, 1H), 1,74 - 1,60 (м, 1H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,36 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез 3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида, гидрохлоридной соли (C16, HCl соли).

Данный эксперимент осуществляли в 3 параллельных партиях. При 0°C в раствор C5 (840 г, 3,10 моль) в дихлорметане (2,0 л) добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 2 л, 8 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 2 часов, после чего ее концентрировали в вакууме; объединение 3 партий давало C16, HCl соль в виде белого твердого вещества. Объединенные выход: 1,20 кг, 5,78 моль, 62%. МС m/z 172,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,52-8,35 (ш с, 3H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,24 - 3,10 (м, 2H), 2,59-2,5 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,01 (ддд, J=14,9, 9,2, 6,1 Гц, 1H), 1,80-1,68 (м, 2H).

Образец C16, HCl соль растирали в 2-пропаноле на протяжении 1,5 часа, после чего ее собирали фильтрованием и промывали 2-пропанолом. Собранное твердое вещество сушили на протяжении ночи в высоком вакууме с получением образца для исследования по методу порошковой рентгеновской дифракции. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для данного материала представлена на Фигуре 10; характеристические пики приводятся в табл. Q.

Сбор данных порошковой рентгеновской дифракции

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ осуществляли, используя дифрактометр Bruker AXS D4 Endeavor, оснащенный Cu источником излучения. Щель расхождения была установлена на 0,6 мм, тогда как во вторичной оптике используются сменные щели. Дифрагированное излучение детектировалось детектором PSD-Lynx Eye. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в тета-2тета гониометре на длине волны Cu от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета, используя размер шага 0,020 градусов и время шага 0,3 секунды, образцы получали, размещая их в силиконовом низкофоновом держателе образцов, и вращали во время сбора.

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ осуществляли, используя дифрактометр Bruker AXS D8 Advance, оснащенный Cu источником излучения. Дифрагированное излучение детектировалось детектором LYNXEYE\_EX с моторизованными щелями. Как изначально, так и вторично оснащенные

щелями Соллера 2,5. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре в заблокированном парном сканировании на длине волны К-альфа Cu (среднее значение) от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета с увеличением на 0,02 градусов, используя скорость сканирования 0,5 секунд на шаг.

Образцы получали, размещая их в силиконовом низкофоновом держателе образцов.

Данные собирали на обоих инструментах, используя программное обеспечение Bruker DIFFRAC Plus, и анализ проводили с использованием программного обеспечения EVA DIFFRAC plus. Файл данных PXRD не обрабатывали перед поиском пиков. Используя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1, использовались для того, чтобы сделать предварительное назначение пиков. Для обеспечения достоверности корректировки проводились вручную; результат автоматического назначения проверялся визуально, и положения пиков регулировали по максимуму пика. В целом были выбраны пики с относительной интенсивностью  $\geq 3\%$ . Как правило, Пики, которые не были решены или были согласованы с шумом, не были отобраны. Типичная ошибка, связанная с положением пика из PXRD, указана в USP, находится в пределах  $\pm 0,2^\circ$  2-Тета (USP-941).

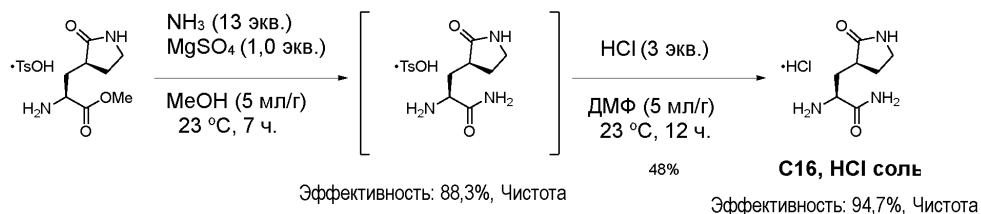
Таблица Q

Выбраны порошковые рентгеновские дифракционные пики для C16, HCl соли

Угол ( $^\circ$ тета)	Относительная интенсивность	Угол ( $^\circ$ тета)	Относительная интенсивность
9,97	3	29,24	13
11,67	1	30,98	6
14,17	1	31,78	2
16,08	1	32,32	23
16,35	1	32,79	10
17,10	14	33,10	1
17,27	3	33,50	6
18,23	24	33,70	4
19,21	4	33,90	3
20,83	20	35,27	3
22,20	58	36,20	3
22,97	12	36,42	6
23,35	34	36,75	6
23,79	2	36,95	7
24,62	3	37,83	3
25,10	100	38,58	2
26,85	11	39,44	7
28,39	14	39,75	1

Альтернативный синтез 3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида, гидрохлоридной соли, C16 HCl соль.

Альтернативное получение соединения C16, HCl соли показано на приведенной ниже схеме реакции.



В раствор аммиака в метаноле (7,0 М; 100 мл, 725,4 ммоль) добавляли метил (с)-2-амино-3-((с)-2-оксопирролидин-3-ил)пропаноат 4-метилбензолсульфонат (20 г, 55,8 ммоль) и магния сульфат (6,7 г, 55,8 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси на протяжении 7 часов при комнатной температуре, азот барботировали в реакционную смесь на протяжении 1 часа для удаления излишка аммиака. После этого реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и затем концентрировали в вакууме, и полученный в результате (с)-2-амино-3-((с)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамид 4-метилбензолсульфонат использовался непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. В раствор диметилформаида (50 мл, 647 ммоль) добавляли часть (с)-2-амино-3-((с)-2-

оксопирролидин-3-ил)пропанамида 4-метилбензолсульфоната (10 г, 25,9 ммоль) и раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4,0 М; 19,4 мл, 77,7 ммоль). После перемешивания на протяжении 12 часов при комнатной температуре суспензию фильтровали и промывали диметилформамидом (15 мл, 190 ммоль). Полученное в результате твердое вещество сушили в вакуумном шкафу при 40°C на протяжении 12 часов, получая 3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-1-аланинамид, гидрохлоридную соль, С16 HCl соль (2,7 г, 12,4 ммоль) в виде желтовато-коричневого твердого вещества (общий выход 48%).

Стадия 3. Синтез метил (1R,2S,5S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (С31).

Данный эксперимент осуществляли в 3 параллельных партиях. При 0°C в раствор метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата, гидрохлоридной соли (237 г, 1,15 моль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валина (293 г, 1,27 моль) в смеси из N,N-диметилформамида (400 мл) и ацетонитрила (3,6 л) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (НАТУ; 481 г, 1,26 моль), с дальнейшим добавлением по каплям N,N-диизопропилэтиламина (601 мл, 3,45 моль). Реакционной смеси затем давали нагреться до 25°C и перемешивали на протяжении 16 часов, после чего выливали в смесь из ледяной воды (1 л) и гидрохлоридной кислоты (0,5 М; 1 л), с pH приблизительно 5, и перемешивали на протяжении 6 минут. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2 л), и органический слой промывали водой (2 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя силикагелевую хроматографию (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире), получая, после объединения 3 партий, С31 в виде бесцветного масла. Объединенный выход: 1,17 кг, 3,06 моль, 89%. ЖХ-МС m/z 383,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,10 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,20 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,98 (д, половина от АВ-квартета, J=10,2 Гц, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 1,48 - 1,41 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,03 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,89 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (С32).

Данный эксперимент осуществляли в 3 параллельных партиях. В раствор С31 (668 г, 1,75 моль) в тетрагидрофуране (2,5 л) добавляли лития гидроксид моногидрат (220 г, 5,24 моль) и воду (500 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 2 часов, ее концентрировали в вакууме, для удаления большей части тетрагидрофурана; остаток затем регулировали до pH 2 путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением С32 в виде белого твердого вещества (2,0 кг) после объединения 3 партий. Данный материал использовался непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС m/z 313,2 [(M - 2-метилпроп-1-ен)+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, хлороформ-d) δ 5,14 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,24 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,06 (д, половина от АВ-квартета, J=10,5 Гц, 1H), 3,82 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,5, 5,5 Гц, 1H), 1,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 1,49 (дд, J=7,7, 5,4 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,89 (с, 3H).

Стадия 5. Синтез (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-(3-метил-L-валил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты, гидрохлоридной соли (С41).

Данный эксперимент осуществляли в 2 параллельных сериях. Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 4,0 л, 16 моль) добавляли в раствор С32 (с предыдущей стадии; 1,00 кг, ≤2,62 моль) в дихлорметане (1,0 л), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 16 часов. Удаление растворителей в вакууме при 50°C давало С41 в виде белого твердого вещества (1,8 кг) после объединения 2 партий. Данный материал использовался непосредственно на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,42 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,94 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 3,80 (д, половина от АВ-квартета, J=10,7 Гц, 1H), 1,62 (дд, компонент АВХ-системы, J=7,7, 5,2 Гц, 1H), 1,56 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,15 (с, 9H), 1,09 (с, 3H), 1,03 (с, 3H).

Стадия 6. Синтез (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (С42).

Данный эксперимент осуществляли в 3 параллельных партиях. При 0°C в раствор С41 (с предыдущей стадии; 600 г, ≤1,75 моль) в метаноле (2 л) добавляли триэтиламин (1,64 л, 11,8 моль), с дальнейшим добавлением этилтрифторацетата (699 г, 4,92 моль), после чего реакционной смеси давали нагреться до 25°C, и перемешивали на протяжении 16 часов. Затем концентрировали в вакууме при 50°C, и остаток разбавляли этилацетатом (3 л) и регулировали до pH от 3 до 4 путем добавления 2 М гидрохлоридной кислоты. После экстрагирования водного слоя этилацетатом (1 л), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (3 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. 3 партии объединяли в данный момент, обрабатывали со смесью из петролейного эфира и этилацетата (5:1, 3 л), и перемешивали при 25°C на протяжении 2 часов. Фильтрация давала С42 в виде белого твердого вещества. Объединенный выход: 1,90 кг, 5,21 моль, 99% по 3 стадиям. ЖХ-МС m/z 365,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,88 (д, J=8,8 Гц, <1H; неполный обмен), [4,60 (д, J=8,9 Гц) и 4,59 (с), в целом 1H], 4,35 (с, 1H), 3,96 (дд, компонент

ABX-системы, J=10,5, 5,1 Гц, 1H), 3,90 (д, половина от АВ-квартета, J=10,4 Гц, 1H), 1,58 (дд, компонент АВX-системы, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 1,52 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,08 (с, 12H), 0,92 (с, 3H).

Стадия 7. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида(C43).

Данный эксперимент осуществляли в 4 параллельных партиях. 2-Гидроксипиридин 1-оксид (33,9 г, 305 ммоль) добавляли в раствор C42 (445 г, 1,22 моль) и C16, HCl соли (256 г, 1,23 моль) в бутан-2-оне (2,5 л), и смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (638 мл, 3,66 моль), с дальнейшим добавлением по каплям 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (351 г, 1,83 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 16 часов, после чего ее разбавляли этилацетатом (1 л) и обрабатывали смесью гидрохлоридной кислоты (1 М; 1,5 л, 1,5 моль) и насыщенного водного раствора натрия хлорида (1 л). Органический слой промывали смесью водного раствора натрия гидроксида (1 М; 1,5 л, 1,5 моль) а насыщенным водным раствором натрия хлорида (1 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Объединения 4 партий давало C43 в виде белого твердого вещества (2,3 кг). Объединенный выход: 2,1 кг (откорректировано относительно остаточного этилацетата), 4,1 моль, 84%. ЖХ-МС m/z 518,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (ш д, J=1,1 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,32 (ш с, 1H), 7,04 (ш с, 1H), 4,43 (ш д, J=1,3 Гц, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,89 (дд, J=10,3, 5,5 Гц, 1H), 3,67 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,17-3,09 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,46 -2,35 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 1H), 1,55-1,44 (м, 2H), 1,38 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,01 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,84 (с, 3H).

Стадия 8. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира), твердая форма 2.

Данный эксперимент осуществляли в 3 параллельных партиях. Внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфони)карбамата (реагент Бургесса; 552 г, 2,32 моль) добавляли в раствор C43 (600 г, 1,16 моль) в этилацетате (3 л). После того, как реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 3 часов, ее обрабатывали дополнительным количеством внутренней соли метил N-(триэтиламмониосульфони)карбамата (реагент Бургесса; 27,6 г, 116 ммоль), и реакционную смесь перемешивали на протяжении 1 часа. Затем ее фильтровали; отфильтрованный корж промывали этилацетатом (2 x 500 мл), и объединенные фильтраты промывали последовательно водным раствором натрия бикарбоната (1 М; 2 л), насыщенным водным раствором натрия хлорида (2 л), гидрохлоридной кислотой (1 М; 2 л), и насыщенным водным раствором натрия хлорида (2 л). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью из этилацетата и метил-трет-бутилового простого эфира (1:10, 2,5 л) и нагревали до 50°C; после перемешивания на протяжении 1 часа при 50°C, ее охлаждали до 25°C и перемешивали на протяжении 2 часов. Твердое вещество собирали фильтрованием, и 3 партии объединяли в этилацетате (8 л) и фильтровали через силикагель (3,0 кг); затем силикагель промывали этилацетатом (2x2 л).

После того, как объединенные элюаты концентрировали в вакууме, остаток загружали в этилацетат (900 мл) и метил-трет-бутиловый простой эфир (9 л). Данную смесь нагревали до 50°C на протяжении 1 часа, охлаждали до 25°C, и перемешивали на протяжении 2 часов. Фильтрование давало (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира) в виде белого твердого вещества. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для данного материала, обозначена как твердая форма 2, представлена на фиг. 1; характеристические пики приводятся в табл. А. Объединенный выход: 1,41 кг, 2,82 моль, 81%. ЖХ-МС m/z 500,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 9,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,97 (дд, J=10,9, 8,5, 5,1 Гц, 1H), 4,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,91 (дд, J=10,4, 5,5 Гц, 1H), 3,69 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,18 - 3,10 (м, 1H), 3,08 - 2,99 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 2H), 1,78 - 1,65 (м, 2H), 1,57 (дд, J=7,6, 5,4 Гц, 1H), 1,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,85 (с, 3H).

Сбор данных порошковой рентгеновской дифракции.

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ были проведены, используя дифрактометр Bruker AXS D8 Endeavor, оснащенный Cu источником излучения (Kα среднее значение). Щель расхождения была установлена на 15 мм постоянного излучения. Дифрагированное излучение детектировалось детектором PSD-Lynx Eye, с раскрытием PSD детектора, установленным на 2,99 градуса. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре на длине волны Cu от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета, используя размер шага 0,00998 градусов и время шага 1,0 секунда. Экран против рассеивания был установлен на фиксированном расстоянии 1,5 мм. Во время сбора образцы вращали на 15/минута. Образцы получали, размещая их в силиконовом низкофономом держателе образцов и вращали во время сбора. Данные собирали, используя программное обеспечение Bruker DIFFRAC Plus, и анализ проводили с использованием программного обес-

печения EVA DIFFRAC Plus. Используя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики выбраны с пороговым значением 1, использовались для того, чтобы сделать предварительное назначение пиков. Для обеспечения достоверности корректировки проводились вручную; результат автоматического назначения проверялся визуально, и положения пиков регулировали по максимуму пика. В целом были выбраны пики с относительной интенсивностью  $\geq 3\%$ . Пики, которые не были решены или не были согласованы с шумом, не были отобраны. Типичная ошибка, связанная с положением пика из PXRD, указана в USP, находится в пределах  $\pm 0,2^\circ$  2-тета (USP-941).

Таблица А

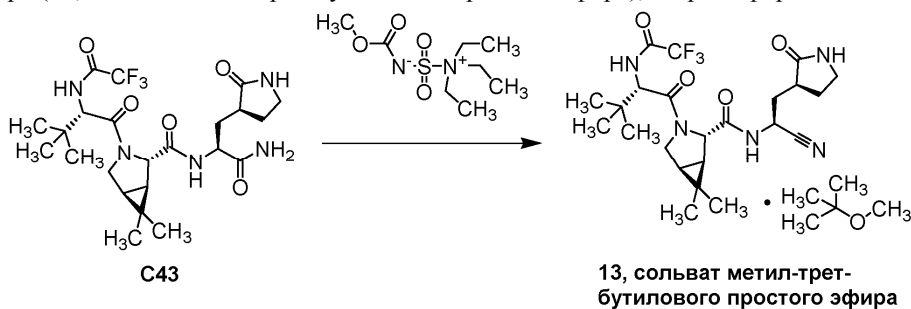
(выбраны пики порошковой рентгеновской дифракции для 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2, из альтернативного синтеза примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира; получение 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2)

Угол ( $^\circ$ -тета) $\pm 0,2^\circ$ 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол ( $^\circ$ -тета) $\pm 0,2^\circ$ 2-Тета	Относительная интенсивность (%)
7,1	78	22,7	9
10,5	8	22,9	10
11,3	15	23,1	5
11,8	36	23,4	6
12,5	49	23,7	22
12,9	4	25,3	14
14,2	34	27,3	3
15,7	10	27,9	6
16,0	24	28,3	9
16,8	100	28,5	4
17,0	41	29,1	3
18,5	50	29,4	6
18,8	7	30,2	3
19,1	25	30,8	5
19,9	11	32,0	4
20,2	8	33,3	7
20,8	14	33,8	4
21,1	9	35,4	7
21,4	4	36,4	6
21,7	4	38,1	3
22,2	24		

Альтернативный синтез (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (C42).

Второй альтернативный синтез примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира; получение 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2.

(1R,2S, 5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира), твердая форма 2



Внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 392 г, 1,64 моль) добавляли в раствор С43 (415 г, 802 ммоль) в этилацетате (2,0 л). Реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 3 часов, после чего снова добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 86,0 г, 361 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали на протяжении 1 часа, ее фильтровали, и фильтрат промывали последовательно водным раствором натрия бикарбоната (1 М; 1,5 л), насыщенным водным раствором натрия хлорида (1,5 л), гидрохлоридной кислотой (1 М; 1,5 л), и насыщенным водным раствором натрия хлорида (1,5 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью из этилацетата и метил-трет-бутиловым простым эфиром (1:10, 2,5 л) и нагревали до 50°C; после перемешивания на протяжении 1 часа при 50°C, охлаждали до 25°C и перемешивали на протяжении 2 часов. Сбор твердого вещества фильтрованием давал (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира) в виде кристаллического белого твердого вещества. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для данного материала, обозначена как твердая форма 2, представлена на фиг. 2; характеристические пики приводятся в таблице В. Выход: 338 г, 575 ммоль, 72%. ЖХ-МС m/z 500,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 9,04 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,97 (дд, J=10,9, 8,5, 5,0 Гц, 1H), 4,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,91 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,4, 5,5 Гц, 1H), 3,69 (д, половина от АВ-квартега, J=10,4 Гц, 1H), 3,18 - 3,10 (м, 1H), 3,08 - 2,98 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 2H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,57 (дд, J=7,6, 5,4 Гц, 1H), 1,32 (д, половина от АВ-квартега, J=7,6 Гц, 1H), 1,02 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,85 (с, 3H); метил трет-бутиловый простой эфир пиков: 3,07 (с, 3H), 1,10 (с, 9H).

Способ сбора данных порошковой рентгеновской дифракции описан в альтернативном синтезе примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, стадия 8.

Таблица В

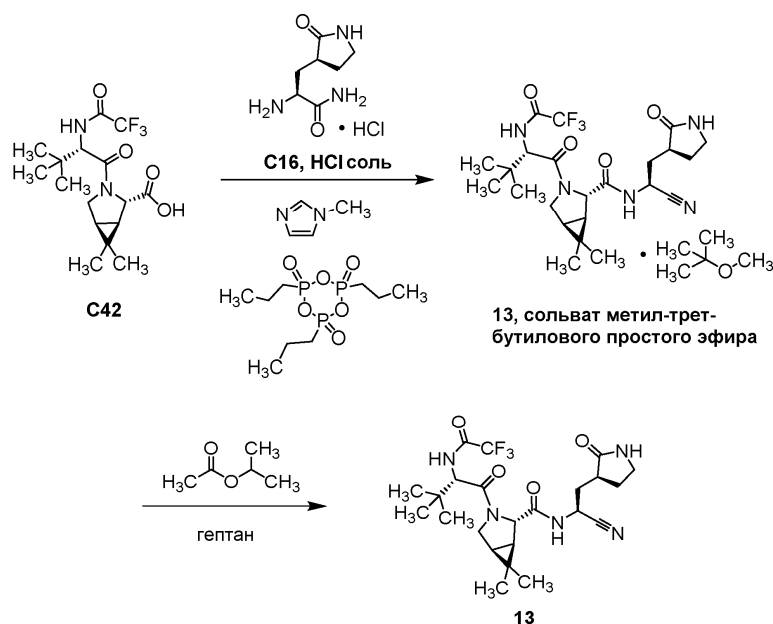
Выбраны пики порошковой рентгеновской дифракции для 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2, из второго альтернативного синтеза примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира; получение 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2

Угол (°-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол(°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)
7,2	66	20,0	9	27,4	3
10,6	9	20,3	6	28,0	6
11,4	12	20,8	6	28,4	7
11,9	32	20,9	12	29,5	4
12,6	49	21,2	7	30,3	3
13,0	4	21,5	4	30,9	5
14,3	37	21,8	3	32,1	3
15,8	8	22,3	24	33,4	5
16,1	22	22,8	6	33,5	3
16,9	100	23,0	9	35,5	6
17,2	46	23,2	5	36,5	3
18,6	42	23,5	6	38,2	3
18,9	6	23,8	17		
19,3	23	25,4	10		

Третий альтернативный синтез примера 13.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13)





Стадия 1. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира)

При 0°C смесь из C42 (90,5 мас.%, 5,05 г, 12,5 ммоль) и C16, HCl соль (98,9 мас.%, 3,12 г, 14,9 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) обрабатывали 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксидом (50% раствор по массе в ацетонитриле; 17 мл, 24,3 ммоль) на протяжении приблизительно 10 минут. Затем медленно добавляли 1-метил-1H-имидазол (4,0 мл, 50,2 ммоль), на протяжении приблизительно 15 минут, и реакционной смеси давали перемешиваться при 0°C на протяжении 3,5 часов, после чего ее нагревали до 25°C. 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (50% раствор по массе в ацетонитриле; 17 мл, 24,3 ммоль) добавляли одной порцией, и реакционную смесь перемешивали при 45°C на протяжении 16 часов. Охлаждали до 25°C в данный момент, и затем обрабатывали на протяжении 10 минут водным раствором натрия бикарбоната (1,14 М; 35 мл, 40 ммоль). После добавления этилацетата (25 мл) и достаточного количества воды, для растворения полученного в результате твердого вещества, органический слой промывали дважды водным раствором натрия бикарбоната (1,14 М; 25 мл, 28 ммоль). После того, как органический слой промывали водным раствором натрия хлорида (14%, 2 × 20 мл), его сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток смешивали с этилацетатом (2,1 мл) и обрабатывали метил-трет-бутиловым простым эфиром (19 мл); полученную в результате суспензию нагревали с перемешиванием при 50°C на протяжении 1 часа, охлаждали до 25°C на протяжении 1 часа, и выдерживали при 25°C на протяжении 1,5 часов. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром (2 мл/г), и сушили в вакуумном шкафу на протяжении ночи при 50°C, получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира) в виде кристаллического белого твердого вещества. Основная масса данного материала использовалась на следующей стадии. Выход: 3,71 г, 6,31 ммоль, 50%. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 9,02 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,97 (ддд, J=10,7, 8,6, 5,1 Гц, 1H), 4,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,91 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,3, 5,5 Гц, 1H), 3,69 (д, половина от АВ-квартета, J=10,4 Гц, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 2H), 1,78 - 1,64 (м, 2H), 1,56 (дд, J=7,4, 5,6 Гц, 1H), 1,32 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,85 (с, 3H); метил-трет-бутиловый простой эфир пиков: 3,07 (с, 3H), 1,10 (с, 9H).

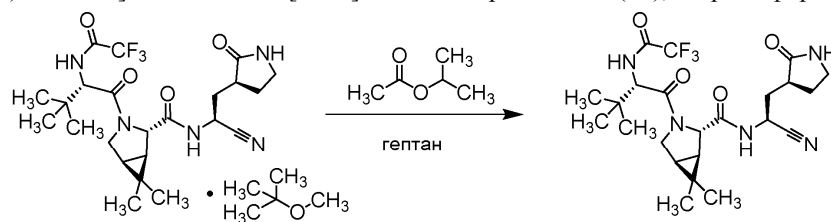
Стадия 2. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (13).

Смесь из пропан-2-илацетата (17 мл) и гептана (17 мл) добавляли в 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (с предыдущей стадии; 3,41 г, 5,80 ммоль), и перемешивание осуществляли на протяжении ночи при 20°C. Затем добавляли гептан (17 мл) на протяжении 2 часов, и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Полученную в результате суспензию фильтровали, и собранные твердые вещества промывали смесью из пропан-2-илацетата (1,36 мл) и гептана (3,73 мл) и сушили при 50°C в вакууме, получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида

(13) в виде кристаллического твердого вещества. Часть данной партии использовалась в качестве кристаллов затравки в перекристаллизации примера 13; получение твердой формы 1 ниже. Выход: 2,73 г, 5,46 ммоль, 94%.

Перекристаллизация примера 13; получение твердой формы 1.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13), твердая форма 1



13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира

13

Смесь из 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (из альтернативного синтеза примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира; получение 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2; 60,1 г, 102 ммоль) и пропан-2-илацетата (480 мл) нагревали до 60°C. Добавляли образец 13 (кристаллы затравки, из третьего альтернативного синтеза примера 13, Стадия 2; 1,2 г, 2,4 ммоль); через 10 минут, кристаллы затравки все еще присутствовали в твердой форме. Гептан (360 мл) медленно добавляли в перемешиваемую смесь, на протяжении 12 часов. Дополнительный гептан (360 мл) вводили на протяжении 4 часов, и полученную в результате смесь перемешивали на протяжении 30 минут. Затем охлаждали до 20°C, со скоростью 0,1 градуса/минута, после чего ее перемешивали на протяжении ночи. Твердое вещество собирали фильтрованием, и промывали смесью из пропан-2-илацетата (72 мл) и гептана (168 мл). Затем сушили в вакууме при 50°C с получением (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13) в виде белого кристаллического твердого вещества. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для данного материала, обозначена как твердая форма 1, представлена на фигуре 3; характеристические пики приводятся в таблице С. Выход: 47,8 г, 95,7 ммоль, 94%.

Способ сбора данных порошковой рентгеновской дифракции описан в альтернативном синтезе примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, стадия 8.

Таблица С

Выбраны пики порошковой рентгеновской дифракции для 13, твердая форма 1

Угол (°2-те-та) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)
7,6	16	18,9	11	24,7	8
9,8	10	19,7	7	25,3	7
11,4	10	19,9	14	27,0	3
11,9	13	20,5	36	27,2	6
12,7	100	21,0	14	27,9	4
15,7	40	21,7	4	28,1	3
15,8	18	22,2	23	29,5	7
17,3	10	22,5	3	32,6	6
17,8	12	23,1	6	35,7	4
18,3	55	23,6	10	37,0	3

Определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 1

Образец примера 13 подвергали кристаллизации путем диффузии, используя этилацетат и гексан. Емкости для кристаллизации давали постоять при комнатной температуре, при этом растворитель испаряли; через 2,5 месяца, кристаллы рентгеновского качества присутствовали. Один из них использовался для структурного определения. Диаграмма ORTEP данных монокристалла показана на фиг. 4. Программное обеспечение Mercury использовалось для исчисления порошковой дифрактограммы из решенной кристаллической структуры; сравнение с дифракционной картиной из перекристаллизации примера 13; Получение твердой формы 1, данного материала, идентифицированного как твердая форма 1 (смотрите фиг. 5). Характеристические пики для указанных рассчитанных данных приведены в табл. D.

Таблица D

Данные порошковой дифрактограммы для 13, твердая форма 1, рассчитанные из определения структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 1

Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)
7,6	22	21,0	28	30,1	4
9,8	21	21,6	14	30,3	3
10,4	9	21,7	14	31,5	4
10,8	4	22,2	40	31,7	5
11,4	16	22,5	7	31,9	4
11,9	75	23,1	5	32,7	8
12,7	89	23,6	15	33,4	3
14,6	3	24,3	5	33,6	8
15,7	100	24,8	15	35,7	8
15,9	30	25,4	10	36,6	3
17,4	34	26,4	3	36,6	3
17,9	24	27,0	9	37,0	4
18,3	67	27,3	8	37,3	4
18,9	12	27,9	3	38,3	3
19,7	15	28,1	5	39,4	3
19,9	63	28,7	5	39,6	4
20,5	53	29,5	9		
20,8	9	30,0	9		

Рентгеноструктурный анализ монокристалла.

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Quest при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега и фи сканов.

Структуру определяли с применением внутреннего фазирования, используя программное обеспечение SHELX, приемлемое в пространственной группе P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> орторомбической системы. Структуру затем оптимизировали, применяя методику наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы были найдены и оптимизированы, используя анизотропные параметры замещения.

Атомы водорода, размещенные на азоте, определяли из карты разностей Фурье и уточняли по ограниченным расстояниям. Оставшиеся атомы водорода, размещали в рассчитанные положения и давали насаживать на их атомы носители. Конечное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры, используя вероятные способы (Hooft 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek). Результаты показывают, что абсолютная структура корректно установлена. Способ рассчитывает, что вероятность такой структуры является корректной, когда равен 100%. Параметр Гоофта (Hooft) представлен как -0,01 с esd (рассчитанное стандартное отклонение) (3), и параметр Парсона (Parson) представлен как -0,01 з esd (2).

Конечный R-индекс составлял 3,3%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Соответствующий кристалл, сбор данных и уточнение представлено в табл. E. Атомные координаты, длина связи, углы связи и параметры замещения приводятся в табл. F-H.

Программное обеспечение и ссылки.

**SHELXTL**, Version 5,1, Bruker AXS, 1997.

**PLATON**, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7–13.

**MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, и J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453–457.

**OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, и H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, и A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, 41, 96–103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, A39, 867–881.

## Данные кристалла и уточнение структуры для примера 13, твердая форма 1

Эмпирическая формула	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	
Масса по формуле	499,53	
Температура	296(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Система кристалла	Орторомбическая	
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Параметры элементарной ячейки	$a = 9,6836(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15,0522(4)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 18,0272(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Объем	2627,64(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	1,263 мг/м <sup>3</sup>	
Коэффициент поглощения	0,862 мм <sup>-1</sup>	
$F(000)$	1056	
Размер кристалла	0,300 x 0,280 x 0,260 мм <sup>3</sup>	
Тета-диапазон для сбора данных	от 3,826 до 80,042°	
Диапазоны индексов	$-12 \leq h \leq 12$ , $-18 \leq k \leq 19$ , $-22 \leq l \leq 23$	
Собранные отражения	79731	
Независимые отражения	5628 [ $R_{int} = 0,0294$ ]	
Полнота до тета = 67,679°	99,3%	
Коррекция поглощения	Эмпирические	
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении на $F^2$	
Данные/ ограничения / параметры	5628 / 9 / 358	
Критерий согласованности на $F^2$	1,040	
Конечные R индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0326$ , $wR2 = 0,0906$	
R индексы (все данные)	$R1 = 0,0346$ , $wR2 = 0,0928$	
Параметр абсолютной структуры	-0,01(3)	
Коэффициент экстинкции	н/о	
Наибольший диф. пик и яма	0,112 и -0,121 е.Å <sup>-3</sup>	

Таблица F

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры замещения ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) для примера 13, твердая форма 1. и (экв.) определены как одна третья следа ортогонализированного тензора  $U^{ij}$

	x	y	z	U(экв.)
F(1)	4585(8)	3891(5)	8183(8)	174(4)
F(2)	2984(6)	4623(4)	8601(2)	135(2)
F(3)	2988(7)	4449(5)	7471(2)	133(3)
F(1A)	2622(7)	4494(8)	8158(16)	237(10)
F(2A)	4140(20)	3994(5)	7406(4)	167(6)
F(3A)	4404(15)	3963(8)	8488(5)	127(5)
N(1)	5507(2)	5598(1)	8478(1)	54(1)
N(2)	8733(1)	6526(1)	8104(1)	49(1)
N(3)	7304(1)	6456(1)	6213(1)	44(1)
N(4)	9229(2)	5659(2)	4815(1)	99(1)
N(5)	2159(2)	6087(2)	5207(1)	76(1)
O(1)	4297(2)	5900(1)	7426(1)	84(1)
O(2)	8176(2)	5753(1)	9126(1)	70(1)
O(3)	7711(2)	5377(1)	7059(1)	70(1)
O(4)	3393(2)	7171(1)	4635(1)	86(1)
C(1)	3848(3)	4543(2)	8022(2)	93(1)
C(2)	4597(2)	5424(2)	7941(1)	63(1)
C(3)	6284(2)	6425(1)	8485(1)	51(1)
C(4)	5739(3)	7084(2)	9082(1)	69(1)
C(5)	6747(4)	7872(2)	9133(2)	98(1)
C(6)	5652(4)	6670(2)	9851(1)	94(1)
C(7)	4309(3)	7402(3)	8847(2)	110(1)
C(8)	7812(2)	6195(1)	8592(1)	50(1)
C(9)	10204(2)	6319(2)	8211(1)	65(1)
C(10)	10931(2)	6770(2)	7575(1)	68(1)
C(11)	10769(2)	7754(2)	7454(1)	70(1)
C(12)	11879(3)	8175(2)	6970(2)	101(1)
C(13)	10220(3)	8359(2)	8049(1)	85(1)
C(14)	9842(2)	7109(1)	7047(1)	58(1)
C(15)	8435(2)	6868(1)	7361(1)	45(1)
C(16)	7781(2)	6149(1)	6870(1)	44(1)
C(17)	6994(2)	5848(1)	5610(1)	47(1)
C(18)	8256(2)	5732(2)	5157(1)	67(1)
C(19)	5822(2)	6180(1)	5115(1)	47(1)
C(20)	4454(2)	6159(1)	5519(1)	44(1)
C(21)	3297(2)	6544(1)	5059(1)	56(1)
C(22)	2355(2)	5356(2)	5718(2)	82(1)
C(23)	3911(2)	5237(1)	5704(1)	63(1)

Таблица G

Длина связи [Å] и углы [°] для примера 13, твердая форма 1

---

F(1)-C(1)	1,248(7)
F(2)-C(1)	1,342(5)
F(3)-C(1)	1,305(4)
F(1A)-C(1)	1,215(9)
F(2A)-C(1)	1,414(8)
F(3A)-C(1)	1,325(11)
N(1)-C(2)	1,335(2)
N(1)-C(3)	1,455(2)
N(1)-H(1X)	0,906(18)
N(2)-C(8)	1,348(2)
N(2)-C(15)	1,4631(19)
N(2)-C(9)	1,471(2)
N(3)-C(16)	1,3527(19)
N(3)-C(17)	1,452(2)
N(3)-H(3X)	0,944(17)
N(4)-C(18)	1,132(3)
N(5)-C(21)	1,326(3)
N(5)-C(22)	1,447(3)
N(5)-H(5X)	0,91(2)
O(1)-C(2)	1,209(2)
O(2)-C(8)	1,222(2)
O(3)-C(16)	1,214(2)
O(4)-C(21)	1,218(2)
C(1)-C(2)	1,518(4)
C(3)-C(8)	1,531(2)
C(3)-C(4)	1,554(3)
C(3)-H(3)	0,9800
C(4)-C(7)	1,525(4)
C(4)-C(6)	1,523(3)
C(4)-C(5)	1,540(4)
C(5)-H(5A)	0,9600
C(5)-H(5B)	0,9600
C(5)-H(5C)	0,9600
C(6)-H(6A)	0,9600
C(6)-H(6B)	0,9600
C(6)-H(6C)	0,9600
C(7)-H(7A)	0,9600
C(7)-H(7B)	0,9600
C(7)-H(7C)	0,9600
C(9)-C(10)	1,506(3)
C(9)-H(9A)	0,9700

## 046321

C(9)-H(9B)	0,9700
C(10)-C(11)	1,505(3)
C(10)-C(14)	1,510(3)
C(10)-H(10)	0,9800
C(11)-C(13)	1,505(4)
C(11)-C(14)	1,511(3)
C(11)-C(12)	1,522(3)
C(12)-H(12A)	0,9600
C(12)-H(12B)	0,9600
C(12)-H(12C)	0,9600
C(13)-H(13A)	0,9600
C(13)-H(13B)	0,9600
C(13)-H(13C)	0,9600
C(14)-C(15)	1,520(2)
C(14)-H(14)	0,9800
C(15)-C(16)	1,535(2)
C(15)-H(15)	0,9800
C(17)-C(18)	1,480(2)
C(17)-C(19)	1,528(2)
C(17)-H(17)	0,9800
C(19)-C(20)	1,512(2)
C(19)-H(19A)	0,9700
C(19)-H(19B)	0,9700
C(20)-C(21)	1,510(2)
C(20)-C(23)	1,521(2)
C(20)-H(20)	0,9800
C(22)-C(23)	1,518(3)
C(22)-H(22A)	0,9700
C(22)-H(22B)	0,9700
C(23)-H(23A)	0,9700
C(23)-H(23B)	0,9700
C(2)-N(1)-C(3)	121,10(16)
C(2)-N(1)-H(1X)	120,7(15)
C(3)-N(1)-H(1X)	117,9(15)

C(8)-N(2)-C(15)	126,62(13)
C(8)-N(2)-C(9)	118,51(14)
C(15)-N(2)-C(9)	112,66(14)
C(16)-N(3)-C(17)	120,65(13)
C(16)-N(3)-H(3X)	122,1(13)
C(17)-N(3)-H(3X)	112,1(12)
C(21)-N(5)-C(22)	114,42(16)
C(21)-N(5)-H(5X)	126,1(19)
C(22)-N(5)-H(5X)	119,3(19)
F(1)-C(1)-F(3)	117,2(6)
F(1A)-C(1)-F(3A)	103,3(11)
F(1)-C(1)-F(2)	104,3(6)
F(3)-C(1)-F(2)	101,7(4)
F(1A)-C(1)-F(2A)	108,6(10)
F(3A)-C(1)-F(2A)	91,8(7)
F(1A)-C(1)-C(2)	122,6(7)
F(1)-C(1)-C(2)	115,8(4)
F(3)-C(1)-C(2)	109,1(3)
F(3A)-C(1)-C(2)	116,3(6)
F(2)-C(1)-C(2)	107,2(3)
F(2A)-C(1)-C(2)	109,8(5)
O(1)-C(2)-N(1)	126,8(2)
O(1)-C(2)-C(1)	118,5(2)
N(1)-C(2)-C(1)	114,65(19)
N(1)-C(3)-C(8)	107,86(14)
N(1)-C(3)-C(4)	112,12(15)
C(8)-C(3)-C(4)	112,72(16)
N(1)-C(3)-H(3)	108,0
C(8)-C(3)-H(3)	108,0
C(4)-C(3)-H(3)	108,0
C(7)-C(4)-C(6)	109,3(2)
C(7)-C(4)-C(5)	110,5(2)
C(6)-C(4)-C(5)	107,2(2)
C(7)-C(4)-C(3)	108,5(2)
C(6)-C(4)-C(3)	112,81(19)



## 046321

C(5)-C(4)-C(3)	108,52(19)
C(4)-C(5)-H(5A)	109,5
C(4)-C(5)-H(5B)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109,5
C(4)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109,5
C(4)-C(6)-H(6A)	109,5
C(4)-C(6)-H(6B)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109,5
C(4)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109,5
C(4)-C(7)-H(7A)	109,5
C(4)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109,5
C(4)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109,5
O(2)-C(8)-N(2)	121,60(16)
O(2)-C(8)-C(3)	120,04(16)
N(2)-C(8)-C(3)	118,28(13)
N(2)-C(9)-C(10)	104,93(15)
N(2)-C(9)-H(9A)	110,8
C(10)-C(9)-H(9A)	110,8
N(2)-C(9)-H(9B)	110,8
C(10)-C(9)-H(9B)	110,8
H(9A)-C(9)-H(9B)	108,8
C(11)-C(10)-C(9)	120,3(2)
C(11)-C(10)-C(14)	60,18(13)
C(9)-C(10)-C(14)	107,82(15)
C(11)-C(10)-H(10)	118,0
C(9)-C(10)-H(10)	118,0
C(14)-C(10)-H(10)	118,0
C(10)-C(11)-C(13)	121,92(19)

## 046321

C(10)-C(11)-C(14)	60,07(14)
C(13)-C(11)-C(14)	121,66(19)
C(10)-C(11)-C(12)	114,8(2)
C(13)-C(11)-C(12)	113,9(2)
C(14)-C(11)-C(12)	114,14(18)
C(11)-C(12)-H(12A)	109,5
C(11)-C(12)-H(12B)	109,5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109,5
C(11)-C(12)-H(12C)	109,5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109,5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109,5
C(11)-C(13)-H(13A)	109,5
C(11)-C(13)-H(13B)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(11)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
C(10)-C(14)-C(11)	59,75(14)
C(10)-C(14)-C(15)	108,04(15)
C(11)-C(14)-C(15)	120,32(16)
C(10)-C(14)-H(14)	118,0
C(11)-C(14)-H(14)	118,0
C(15)-C(14)-H(14)	118,0
N(2)-C(15)-C(14)	104,39(13)
N(2)-C(15)-C(16)	111,18(13)
C(14)-C(15)-C(16)	108,87(13)
N(2)-C(15)-H(15)	110,7
C(14)-C(15)-H(15)	110,7
C(16)-C(15)-H(15)	110,7
O(3)-C(16)-N(3)	123,70(15)
O(3)-C(16)-C(15)	122,40(14)
N(3)-C(16)-C(15)	113,89(13)
N(3)-C(17)-C(18)	108,50(13)
N(3)-C(17)-C(19)	112,62(13)
C(18)-C(17)-C(19)	109,24(14)

N(3)-C(17)-H(17)	108,8
C(18)-C(17)-H(17)	108,8
C(19)-C(17)-H(17)	108,8
N(4)-C(18)-C(17)	178,6(2)
C(20)-C(19)-C(17)	111,27(13)
C(20)-C(19)-H(19A)	109,4
C(17)-C(19)-H(19A)	109,4
C(20)-C(19)-H(19B)	109,4
C(17)-C(19)-H(19B)	109,4
H(19A)-C(19)-H(19B)	108,0
C(21)-C(20)-C(19)	112,17(13)
C(21)-C(20)-C(23)	102,32(14)
C(19)-C(20)-C(23)	115,26(15)
C(21)-C(20)-H(20)	108,9
C(19)-C(20)-H(20)	108,9
C(23)-C(20)-H(20)	108,9
O(4)-C(21)-N(5)	126,30(18)
O(4)-C(21)-C(20)	125,79(17)
N(5)-C(21)-C(20)	107,91(15)
N(5)-C(22)-C(23)	102,06(17)
N(5)-C(22)-H(22A)	111,4
C(23)-C(22)-H(22A)	111,4
N(5)-C(22)-H(22B)	111,4
C(23)-C(22)-H(22B)	111,4
H(22A)-C(22)-H(22B)	109,2
C(22)-C(23)-C(20)	103,82(18)
C(22)-C(23)-H(23A)	111,0
C(20)-C(23)-H(23A)	111,0
C(22)-C(23)-H(23B)	111,0
C(20)-C(23)-H(23B)	111,0
H(23A)-C(23)-H(23B)	109,0

---

Преобразования симметрии, используемые, для генерирования эквивалентных атомов.

Таблица Н

Анизотропные параметры замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для примера 13, твердая форма 1.Экспонент анизотропного коэффициента сдвига принимает вид:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
F(1)	105(3)	87(3)	329(14)	-12(6)	-36(6)	-6(2)
F(2)	113(4)	185(4)	107(3)	29(2)	25(2)	-68(3)
F(3)	138(4)	170(5)	91(2)	18(3)	-44(2)	-92(4)
F(1A)	55(3)	183(9)	470(30)	64(16)	-24(9)	-39(4)
F(2A)	317(18)	99(4)	86(4)	-28(3)	-12(6)	-34(7)
F(3A)	185(11)	94(6)	103(4)	17(3)	-12(4)	-63(6)
N(1)	48(1)	70(1)	44(1)	10(1)	-3(1)	-5(1)
N(2)	42(1)	64(1)	42(1)	7(1)	-7(1)	0(1)
N(3)	45(1)	45(1)	42(1)	2(1)	-6(1)	-4(1)
N(4)	46(1)	140(2)	110(2)	-65(2)	7(1)	-2(1)
N(5)	40(1)	105(1)	84(1)	12(1)	-14(1)	-6(1)
O(1)	75(1)	118(1)	59(1)	14(1)	-21(1)	-4(1)
O(2)	60(1)	92(1)	58(1)	32(1)	-8(1)	1(1)
O(3)	92(1)	51(1)	67(1)	12(1)	-19(1)	-3(1)
O(4)	76(1)	79(1)	102(1)	36(1)	-15(1)	14(1)
C(1)	86(2)	113(2)	79(2)	7(2)	-14(1)	-34(2)
C(2)	51(1)	90(1)	48(1)	1(1)	-3(1)	-4(1)
C(3)	47(1)	62(1)	43(1)	11(1)	0(1)	1(1)
C(4)	70(1)	70(1)	67(1)	-2(1)	7(1)	9(1)
C(5)	111(2)	67(1)	117(2)	-14(1)	17(2)	0(1)
C(6)	117(2)	108(2)	57(1)	-11(1)	18(1)	2(2)
C(7)	81(2)	138(3)	111(2)	-8(2)	10(2)	46(2)
C(8)	49(1)	58(1)	42(1)	7(1)	-6(1)	0(1)
C(9)	44(1)	88(1)	65(1)	16(1)	-11(1)	4(1)
C(10)	41(1)	99(2)	63(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(11)	57(1)	95(1)	56(1)	11(1)	-11(1)	-27(1)
C(12)	74(2)	150(3)	80(2)	23(2)	-9(1)	-55(2)
C(13)	93(2)	91(2)	72(1)	-3(1)	-13(1)	-32(1)
C(14)	47(1)	84(1)	44(1)	3(1)	-2(1)	-14(1)
C(15)	43(1)	54(1)	39(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(16)	41(1)	48(1)	44(1)	4(1)	-3(1)	1(1)

C(17)	39(1)	52(1)	51(1)	-5(1)	-6(1)	-2(1)
C(18)	42(1)	85(1)	73(1)	-33(1)	-9(1)	0(1)
C(19)	41(1)	58(1)	41(1)	1(1)	-4(1)	-5(1)
C(20)	40(1)	52(1)	41(1)	1(1)	-6(1)	-4(1)
C(21)	46(1)	62(1)	58(1)	4(1)	-9(1)	6(1)
C(22)	58(1)	103(2)	84(1)	14(1)	0(1)	-28(1)
C(23)	60(1)	64(1)	66(1)	19(1)	-4(1)	-12(1)

Твердотельный ЯМР-анализ соединения из примера 13, форм 1 и 4 проводили с использованием зонда CPMAS, размещенного в ЯМР-спектрометре Bruker-BioSpin Avance III 500 МГц (частота  $^1\text{H}$ ). Использовалась скорость вращения магического угла 15,0 кГц. Спектры формы 1 собирали при температуре окружающей среды (температура неконтролируемая), и спектры формы 4 собирали при 15°C.

Спектры  $^{13}\text{C}$  тТЯМР собирали, используя эксперимент относительно вращения под магическим углом перекрестной поляризации расщепленных протонов (CPMAS). Во время спектрального сбора применялось фазово-модулированное поле развязки протонов 80-100 кГц. Время контакта с перекрестной поляризацией было установлено на 2 мс, и задержка повторного цикла составляла до 3,5 секунд для формы 1 и формы 4. Количество сканирований было отрегулировано для получения адекватного соотношения сигнала к шуму. Шкала химического сдвига  $^{13}\text{C}$  основывалась, используя эксперимент  $^{13}\text{C}$  CPMAS на внешнем стандарте кристаллического адмантана, устанавливая его резонанс в сильном поле 29,5 м.д.

Спектры  $^{19}\text{F}$  тТЯМР собирали, используя эксперимент относительно вращения под магическим углом расщепленных протонов (MAS). Во время спектрального сбора применялось фазово-модулированное поле развязки протонов 80-100 кГц. Спектры собирали с задержкой повторного цикла до 6 секунд для формы 1 и 5,25 секунд для формы 4. Количество сканирований было отрегулировано для получения адекватного соотношения сигнала к шуму. Шкала химического сдвига  $^{19}\text{F}$  основывалась, используя эксперимент  $^{19}\text{F}$  MAS на внешнем стандарте трифторуксусной кислоты (50%/50% об./об. в  $\text{H}_2\text{O}$ ), устанавливая его резонанс на -76,54 м.д.

Автоматический выбор пиков проводился, используя программное обеспечение Bruker-BioSpin TopSpin версию 3.6. Как правило, для предварительного отбора пиков использовалось пороговое значение 4% относительной интенсивности. Выход автоматизированного подбора пиков был визуально проверен так, чтобы убедиться в действительности, и корректировки были внесены вручную, если необходимо. Хотя конкретные значения пиков твердотельного ЯМР докладываются в данном документе, существует диапазон для этих значений пиков из-за отличия в приборах, образцах и подготовке образцов. Это обычная практика в области твердотельного ЯМР из-за разницы, свойственной положениям пиков. Типичная вариабельность для значения оси x химического сдвига  $^{13}\text{C}$  составляет приблизительно плюс-минус 0,2 м.д., если не указано иное, для кристаллического твердого вещества. Вариабельность для значения оси x химического сдвига  $^{19}\text{F}$  составляет плюс-минус 0,1 м.д. Высота пиков твердотельного ЯМР, указана в данном документе, представляет собой относительную интенсивность. Интенсивность твердотельного ЯМР может меняться в зависимости от фактической установки экспериментальных параметров и тепловой истории образца.

$^{13}\text{C}$  твердотельный ЯМР для примера 13, формы 1 получали, как описывается выше, и был определен следующий перечень пиков для примера 13, формы 1. Вариабельность для значений химических сдвигов  $^{13}\text{C}$  составляет  $\pm 0,2$  м.д., если не указано иное.

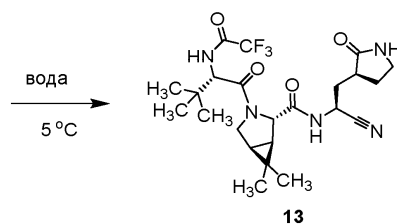
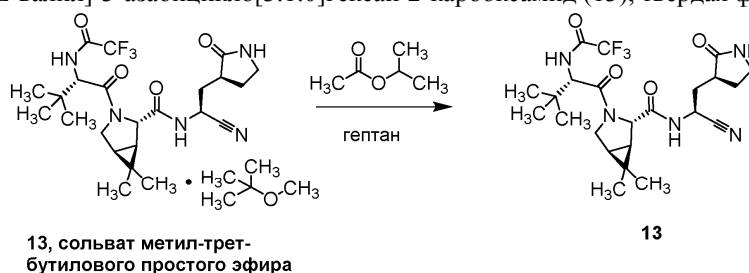
$^{13}\text{C}$ Химический сдвиг (м.д.)	Относительная интенсивность (%)	$^{13}\text{C}$ Химический сдвиг (м.д.)	Относительная интенсивность (%)	$^{13}\text{C}$ Химический сдвиг (м.д.)	Относительная интенсивность (%)
178,9	24	62,7	24	$33,0 \pm 0,1$	35
172,3	21	58,6	27	$31,0 \pm 0,1$	31
172,1	25	47,2	26	$27,9 \pm 0,1$	100
169,6	21	40,3	28	26,3	58
156,7	14	39,4	24	26,0	41
123,5	10	39,0	31	$20,8 \pm 0,1$	49
$122,6 \pm 0,1$	6	$37,8 \pm 0,1$	48	$13,0 \pm 0,1$	47
118,5	4	$37,4 \pm 0,1$	41		
116,1	4	$34,6 \pm 0,1$	33		

Получали F твердотельный ЯМР соединения примера 13, формы 1, и определяли пик  $^{19}\text{F}$  твердотельного ЯМР при химическом сдвиге  $-73,3 \pm 0,1$  м.д.

Характеристические пики для соединения примера 13, формы 1 представляют собой  $^{19}\text{F}$ -пик с химическим сдвигом при  $-73,3 \pm 0,1$  м.д. в комбинации с  $^{13}\text{C}$ -пиками с химическими сдвигами при  $31,0 \pm 0,1$  м.д.,  $27,9 \pm 0,1$  м.д. и  $178,9 \pm 0,2$  м.д.

Альтернативная перекристаллизация примера 13; получение твердой формы 4.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13), твердая форма 4



Стадия 1. Перекристаллизация (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13) из пропан-2-илацетата и гептана.

Смесь из пропан-2-илацетата (50 мл) и гептана (50 мл) добавляли в 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, твердая форма 2 (из второго альтернативного синтеза примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира; 10,02 г, 17,0 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C и 3500 об./мин. на протяжении ночи. Затем медленно добавляли гептан (50 мл), и перемешивание продолжали на протяжении 30 минут, после чего смесь охлаждали до 10°C на протяжении 30 минут. После перемешивания на протяжении дополнительных 2 часов, суспензию фильтровали; отфильтрованный корж промывали смесью из пропан-2-илацетата (4 мл) и гептана (16 мл) и затем сушили при 55°C в вакууме, получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13) в виде кристаллического твердого вещества. Часть данного материала использовалась в следующей перекристаллизации. Выход: 7,74 г, 15,5 ммоль, 91%.

Стадия 2. Перекристаллизация (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13) из воды.

Суспензию 13 (с предыдущей стадии; 1,0 г, 2,0 ммоль) в воде (12 мл) перемешивали при 5°C на

протяжении 21 дня, после чего твердое вещество собирали фильтрованием. Затем сушили в вакууме на протяжении 10 минут и сушили на воздухе в тонком слое на бумаге на протяжении 20 минут, получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13) в виде белого кристаллического твердого вещества. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для данного материала, обозначена как твердая форма 4, представлена на Фигуре 6; характеристические пики приводятся в таблице J. Выход: 755 мг, 1,51 ммоль, 76%. Способ сбора данных порошковой рентгеновской дифракции описаны в альтернативном синтезе примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, стадия 8.

Таблица J

Выбраны пики порошковой рентгеновской дифракции для 13, твердая форма 4

Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)
7,6	15	20,4	43	30,6	3
9,8	14	20,7	44	30,8	5
10,8	7	21,1	42	31,3	3
11,2	4	21,6	9	31,8	6
11,4	4	21,8	16	32,5	6
11,4	8	22,3	53	32,8	4
11,7	5	23,1	14	33,2	4
12,0	6	23,4	11	34,4	9
12,3	82	24,2	9	35,5	12
12,7	61	24,9	12	35,6	7
13,7	4	25,2	8	35,6	7
14,9	3	26,1	4	36,0	3
15,1	5	27,0	5	36,4	3
15,9	100	27,2	15	37,1	6
17,5	47	28,1	17	38,7	3
18,0	5	28,9	4	39,4	3
18,2	57	29,4	9	39,5	3
18,5	21	29,5	4	39,8	4
18,8	37	29,8	5		
20,0	12	30,0	21		

Определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 4

Образец из примера 13 подвергали кристаллизации путем диффузии при комнатной температуре, используя этилацетат и пентан; один из полученных в результате кристаллов использовался для определения структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла. Диаграмма ORTEP данных монокристалла показана на фиг. 7. Программное обеспечение Mercury использовалось для исчисления порошковой дифрактограммы из решенной кристаллической структуры; сравнение с дифракционной картиной из альтернативной перекристаллизации примера 13; Получение твердой формы 4 данного материала, идентифицированного как твердая форма 4 (смотрите фиг. 8). Характеристические пики для этих рассчитанных данных приведены в табл. K.

Таблица К

Данные порошковой дифрактограммы для 13, твердая форма 1, рассчитанной из определения структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 4

Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)	Угол (°2-тета) +/- 0,2° 2-Тета	Относительная интенсивность (%)
7,6	22	20,1	6	29,9	3
9,7	19	20,4	40	30,0	13
10,8	10	20,7	31	30,7	3
11,2	4	21,1	32	30,9	3
11,3	7	21,6	8	31,3	3
11,7	6	21,8	12	31,9	3
12,2	100	22,3	35	32,6	4
12,6	49	22,5	3	33,2	5
13,7	4	23,1	13	34,5	7
14,9	3	23,5	7	35,5	6
15,1	4	24,2	8	35,8	6
15,7	14	24,8	6	37,2	3
15,9	82	24,9	8	39,9	3
17,5	35	25,2	7		
18,2	54	26,2	4		
18,5	14	27,0	4		
18,7	31	27,2	7		
19,9	3	28,1	11		

Рентгеноструктурный анализ монокристалла.

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Venture при -100°C. Сбор данных состоял из омега и фи сканов.

Структуру определяли с применением внутреннего фазирования, используя программное обеспечение SHELX, приемлемое в пространственной группе P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> орторомбической системы. Структуру затем оптимизировали, применяя методику наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы были найдены и оптимизированы, используя анизотропные параметры замещения.

Атомы водорода, размещенные на азоте, определяли из карты разностей Фурье и уточняли по ограниченному расстояниям. Оставшиеся атомы водорода, размещали в рассчитанные положения и давали насакивать на их атомы носители. Конечное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры, используя вероятные способы (Hoof 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek). Абсолютную стереохимию не определяли, через значение параметров Хоофта/Парсонса/Флека, которые не соответствуют спецификации и стандартным отклонениям.

Конечный R-индекс составлял 6,3%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Соответствующий кристалл, сбор данных и уточнения представлены в табл. L. Атомные координаты, длина связи, углы связи и параметры замещения приводятся в табл. M-P.



## Программное обеспечение и ссылки.

**SHELXTL**, Version 5,1, Bruker AXS, 1997.

**PLATON**, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

**MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, и J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

**OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, и H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

R. W. W. Hoofit, L. H. Straver, и A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Таблица L

Данные кристалла и уточнения структуры для примера 13, твердая форма 4

Эмпирическая формула	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	
Масса по формуле	499,53	
Температура	173(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Система кристалла	Орторомбическая	
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Параметры элементарной ячейки	$a = 9,2114(9) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15,1607(16) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 18,191(2) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Объем	2540,5(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	1,306 мг/м <sup>3</sup>	
Коэффициент поглощения	0,892 мм <sup>-1</sup>	
F(000)	1056	
Размер кристалла	0,100 x 0,060 x 0,040 мм <sup>3</sup>	
Тета-диапазон для сбора данных	от 3,795 до 54,284°	
Диапазоны индексов	-9 ≤ h ≤ 9, -15 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 18	
Собранные отражения	15896	
Независимые отражения	3070 [ $R_{int} = 0,1260$ ]	
Полнота до тета = 54,284°	99,1%	
Коррекция поглощения	Эмпирические	
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении на $F^2$	
Данные / ограничения / параметры	3070 / 9 / 349	
Критерий согласованности на $F^2$	1,067	
Конечные R индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0625$ , $wR2 = 0,1515$	
R индексы (все данные)	$R1 = 0,0696$ , $wR2 = 0,1578$	
Параметр абсолютной структуры	0,14(14)	
Коэффициент экстинкции	н/о	
Наибольший диф. пик и яма	0,280 и -0,220 е.Å <sup>-3</sup>	

Таблица М

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для примера 13, твердая форма 4.  $U(\text{экв.})$  определены как одна третья следа ортогонализированного тензора  $U^j$

	x	y	z	$U(\text{экв.})$
F(1)	4306(16)	6041(7)	2387(4)	174(5)
F(2)	2770(10)	5589(8)	1525(8)	181(5)
F(3)	4932(11)	6015(5)	1280(6)	114(3)
O(1)	4026(8)	4159(6)	2397(4)	80(2)
C(1)	4115(14)	5581(8)	1775(8)	105(3)
C(2)	4561(14)	4555(7)	1871(9)	65(3)
F(1A)	3230(70)	5710(30)	2210(20)	174(5)
F(2A)	3400(40)	5940(30)	1470(40)	181(5)
F(3A)	4940(60)	6060(30)	1660(30)	114(3)
O(1A)	4410(40)	4580(20)	2430(20)	80(2)
C(1A)	4210(70)	5320(30)	1790(40)	105(3)
C(2A)	4840(70)	4850(40)	1940(40)	65(3)
N(1)	5533(5)	4303(3)	1395(2)	57(1)
N(2)	8573(4)	3139(3)	1925(2)	53(1)
N(3)	6772(4)	3489(3)	3714(2)	51(1)
N(4)	8394(7)	4673(5)	5053(4)	103(2)
N(5)	1220(5)	3638(4)	4615(3)	80(2)
O(2)	8305(4)	3783(3)	826(2)	76(1)
O(3)	7583(4)	4429(3)	2845(2)	70(1)

## 046321

O(4)	2759(5)	2668(3)	5176(3)	84(1)
C(3)	6097(5)	3407(4)	1448(3)	55(1)
C(4)	5356(6)	2775(4)	886(4)	66(2)
C(5)	3799(7)	2611(6)	1123(5)	100(2)
C(6)	5336(8)	3163(5)	106(3)	80(2)
C(7)	6176(8)	1903(5)	876(5)	94(2)
C(8)	7747(6)	3468(3)	1378(3)	55(1)
C(9)	10166(5)	3230(5)	1885(3)	68(2)
C(10)	10729(6)	2754(5)	2548(4)	73(2)
C(11)	10341(7)	1816(5)	2669(3)	73(2)
C(12)	9762(8)	1239(5)	2060(4)	89(2)
C(13)	11307(8)	1311(5)	3196(4)	96(2)
C(14)	9439(6)	2528(4)	3023(3)	62(2)
C(15)	8090(5)	2884(4)	2660(3)	51(1)
C(16)	7471(5)	3677(3)	3070(3)	49(1)
C(17)	6277(6)	4180(4)	4192(3)	61(2)
C(18)	7465(7)	4485(4)	4670(4)	78(2)
C(19)	5031(6)	3887(4)	4683(3)	62(2)
C(20)	3625(6)	3736(4)	4274(3)	59(2)
C(21)	2506(6)	3278(4)	4745(3)	61(1)
C(22)	1247(7)	4355(5)	4095(4)	80(2)
C(23)	2822(6)	4572(4)	4041(4)	71(2)

Таблица N  
Длина связей [Å] и углы [°] для примера 13, твердая форма 4

F(1)-C(1)	1,326(15)
F(2)-C(1)	1,320(15)
F(3)-C(1)	1,345(14)
O(1)-C(2)	1,233(18)
C(1)-C(2)	1,618(18)
C(2)-N(1)	1,303(15)
F(1A)-C(1A)	1,33(3)
F(1A)-F(2A)	1,40(7)

F(2A)-C(1A)	1,33(3)
F(2A)-F(3A)	1,47(7)
F(3A)-C(1A)	1,34(3)
F(3A)-C(2A)	1,90(8)
O(1A)-C(2A)	1,05(8)
O(1A)-C(1A)	1,62(7)
C(1A)-C(2A)	0,95(8)
C(2A)-N(1)	1,45(6)
N(1)-C(3)	1,458(7)
N(1)-H(1X)	0,98(3)
N(2)-C(8)	1,348(7)
N(2)-C(15)	1,462(7)
N(2)-C(9)	1,476(7)
N(3)-C(16)	1,368(7)
N(3)-C(17)	1,436(7)
N(3)-H(3X)	0,98(3)
N(4)-C(18)	1,140(9)
N(5)-C(21)	1,326(8)
N(5)-C(22)	1,441(9)
N(5)-H(5X)	0,99(3)
O(2)-C(8)	1,225(7)
O(3)-C(16)	1,215(6)
O(4)-C(21)	1,236(7)
C(3)-C(8)	1,528(7)
C(3)-C(4)	1,559(8)
C(3)-H(3)	1,0000
C(4)-C(5)	1,518(9)
C(4)-C(7)	1,522(9)
C(4)-C(6)	1,537(9)
C(5)-H(5A)	0,9800
C(5)-H(5B)	0,9800
C(5)-H(5C)	0,9800
C(6)-H(6A)	0,9800
C(6)-H(6B)	0,9800
C(6)-H(6C)	0,9800

## 046321

C(7)-H(7A)	0,9800
C(7)-H(7B)	0,9800
C(7)-H(7C)	0,9800
C(9)-C(10)	1,497(9)
C(9)-H(9A)	0,9900
C(9)-H(9B)	0,9900
C(10)-C(11)	1,483(10)
C(10)-C(14)	1,509(8)
C(10)-H(10)	1,0000
C(11)-C(14)	1,507(8)
C(11)-C(12)	1,509(9)
C(11)-C(13)	1,516(10)
C(12)-H(12A)	0,9800
C(12)-H(12B)	0,9800
C(12)-H(12C)	0,9800
C(13)-H(13A)	0,9800
C(13)-H(13B)	0,9800
C(13)-H(13C)	0,9800
C(14)-C(15)	1,506(7)
C(14)-H(14)	1,0000
C(15)-C(16)	1,525(7)
C(15)-H(15)	1,0000
C(17)-C(18)	1,472(10)
C(17)-C(19)	1,521(8)
C(17)-H(17)	1,0000
C(19)-C(20)	1,511(8)
C(19)-H(19A)	0,9900
C(19)-H(19B)	0,9900
C(20)-C(21)	1,509(8)
C(20)-C(23)	1,528(8)
C(20)-H(20)	1,0000
C(22)-C(23)	1,491(9)
C(22)-H(22A)	0,9900
C(22)-H(22B)	0,9900
C(23)-H(23A)	0,9900

## 046321

C(23)-H(23B)	0,9900
F(2)-C(1)-F(1)	114,1(13)
F(2)-C(1)-F(3)	106,9(11)
F(1)-C(1)-F(3)	103,3(11)
F(2)-C(1)-C(2)	106,5(12)
F(1)-C(1)-C(2)	112,4(11)
F(3)-C(1)-C(2)	113,6(11)
O(1)-C(2)-N(1)	130,4(10)
O(1)-C(2)-C(1)	116,8(11)
N(1)-C(2)-C(1)	112,6(11)
C(1A)-F(1A)-F(2A)	59(2)
C(1A)-F(2A)-F(1A)	58(2)
C(1A)-F(2A)-F(3A)	57(2)
F(1A)-F(2A)-F(3A)	85(4)
C(1A)-F(3A)-F(2A)	56(2)
C(1A)-F(3A)-C(2A)	28(3)
F(2A)-F(3A)-C(2A)	84(4)
C(2A)-O(1A)-C(1A)	34(4)
C(2A)-C(1A)-F(1A)	125(8)
C(2A)-C(1A)-F(2A)	171(9)
F(1A)-C(1A)-F(2A)	63(4)
C(2A)-C(1A)-F(3A)	112(7)
F(1A)-C(1A)-F(3A)	94(5)
F(2A)-C(1A)-F(3A)	67(4)
C(2A)-C(1A)-O(1A)	38(5)
F(1A)-C(1A)-O(1A)	89(4)
F(2A)-C(1A)-O(1A)	149(5)
F(3A)-C(1A)-O(1A)	131(7)
C(1A)-C(2A)-O(1A)	108(8)
C(1A)-C(2A)-N(1)	120(8)
O(1A)-C(2A)-N(1)	121(5)
C(1A)-C(2A)-F(3A)	41(4)
O(1A)-C(2A)-F(3A)	129(5)
N(1)-C(2A)-F(3A)	110(5)

C(2)-N(1)-C(3)	118,3(7)
C(2A)-N(1)-C(3)	130(3)
C(2)-N(1)-H(1X)	120(4)
C(2A)-N(1)-H(1X)	102(5)
C(3)-N(1)-H(1X)	121(4)
C(8)-N(2)-C(15)	127,0(4)
C(8)-N(2)-C(9)	119,4(5)
C(15)-N(2)-C(9)	111,8(4)
C(16)-N(3)-C(17)	121,1(4)
C(16)-N(3)-H(3X)	113(4)
C(17)-N(3)-H(3X)	123(4)
C(21)-N(5)-C(22)	114,3(5)
C(21)-N(5)-H(5X)	120(4)
C(22)-N(5)-H(5X)	125(4)
N(1)-C(3)-C(8)	107,0(4)
N(1)-C(3)-C(4)	111,9(4)
C(8)-C(3)-C(4)	114,7(5)
N(1)-C(3)-H(3)	107,7
C(8)-C(3)-H(3)	107,7
C(4)-C(3)-H(3)	107,7
C(5)-C(4)-C(7)	109,3(6)
C(5)-C(4)-C(6)	108,2(5)
C(7)-C(4)-C(6)	109,1(6)
C(5)-C(4)-C(3)	109,2(5)
C(7)-C(4)-C(3)	108,9(5)
C(6)-C(4)-C(3)	112,1(5)
C(4)-C(5)-H(5A)	109,5
C(4)-C(5)-H(5B)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109,5
C(4)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109,5
C(4)-C(6)-H(6A)	109,5
C(4)-C(6)-H(6B)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109,5

C(4)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109,5
C(4)-C(7)-H(7A)	109,5
C(4)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109,5
C(4)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109,5
O(2)-C(8)-N(2)	120,8(5)
O(2)-C(8)-C(3)	120,6(5)
N(2)-C(8)-C(3)	118,5(5)
N(2)-C(9)-C(10)	105,1(5)
N(2)-C(9)-H(9A)	110,7
C(10)-C(9)-H(9A)	110,7
N(2)-C(9)-H(9B)	110,7
C(10)-C(9)-H(9B)	110,7
H(9A)-C(9)-H(9B)	108,8
C(11)-C(10)-C(9)	119,9(5)
C(11)-C(10)-C(14)	60,5(4)
C(9)-C(10)-C(14)	107,3(4)
C(11)-C(10)-H(10)	118,2
C(9)-C(10)-H(10)	118,2
C(14)-C(10)-H(10)	118,2
C(10)-C(11)-C(14)	60,6(4)
C(10)-C(11)-C(12)	122,2(6)
C(14)-C(11)-C(12)	122,3(5)
C(10)-C(11)-C(13)	115,9(6)
C(14)-C(11)-C(13)	114,6(5)
C(12)-C(11)-C(13)	112,2(6)
C(11)-C(12)-H(12A)	109,5
C(11)-C(12)-H(12B)	109,5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109,5
C(11)-C(12)-H(12C)	109,5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109,5



## 046321

H(12B)-C(12)-H(12C)	109,5
C(11)-C(13)-H(13A)	109,5
C(11)-C(13)-H(13B)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(11)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
C(15)-C(14)-C(11)	121,6(5)
C(15)-C(14)-C(10)	108,5(5)
C(11)-C(14)-C(10)	58,9(4)
C(15)-C(14)-H(14)	117,6
C(11)-C(14)-H(14)	117,6
C(10)-C(14)-H(14)	117,6
N(2)-C(15)-C(14)	104,2(4)
N(2)-C(15)-C(16)	110,6(4)
C(14)-C(15)-C(16)	112,1(4)
N(2)-C(15)-H(15)	109,9
C(14)-C(15)-H(15)	109,9
C(16)-C(15)-H(15)	109,9
O(3)-C(16)-N(3)	121,6(5)
O(3)-C(16)-C(15)	122,9(5)
N(3)-C(16)-C(15)	115,5(4)
N(3)-C(17)-C(18)	110,5(4)
N(3)-C(17)-C(19)	112,4(5)
C(18)-C(17)-C(19)	107,8(5)
N(3)-C(17)-H(17)	108,7
C(18)-C(17)-H(17)	108,7
C(19)-C(17)-H(17)	108,7
N(4)-C(18)-C(17)	176,2(8)
C(20)-C(19)-C(17)	113,7(5)
C(20)-C(19)-H(19A)	108,8
C(17)-C(19)-H(19A)	108,8
C(20)-C(19)-H(19B)	108,8
C(17)-C(19)-H(19B)	108,8
H(19A)-C(19)-H(19B)	107,7

C(21)-C(20)-C(19)	112,1(5)
C(21)-C(20)-C(23)	102,0(5)
C(19)-C(20)-C(23)	115,2(5)
C(21)-C(20)-H(20)	109,1
C(19)-C(20)-H(20)	109,1
C(23)-C(20)-H(20)	109,1
O(4)-C(21)-N(5)	126,1(5)
O(4)-C(21)-C(20)	125,2(5)
N(5)-C(21)-C(20)	108,6(5)
N(5)-C(22)-C(23)	103,1(5)
N(5)-C(22)-H(22A)	111,1
C(23)-C(22)-H(22A)	111,1
N(5)-C(22)-H(22B)	111,1
C(23)-C(22)-H(22B)	111,1
H(22A)-C(22)-H(22B)	109,1
C(22)-C(23)-C(20)	105,6(5)
C(22)-C(23)-H(23A)	110,6
C(20)-C(23)-H(23A)	110,6
C(22)-C(23)-H(23B)	110,6
C(20)-C(23)-H(23B)	110,6
H(23A)-C(23)-H(23B)	108,7

Преобразования симметрии, используемые, для генерирования эквивалентных атомов.

Таблица Р

Анизотропные параметры замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для примера 13, твердая форма 4.

Экспонент анизотропного коэффициента сдвига принимает вид:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
F(1)	279(15)	138(7)	106(5)	-56(5)	-28(7)	100(8)
F(2)	69(5)	172(9)	302(12)	75(9)	-10(7)	44(5)
F(3)	143(5)	83(3)	117(7)	-10(5)	-24(6)	33(3)
O(1)	77(5)	91(6)	74(3)	1(4)	29(3)	9(4)
C(1)	116(7)	76(10)	122(8)	6(9)	25(6)	43(10)

## 046321

C(2)	65(7)	68(9)	63(6)	-13(7)	-5(5)	18(6)
F(1A)	279(15)	138(7)	106(5)	-56(5)	-28(7)	100(8)
F(2A)	69(5)	172(9)	302(12)	75(9)	-10(7)	44(5)
F(3A)	143(5)	83(3)	117(7)	-10(5)	-24(6)	33(3)
O(1A)	77(5)	91(6)	74(3)	1(4)	29(3)	9(4)
C(1A)	116(7)	76(10)	122(8)	6(9)	25(6)	43(10)
C(2A)	65(7)	68(9)	63(6)	-13(7)	-5(5)	18(6)
N(1)	49(2)	70(3)	53(3)	-1(2)	3(2)	19(2)
N(2)	38(2)	75(3)	45(3)	-2(2)	3(2)	2(2)
N(3)	50(2)	51(2)	52(3)	1(2)	3(2)	4(2)
N(4)	60(3)	130(5)	119(5)	-49(4)	0(4)	-10(3)
N(5)	53(3)	105(4)	82(4)	17(3)	15(3)	11(3)
O(2)	51(2)	114(3)	62(3)	25(2)	12(2)	6(2)
O(3)	78(2)	55(2)	76(3)	4(2)	18(2)	0(2)
O(4)	82(3)	83(3)	86(3)	30(3)	-2(2)	-11(2)
C(3)	45(3)	70(3)	51(3)	9(3)	4(2)	9(3)
C(4)	48(3)	70(4)	79(4)	-5(3)	-7(3)	5(3)
C(5)	56(3)	131(6)	114(6)	-16(5)	4(4)	-22(4)
C(6)	76(4)	107(5)	59(4)	-15(4)	-9(3)	12(4)
C(7)	82(4)	83(5)	117(6)	-17(4)	-18(4)	6(4)
C(8)	44(3)	60(3)	60(4)	-2(3)	6(3)	7(2)
C(9)	37(3)	95(4)	70(4)	-2(4)	1(3)	2(3)
C(10)	41(3)	105(5)	73(4)	-24(4)	-8(3)	5(3)
C(11)	69(4)	82(4)	67(4)	-11(4)	-12(3)	20(3)
C(12)	85(4)	96(5)	87(5)	-24(4)	-17(4)	34(4)
C(13)	82(4)	116(6)	90(5)	-25(4)	-18(4)	48(4)
C(14)	55(3)	74(4)	57(3)	-6(3)	-6(3)	16(3)
C(15)	44(2)	59(3)	51(3)	0(3)	-4(2)	2(2)
C(16)	39(2)	48(3)	59(3)	2(3)	3(2)	-4(2)
C(17)	49(3)	62(3)	73(4)	-3(3)	2(3)	3(3)
C(18)	57(4)	85(4)	92(5)	-26(4)	26(4)	-8(3)
C(19)	59(3)	65(3)	63(4)	0(3)	15(3)	8(3)
C(20)	49(3)	61(3)	66(4)	6(3)	2(3)	6(2)
C(21)	58(3)	72(4)	53(3)	6(3)	6(3)	2(3)
C(22)	65(4)	92(5)	82(5)	13(4)	11(3)	16(3)
C(23)	62(3)	74(4)	77(4)	21(3)	7(3)	5(3)

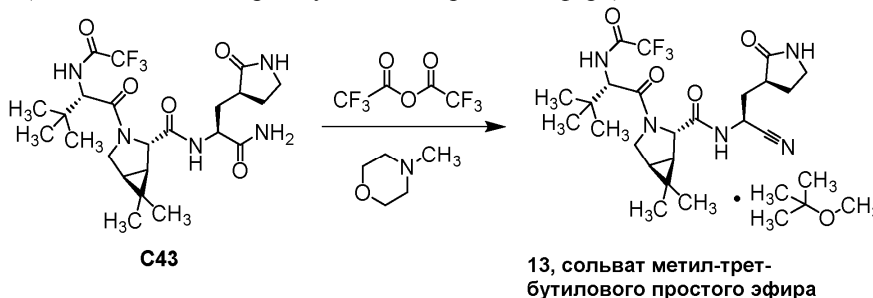
Перечень пиков  $^{13}\text{C}$  твердотельного ЯМР формы 4 PF-07321332-00. Варибельность для значений химического сдвига  $^{13}\text{C}$  составляет  $\pm 0,2$  м.д., если не указывается иное.

<sup>13</sup> C Химический сдвиг (м.д.)	Относительная интенсивность (%)	<sup>13</sup> C Химический сдвиг (м.д.)	Относительная интенсивность (%)	<sup>13</sup> C Химический сдвиг (м.д.)	Относительная интенсивность (%)
179,3	16	62,0	17	32,9	16
178,8	11	58,5	26	31,9	23
172,3	20	47,1	26	31,3 ± 0,1	16
169,6	8	41,5	17	29,7	18
168,6	12	40,2	12	27,9 ± 0,1	100
156,7	12	38,8	22	26,9 ± 0,1	36
123,7	4	38,3	27	26,2	28
120,1	6	37,9	43	25,9	18
119,1	4	37,5	39	21,6 ± 0,1	31
118,5	4	37,0	25	20,8 ± 0,1	22
62,4	16	34,4	13	12,9 ± 0,1	46

Получали <sup>19</sup>F твердотельный ЯМР соединения примера 13, форма 4, и определяли пик при -73,6±0,1 с относительной интенсивностью 100%.

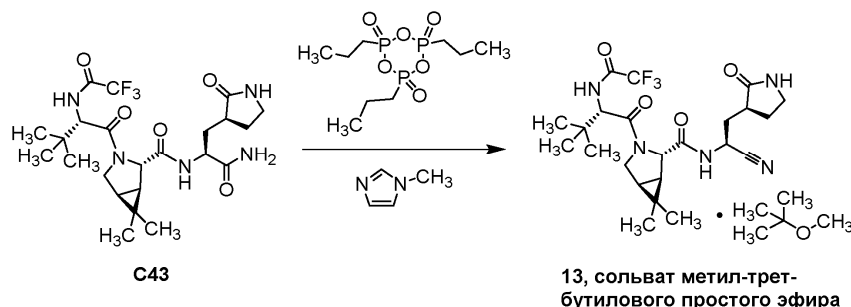
Для соединения примера 13, форма 4, были идентифицированы шесть характеристических пиков: <sup>19</sup>F химический сдвиг при -73,6 ± 0,1 м.д. и <sup>13</sup>C химические сдвиги при 26,9±0,1 м.д., 21,6±0,1 м.д., 41,5±0,2 м.д., 27,9±0,1 м.д., и 12,9±0,1. Пик <sup>19</sup>F с химическим сдвигом при -73,6±0,1 м.д. является характеристическим для соединения примера 13, форма 4. Пики <sup>13</sup>C при 26,9±0,1 м.д., 21,6±0,1 м.д. и 41,5±0,1 м.д., каждый, представляют собой характеристические пики для соединения примера 13, форма 4. Пики <sup>13</sup>C при 27,9 м.д. и 12,9 м.д., каждый, является характеристическим для соединения примера 13, форма 4, когда взятые в сочетании с одним или более пиками, выбирают из пиков <sup>13</sup>C при 21,6 м.д., 26,9 м.д. и 41,5 м.д. и пика <sup>19</sup>F при -73,6 м.д.

Четвертый альтернативный синтез примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира).



При 0°C в суспензию S43 (5,0 г, 9,7 ммоль) в пропан-2-илацетате (7,6 мл/г, 38 мл) загружали 4-метилморфин (4,5 эквивалентов; 4,8 мл, 44 ммоль). В полученную в результате суспензию загружали трифторуксусный ангидрид (2,25 эквивалентов; 3,1 мл, 22 ммоль) на протяжении 1 часа с использованием дозирующего насоса. После перемешивания при 0°C на протяжении по меньшей мере 1 часа, реакционную смесь нагревали до приблизительно 20°C, гасили водой (8 мл/г, 40 мл), и перемешивали на протяжении по меньшей мере 10 минут. После декантирования, нижний (водный) слой отбрасывали, и в органический слой добавляли воду (8 мл/г, 40 мл). После перемешивания на протяжении по меньшей мере 10 минут, слои разделялись, и нижний (водный) слой отбрасывали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 4 мл/г (приблизительно 20 мл), после чего вакуум снимали, используя азот, и раствор нагревали до приблизительно 50°C. Метил-трет-бутиловый простой эфир (12 мл/г, 60 мл) медленно добавляли на протяжении по меньшей мере 4 часов с использованием капельной лейки, и реакционную смесь выдерживали при 50°C на протяжении по меньшей мере 1 часа перед тем, как охлаждали до 25°C на протяжении 1 часа. Полученную в результате суспензию выдерживали при 25°C на протяжении ночи, затем фильтровали, промывали последовательно смесью из пропан-2-илацетата и метил-трет-бутилового простого эфира [1:3 (об./об.); 2 мл/г], и метил-трет-бутилового простого эфира (2 мл/г, 10 мл), и сушили на фильтре на протяжении по меньшей мере 30 минут. Твердые вещества затем переносили в вакуумный шкаф при 50°C, и сушили на протяжении по меньшей мере 8 часов, получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира) в виде почти белого твердого вещества. Выход: 3,4 г, 5,8 ммоль, 60%.

Пятый альтернативный синтез примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира).



В суспензию С43 при комнатной температуре (4,0 г, 7,7 ммоль) в ацетонитриле (10 мл/г, 40 мл) загружали 1-метил-1Н-имидазол (4,6 эквивалентов; 2,84 мл, 35,6 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали до приблизительно 30°C. Раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида (50% раствор по массе в ацетонитриле; 2 эквивалента; 10,8 мл) добавляли на протяжении по меньшей мере 6 часов, используя насос. После того, как реакционную смесь перемешивали на протяжении по меньшей мере 10 часов, ее охлаждали до 25°C и осторожно гасили путем добавления насыщенного водного раствора натрия бикарбоната (7 мл/г, 28 мл) (экзотермический и дегазированный). Ацетонитрил затем дистиллировали при пониженном давлении; в полученную в результате смесь добавляли этилацетат (10 мл/г, 40 мл) и дополнительный насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (5 мл/г, 20 мл). После разделения фаз, нижний (водный) слой отбрасывали, и органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (3,5 мл/г; 14 мл). Водный слой снова отбрасывали, и органический слой концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 1 мл/г (4 мл). Метил-трет-бутиловый простой эфир (9 мл/г; 36 мл) загружали, и полученный в результате раствор нагревали до 50°C, что быстро приводило к образованию суспензии. Данную суспензию выдерживали при 50°C на протяжении по меньшей мере 30 минут, после чего ее охлаждали до 25°C на протяжении 1 часа и выдерживали при 25°C на протяжении по меньшей мере 8 часов. Суспензию затем фильтровали, промывали смесью из этилацетата и метил-трет-бутилового простого эфира [1:3 (об./об.); 2 мл/г], и затем промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром (2 мл/г; 8 мл). Собранное твердое вещество сушили на фильтре на протяжении по меньшей мере 30 минут, переносили в вакуумный шкаф при приблизительно 50°C, и сушили на протяжении по меньшей мере 8 часов, получая (1R,2S, 5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира) в виде почти белого твердого вещества. Выход: 2,9 г, 4,9 ммоль, 64%.

Примеры препарата для соединения примера 13.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид или его гидрат, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль соединения, гидрата или сольвата формулируют с получением таблетки с обычным немедленным высвобождением, покрытой пленкой для перорального введения, с дозами, которые находятся в диапазоне от 100 до 250 мг. В качестве примера, препарат с немедленным высвобождением описан в таблице препаратов и содержит обычные неактивные вспомогательные вещества микрокристаллическую целлюлозу и лактозы моногидрат (разбавители), кросповидон (дезинтегратор), коллоидный диоксид кремния (скользящее вещество), и натрия стеарил фумарат (смазывающее вещество). Таблетки с немедленным высвобождением покрыты пленочной оболочкой с использованием коммерчески доступных составов пленочной оболочки, включая Орадгу белый и Орадгу розовый. Все вспомогательные вещества, используемые в таблетках, покрыты пленочной оболочкой, приемлемы в широком смысле и присутствуют на прецедентных уровнях. Предоставленная композиция представляет собой пример рецептуры таблеток с немедленным высвобождением, и как таковой, квалифицированный специалист в данной области техники был бы способен использовать легкодоступные рутинные методики, используя альтернативные эксципиенты формуляции для изготовления соответствующих таблеток и достижения желаемых характеристик качества таблетки.

Примеры препарата: типичные препараты таблеток, покрытых оболочкой, (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

Таблетки с немедленным высвобождением с (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамидом (именуемый ниже как АФИ) изготавливаются с использованием обычных стандартных

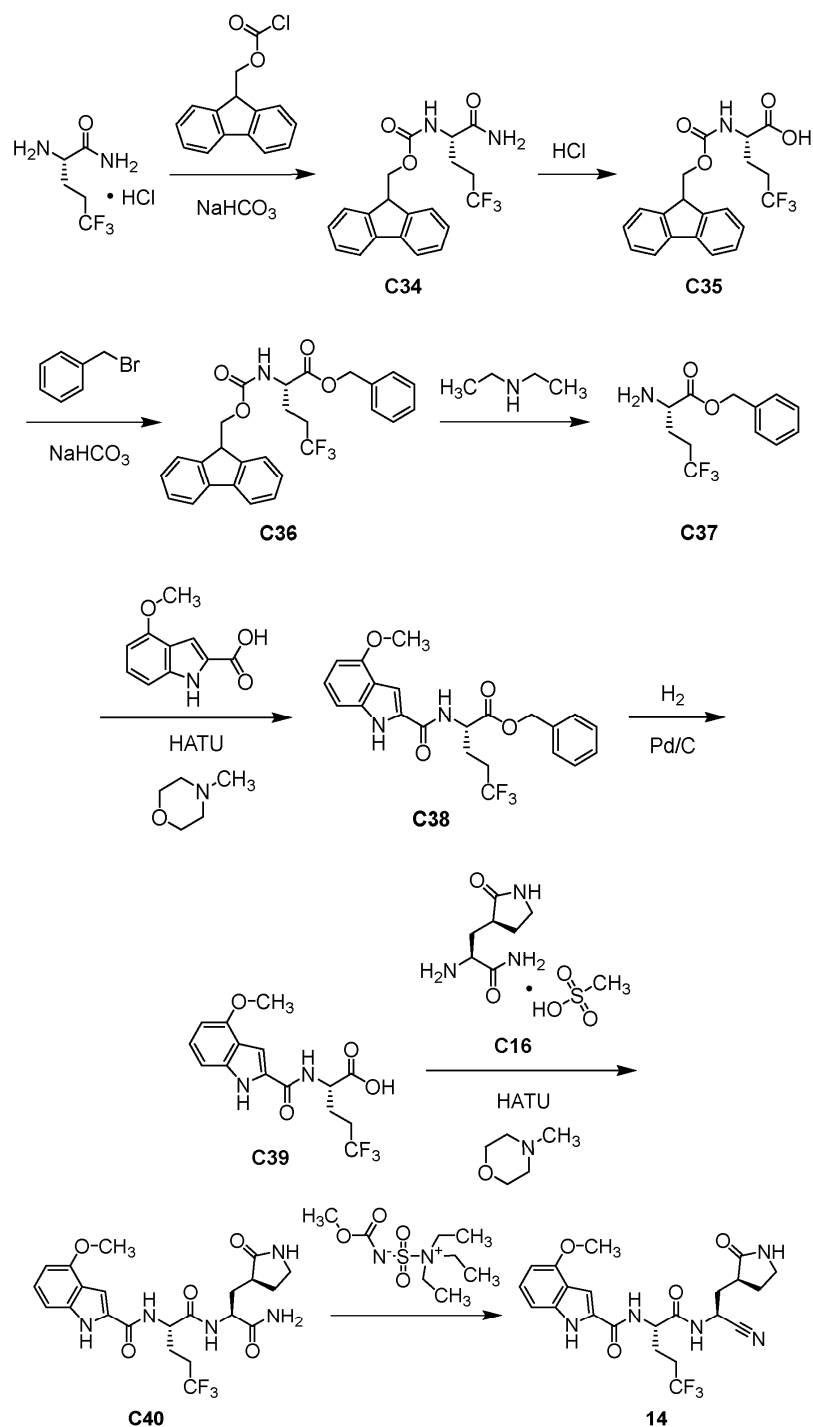
процессов для твердых пероральных таблеток с немедленным высвобождением. Примеры стандартных периодических процессов, которые могут использоваться для производства таблеток с немедленным высвобождением с (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамидом включают прямое прессование, сухое гранулирование и влажное гранулирование. Альтернативно, может использоваться непрерывный производственный процесс. После прессования таблетки, ядра таблеток покрываются пленочной оболочкой. Покрытие таблеток пленкой может осуществляться путем непрерывного нанесения покрытия или с помощью обычного периодического процесса нанесения пленочного покрытия.

Таблица препаратов: таблетированные препараты с 100 мг, 150 мг и 250 мг (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид

Компонент	Роль	100 мг Таблетка (%масс./ масс.)	100 мг Таблетка (мг/ таблетка)	150 мг Таблетка (%масс./ масс.)	150 мг Таблетка (мг/ таблетка)	250 мг Таблетка (%масс./ масс.)	250 мг Таблетка (мг/ таблетка)
АФИ	Активное вещество	20,00	100,00	20,00	150,00	25,00	250,00
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	49,33	246,67	49,33	370,00	46,00	460,00
Лактозы моногидрат	Разбавитель	24,67	123,33	24,67	185,00	23,00	230,00
Кросповидон	Разрыхлитель	3,00	15,00	3,00	22,50	3,00	30,00
Коллоидный диоксид кремния	Скользящее вещество	1,00	5,00	1,00	7,50	1,00	10,00
Натрия стеарил фумарат (в середине гранулята)	Смазывающее вещество	1,00	5,00	1,00	7,50	1,00	10,00
Натрия стеарил фумарат (снаружи гранулята)	Смазывающее вещество	1,00	5,00	1,00	7,50	1,00	10,00
ядро в целом		100,00	500,00	100,00	750,00	100,00	1000,00
Опадгу белый (YS-1-7027-SP)	Покрытие	3,50	17,50	--	--	--	--
Опадгу розовый (058140011)	Покрытие	-	--	3,00	22,50	--	--

Пример 14.

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-5,5,5-трифтор-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (14)



Стадия 1. Синтез 9H-флуорен-9-илметил [(2S)-1-амино-5,5,5-трифтор-1-оксопентан-2-ил]карбамата (C34).

Натрия бикарбонат (4,8 г, 57 ммоль) добавляли в раствор 5,5,5-трифтор-1-норвалинамида, гидрохлоридной соли (которую синтезировали, используя способ, описанный для его энантиомера, в J. E. Starett, PCT Int. Appl., 2010107997, September 23, 2010; 4,0 г, 19 ммоль) и 9H-флуорен-9-илметилкарбонилхлорида (Fmoc хлорид; 10,2 г, 39,4 ммоль) в воде (80 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали при от 15 до 25°C на протяжении 24 часов, после чего ее распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой промывали последовательно водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая C34 в виде твердого вещества. Выход: 6,2 г, 16 ммоль, 83%. ЖХ-МС m/z 393,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,9 (д, 2H), 7,7 (м, 2H), 7,5 (д, 1H), 7,4 (м, 5H), 7,1 (ш с, 1H), 4,3 (м, 3H), 4,0 (м, 1H), 2,2 (м, 2H), 1,9 (м, 1H), 1,7 (м, 1H).

Стадия 2. Синтез N-[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]-5,5,5-трифтор-1-норвалина (C35).

В раствор C34 (6,2 г, 16 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли гидрохлоридную кислоту (3 M; 10

мл, 30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении 16 часов. Затем распределяли между водой и дихлорметаном, и органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с петролейным эфиром, получая С35 в виде твердого вещества. Выход: 5,5 г, 14 ммоль, 88%. ЖХ-МС  $m/z$  392,1 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,83 (ш с, 1H), 7,89 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,77-7,67 (м, 3H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 4,38 - 4,28 (м, 2H), 4,26-4,19 (м, 1H), 4,06 (ддд, J=9,9, 4,9 Гц, 1H), 2,43-2,15 (м, 2H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,89 -1,75 (м, 1H).

Стадия 3. Синтез бензил N-[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]-5,5,5-трифтор-1-норвалината (С36).

Смесь из С35 (435 мг, 1,11 ммоль), бензилбромида (0,263 мл, 2,21 ммоль), и натрия бикарбоната (464 мг, 5,52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) перемешивали на протяжении 15 часов при 25°C. После того, как реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и 5% водным раствором лития хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: от 0 до 100% этилацетата в петролейном эфире) дала С36 в виде белого твердого вещества. Выход: 510 мг, 1,05 ммоль, 95%. ЖХ-МС  $m/z$  506,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез бензил 5,5,5-трифтор-1-норвалината (С37).

Диэтиламин (10 мл) добавляли при 0°C в смесь из С36 (510 мг, 1,05 ммоль) в ацетонитриле (25 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали при 20°C на протяжении 2 часов, ее концентрировали при пониженном давлении; хроматография на силикагеле (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) затем дала С37 в виде бесцветного масла. Выход: 250 мг, 0,957 ммоль, 91%. ЖХ-МС  $m/z$  302,9 [M + CH<sub>3</sub>CN + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,42-7,32 (м, 5H), 5,17 (с, 2H), 3,50 (дд, J=8,4, 5,0 Гц, 1H), 2,32-2,13 (м, 2H), 2,01 (дддд, J=13,7, 10,8, 5,2, 5,2 Гц, 1H), 1,76 (дддд, J=13,6, 10,8, 8,4, 5,3 Гц, 1H).

Стадия 5. Синтез бензил 5,5,5-трифтор-N-[(4-метокси-1H-индол-2-ил)карбонил]-1-норвалината (С38).

При 0°C в раствор С37 (250 мг, 0,957 ммоль) и 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (220 мг, 1,15 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (НАТУ; 437 мг, 1,15 ммоль), с дальнейшим добавлением по каплям 4-метилморфолина (194 мг, 1,92 ммоль). Перемешивание продолжали при от 0 до 10°C на протяжении 1 часа, после чего реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и водным раствором лимонной кислоты (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (30 мл), насыщенным водным раствором натрия хлорида, и водным раствором лития хлорида (5%, 20 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме.

Остаток чистили, используя силикагелевую хроматографию (градиент: от 0 до 100% этилацетата в петролейном эфире) с получением С38 в виде белого твердого вещества. Выход: 350 мг, 0,806 ммоль, 84%. ЖХ-МС  $m/z$  435,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,09 (ш с, 1H), 7,42-7,33 (м, 5H), 7,23 (дд, J=8, 8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (ш д, J=7,6 Гц, 1H), 6,53 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,25 (AB кватрет, J<sub>AB</sub>= 12,1 Гц, Δν<sub>AB</sub>= 11,4 Гц, 2H), 4,94 - 4,87 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,35-2,14 (м, 2H), 2,14 - 1,96 (м, 2H).

Стадия 6. Синтез 5,5,5-трифтор-N-[(4-метокси-1H-индол-2-ил)карбонил]-1-норвалина (С39).

Смесь из С38 (350 мг, 0,806 ммоль) и палладия на угле (10%, 85,7 мг, 80,5 мкмоль) в метаноле (10 мл) гидрогенизировали на протяжении 16 часов при 20°C и давлении 15 фунтов на кв. дюйм. Реакционную смесь затем фильтровали, и отфильтрованный корж промывали метанолом (10 мл); объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и подвергали силикагелевой хроматографии (Элюент: этилацетат), получая С39 в виде белого твердого вещества. Выход: 270 мг, 0,784 ммоль, 97%. ЖХ-МС  $m/z$  345,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (ш с, 1H), 8,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8, 8 Гц, 1H), 7,01 (д, половина от АВ-квартета, J=8,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,47 (ддд, J=8,5, 8,5, 4,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,5-2,27 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,12-1,92 (м, 2H).

Стадия 7. Синтез 5,5,5-трифтор-N-[(4-метокси-1H-индол-2-ил)карбонил]-1-норвалил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-1-аланинамид (С40).

При 0°C смесь из С16 (58,2 мг, 0,218 ммоль) и С39 (75,0 мг, 0,218 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (НАТУ; 99,4 мг, 0,261 ммоль) и 4-метилморфолином (44,1 мг, 0,436 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 1 часа, ее разбавляли водой (20 мл) и водным раствором лимонной кислоты (1 M; 20 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20 мл) и насыщенным водным



раствором натрия хлорида (3 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (Элюент: 10:1 этилацетат/метанол) давала С40 в виде белого твердого вещества. Выход: 72 мг, 0,145 ммоль, 66%. ЖХ-МС  $m/z$  498,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,60 (ш с, 1H), 8,52 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 8,20 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,14 - 7,05 (м, 2H), 7,00 (д, половина от АВ-квартета,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,58 - 4,46 (м, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,18 - 3,02 (м, 2H), 2,45-2,21 (м, 3H), 2,18 - 2,07 (м, 1H), 2,06-1,88 (м, 3H), 1,73- 1,59 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 1H).

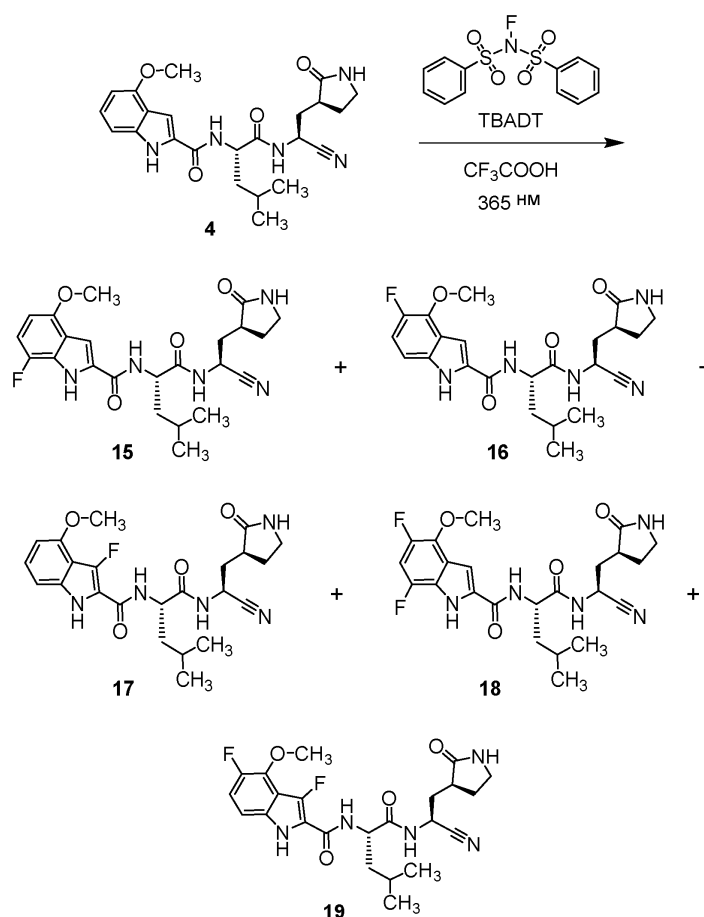
Стадия 8. Синтез N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-5,5,5-трифтор-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (14).

В смесь из С40 (52 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (13 мл) добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфони)лкарбамата (реагент Бургесса; 37 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1,5 часов, после чего снова добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфони)лкарбамата (реагент Бургесса; 37 мг, 0,16 ммоль), и перемешивание продолжали на протяжении 16 часов. Окончательное добавление внутренней соли метил N-(триэтиламмониосульфони)лкарбамата (реагент Бургесса; 24,9 мг, 0,105 ммоль) осуществляли с дальнейшим перемешиванием на протяжении 2 часов, после чего реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме; препаративная тонкослойная хроматография (элюент: 20:1 этилацетат/метанол) давала

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-5,5,5-трифтор-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (14) в виде белого твердого вещества. Выход: 17,4 мг, 36,3 мкмоль, 36%. Данный материал объединяли с очищенными продуктами из двух других синтезов 14 (3 мг и 4 мг) и подвергали сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 30 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 7:3 диоксид углерода / (этанол содержащий 0,1% аммония гидроксида); Скорость потока: 60 мл/минута] с получением N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-5,5,5-трифтор-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (14) в виде твердого вещества. Выход: 11,3 мг, 23,6 мкмоль, 46% для сверхкритической жидкостной хроматографии. ЖХ-МС  $m/z$  480,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,61 (ш с, 1H), 8,96 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,61 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,37 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,11 (дд,  $J=8, 8$  Гц, 1H), 7,01 (д, половина от АВ-квартета,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 5,03- 4,94 (м, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,19-3,07 (м, 2H), 2,43- 2,28 (м, 3H), 2,20-2,08 (м, 2H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H).

Примеры 15, 16, 17, 18, и 19.

N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (15), N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (16), N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (17), N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5,7-дифтор-4-метокси-1H-индол карбоксамида (18), и N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3,5-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамида (19).



Смесь из 4 (10,0 мг, 22,8 мкмоль), тетра-*n*-бутиламония декавольфрамата (ТВАДТ; 3,78 мг, 1,14 мкмоль), и *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (8,61 мг, 27,3 мкмоль) обрабатывали ацетонитрилом (0,75 мл), водой (0,5 мл), и трифлуоруксусной кислотой (1,74 мкл, 22,6 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную емкость затем герметизировали, помещали в камеру EvoluChem™ PhotoRedOx Box, оснащенную вентилятором, и облучали черным светом (PAR20-18W LG 365 нм, 100-240 VAC) при 25°C на протяжении 16 часов. В реакционную смесь добавляли водный раствор калия фосфата (1 М, pH 7,45; 1 мл), с дальнейшим добавлением чередующихся аликвот, воды и ацетонитрила, поддерживая прозрачный раствор в конечном объеме 18 мл. Аликвоты (3 мл) данной смеси наносили на картриджи для твердофазной экстракции Biotage Isolute C18, которые предварительно кондиционировали метанолом (3 мл) с дальнейшим добавлением воды (3 мл). Картриджи промывали водой (3 мл) и 20% ацетонитрилом в 20 мМ водном растворе аммония ацетата (3 мл), затем элюировали ацетонитрилом (3 мл). После того как элюаты испаряли в вакуумной центрифуге, остатки разбавляли до исходной концентрации в смеси из 1% водной муравьиной кислоты и ацетонитрила, и объединяли в целом до 6 мл. Данный раствор разделяли на равные части, и каждую часть подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонокка: Phenomenex Luna C18, 10 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15% В на протяжении 5 минут, затем от 15 до 70% В свыше 70 минут, затем от 70 до 95% В на протяжении 15 минут; скорость потока: 2 мл/мин.). Фракции собирали каждые 20 секунд, и подобные фракции, вызывающие интерес, из двух разделений объединяли и концентрировали. Данные фракции дополнительно чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонокка: Agilent Polaris C18, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 10 мМ аммония ацетат; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10% В на протяжении 5 минут, затем от 10 до 35% В свыше 35 минут, затем от 35 до 60% В на протяжении 15 минут, затем от 60 до 95% В свыше 9 минут; скорость потока: 0,8 мл/мин.). Фракции собирали каждые 20 секунд, получая *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (15), *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (16), *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-фтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (17), *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5,7-дифтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (18), и *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3,5 -дифтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (19).

Номер примера	Время удержания, первой очистки ВЭЖХ (минуты)	Время удержания, второй очистки ВЭЖХ (минуты)
15	57,1	45,1
16	57,7	45,9
17	58,6	46,7
18	59,9	47,9
19	61,7	49,5

15 - Первое разделение, номера фракций 172-174; второе разделение, номера фракций 136-137. Выход: 58 мкг, 0,13 мкмоль, 0,6%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  458,2201  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{29}FN_5O_4$ , 458,2204.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,05 (ш с, 1H), 8,93 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,51 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,92 (дд,  $J=10,8$ , 8,6 Гц, 1H), 6,42 (дд,  $J=8,4$ , 2,5 Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,50 -4,43 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,18 - 3,07 (м, 2H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 3H), 1,58 - 1,49 (м, 1H), 0,94 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,89 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H). Время удержания: 7,90 минут (Аналитические условия. Колонка: Phenomenex Kinetex XB-C18,  $2,1 \times 100$  мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; Подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В на протяжении 0,5 минут, затем от 5 до 70% В на протяжении 10,5 минут, затем от 70 до 95% В свыше 2 минут; Скорость потока: 0,4 мл/мин.).

16 - Первое разделение, номера фракций 172-174; второе разделение, номера фракций 138-139. Выход: 153 мкг, 0,33 мкмоль, 1,4%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  458,2201  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{29}FN_5O_4$ , 458,2204.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,73 (ш с, 1H), 8,95 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,61 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,09-7,03 (м, 2H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,51 -4,43 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,18 - 3,07 (м, 2H), 2,40 -2,31 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,80 (дд,  $J=13,6$ , 9,2, 7,2 Гц, 1H), 1,76-1,65 (м, 3H), 1,58 -1,50 (м, 1H), 0,94 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,89 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H). Время удержания: 7,94 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 15).

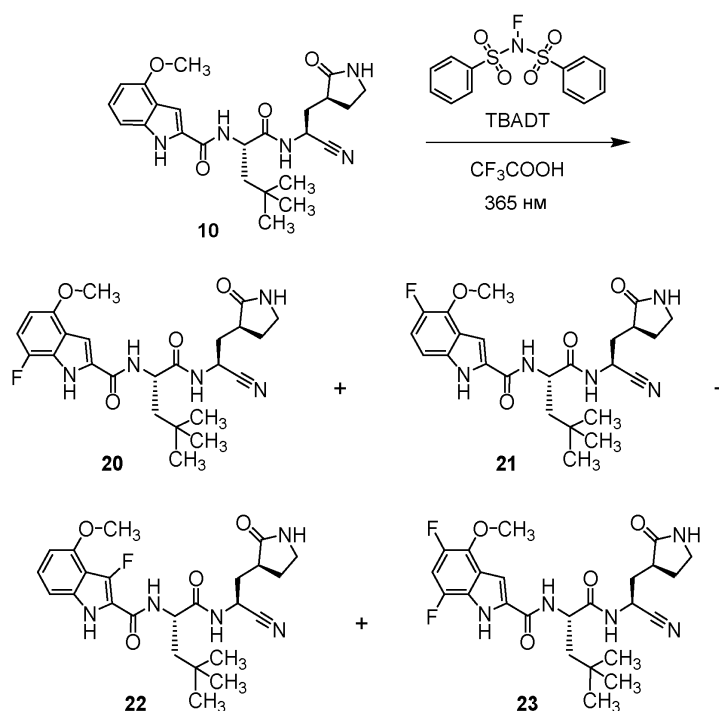
17 - Первое разделение, номера фракций 176-177; второе разделение, номера фракций 141-142. Выход: 22 мкг, 0,048 мкмоль, 0,21%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  458,2199  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{29}FN_5O_4$ , 458,2204.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,45 (с, 1H), 8,94 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (ш д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,16 (дд,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,95 (ш д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,54 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 4,54 - 4,46 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,19-3,07 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,76-1,63 (м, 3H), 1,61-1,53 (м, 1H), 0,94 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,91 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H). Время удержания: 8,06 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 15).

18 - Первое разделение, номера фракций 180-181; второе разделение, номер фракции 145. Выход: 17 мкг, 0,036 мкмоль, 0,16%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  476,2100  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{28}F_2N_5O_4$ , 476,2109.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,23 (с, 1H), 8,96 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,62 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,13 (дд,  $J=11$ , 11 Гц, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 4,53- 4,44 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,18-3,07 (м, 2H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,81 (дд,  $J=13,6$ , 9,1, 7,0 Гц, 1H), 1,76-1,65 (м, 3H), 1,59-1,51 (м, 1H), 0,95 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H), 0,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H). Время удержания: 8,20 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 15).

19 -Первое разделение, номера фракций 185-187; второе разделение, номера фракций 150-151. Выход: 35 мкг, 0,074 мкмоль, 0,32%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  476,2107  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{28}F_2N_5O_4$ , 476,2109.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,64 (с, 1H), 8,94 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,80 (ш д,  $J=1$  Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,16 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=11,9$ , 9,1 Гц, 1H), 7,08 (ш д, половина от АВ-квартета,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 4,55-4,47 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,41-2,32 (м, 1H), 2,19 -2,10 (м, 2H), 1,81 (дд,  $J=13,7$ , 9,0, 7,2 Гц, 1H), 1,77-1,63 (м, 3H), 1,57 (дд,  $J=12,9$ , 8,4, 4,8 Гц, 1H), 0,94 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,91 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H). Время удержания: 8,44 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 15).

Примеры 20, 21, 22, и 23.

N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (20), N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (21), N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (22), и N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5,7-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (23)



Смесь из 10 (10,0 мг, 22,0 мкмоль), тетра-*n*-бутиламмония декавольфрамата (TBADT; 3,66 мг, 1,10 мкмоль), и *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (8,34 мг, 26,4 мкмоль) обрабатывали ацетонитрилом (0,75 мл), водой (0,5 мл), и трифторуксусной кислотой (1,69 мкл, 21,9 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную емкость затем герметизировали, помещали в камеру EvoluChem™ PhotoRedOx Box, оснащенную вентилятором, и облучали черным светом (PAR20-18W LG 365 нм, 100-240 VAC) при 25°C на протяжении 16 часов. В реакционную смесь добавляли водный раствор калия фосфата (1 М, pH 7,45; 1 мл), с дальнейшим добавлением чередующихся аликвот, воды и ацетонитрила, поддерживая прозрачный раствор в конечном объеме 18 мл. Аликвоты (3 мл) данной смеси наносили на картриджи для твердофазной экстракции Biotage Isolute C18, которые предварительно кондиционировали метанолом (3 мл) с дальнейшим добавлением водного раствора аммония ацетата (10 мМ; 3 мл). Картриджи промывали водным раствором аммония ацетата (10 мМ; 3 мл) и 20% ацетонитрилом в 20 мМ аммония ацетата (3 мл), затем элюировали ацетонитрилом (3 мл). После того как элюаты испаряли в вакуумной центрифуге, остатки разбавляли до исходной концентрации в смеси из 1% водной муравьиной кислоты и ацетонитрила, и объединяли в целом до 6 мл. Данный раствор разделяли на равные части, и каждую часть подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 10×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15% В на протяжении 5 минут, затем от 15 до 70% В свыше 70 минут, затем от 70 до 95% В на протяжении 15 минут; Скорость потока: 2 мл/мин.). Фракции собирали каждые 20 секунд, и подобные фракции, вызывающие интерес, из двух разделений объединяли и концентрировали. Данные фракции дополнительно чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Agilent Polaris C18, 4,6×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 10 мМ аммония ацетат; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10% В на протяжении 5 минут, затем сразу повышали до 20% В, затем от 20 до 40% В свыше 35 минут, затем от 40% до 60% В на протяжении 15 минут, затем от 60 до 95% В свыше 9 минут; скорость потока: 0,8 мл/мин.). Фракции собирали каждые 20 секунд, получая *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопиперолидин-3-ил]этил)амино]-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (20), *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопиперолидин-3-ил]этил)амино]-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (21), *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопиперолидин-3-ил]этил)амино]-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-фтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (22), и *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопиперолидин-3-ил]этил)амино]-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5,7-дифтор-4-метокси-1*H*-индол-2-карбоксамид (23).

Номер примера	Время удержания, первой очистки ВЭЖХ (минуты)	Время удержания, второй очистки ВЭЖХ (минуты)
20	61,2	49,8
21	61,2	50,2
22	62,3	50,8
23	63,5	51,9

20 - Первое разделение, номера фракций 183-185; второе разделение, номера фракций 150-151. Вы-

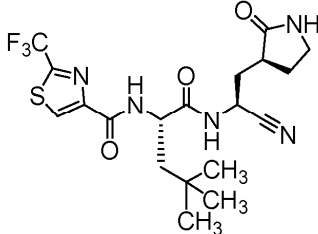
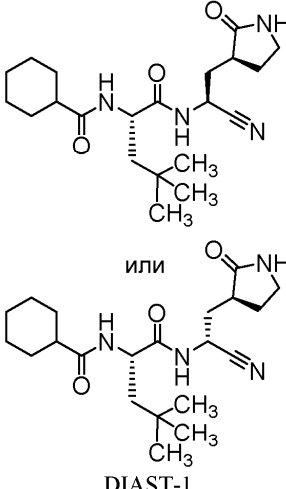
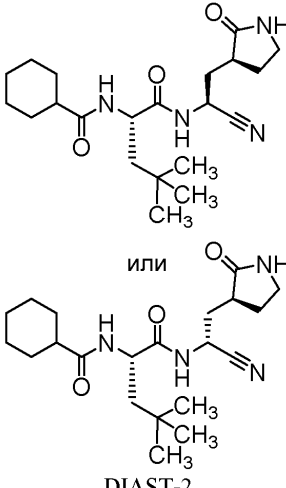
ход: 24 мкг, 0,051 мкмоль, 0,23%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  472,2342  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{24}H_{31}FN_5O_4$ , 472,2360.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,05 (ш с, 1H), 8,91 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,52 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 6,92 (дд,  $J=10,9, 8,4$  Гц, 1H), 6,41 (дд,  $J=8,5, 2,7$  Гц, 1H), 5,00-4,93 (м, 1H), 4,52 (ддд,  $J=8,5, 8,2, 3,7$  Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,17-3,05 (м, 2H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 2H), 1,85-1,64 (м, 4H), 0,94 (с, 9H). Время удержания: 8,32 минут (Аналитические условия. Колонка: Phenomenex Kinetex ХВ-С18,  $2,1 \times 100$  мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В на протяжении 0,5 минут, затем от 5 до 70% В на протяжении 10,5 минут, затем от 70 до 95% В свыше 2 минут; скорость потока: 0,4 мл/минута).

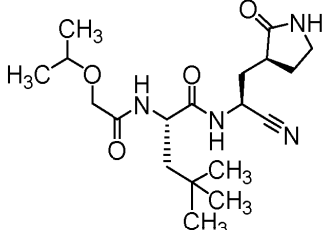
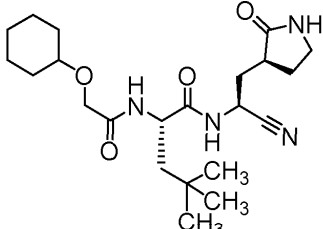
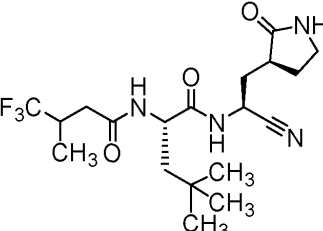
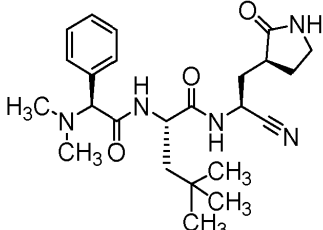
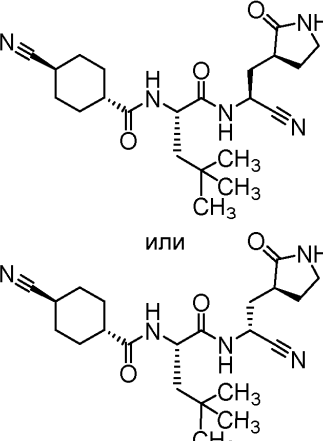
21 - Первое разделение, номера фракций 183-185; второе разделение, номера фракций 152-153. Выход: 68 мкг, 0,14 мкмоль, 0,64%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  472,2344  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{24}H_{31}FN_5O_4$ , 472,2360.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,72 (ш с, 1H), 8,91 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,59 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,09-7,04 (м, 2H), 5,00-4,93 (м, 1H), 4,52 (ддд,  $J=8,5, 8,5, 3,8$  Гц, 1H), 4,06 (ш с, 3H), 3,17-3,05 (м, 2H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,18 - 2,06 (м, 2H), 1,84 - 1,77 (м, 1H), 1,78 (дд,  $J=13,9, 9,0$  Гц, 1H), 1,74 - 1,64 (м, 2H), 0,94 (с, 9H). Время удержания: 8,34 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 20).

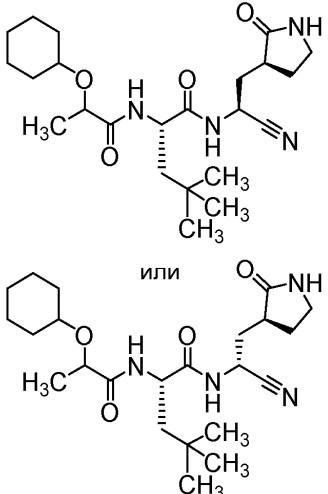
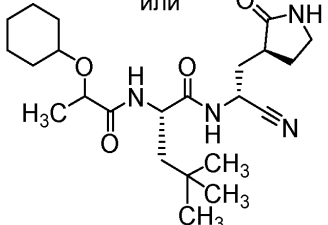
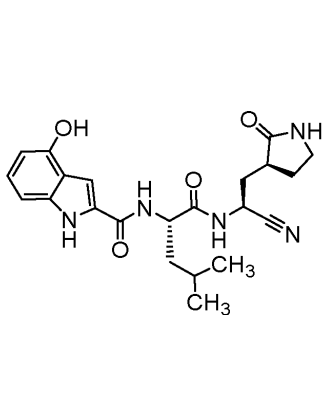
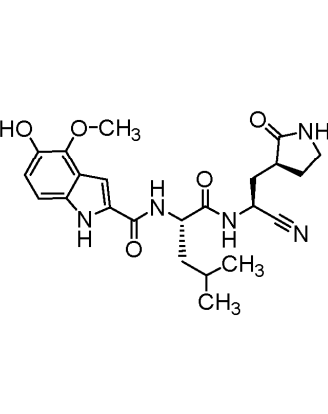
22 - Первое разделение, номера фракций 187-188; второе разделение, номер фракции 154. Выход: 5 мкг, 0,011 мкмоль, 0,05%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  472,2354  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{24}H_{31}FN_5O_4$ , 472,2360.  $^1H$  ЯМР ((600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,45 (с, 1H), 8,91 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (дд,  $J=8,2, 3,6$  Гц, 1H), 7,15 (дд,  $J=8, 8$  Гц, 1H), 6,95 (ш д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,54 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,18 - 3,07 (м, 2H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,84 - 1,77 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 3H), 0,95 (с, 9H). Время удержания: 8,51 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 20).

23 - Первое разделение, номера фракций 190-192; второе разделение, номера фракций 156-157. Выход: 21 мкг, 0,043 мкмоль, 0,19%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  490,2258  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{24}H_{30}F_2N_5O_4$ , 490,2266.  $^1H$  ЯМР ((600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,24 (с, 1H), 8,95 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,13 (дд,  $J=11,1, 11,1$  Гц, 1H), 5,00-4,93 (м, 1H), 4,54 (ддд,  $J=8, 8, 4,1$  Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,38 - 2,30 (м, 1H), 2,18 - 2,07 (м, 2H), 1,85-1,65 (м, 4H), 0,95 (с, 9H). Время удержания: 8,65 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 20).

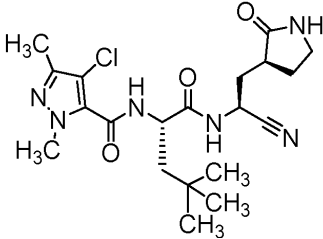
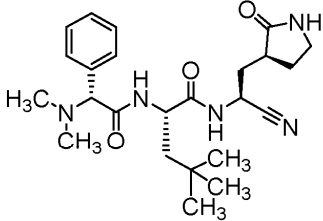
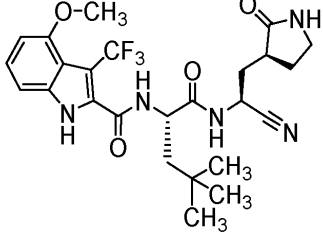
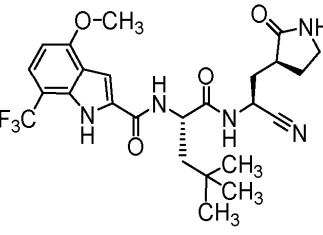
Способ синтеза, структура, и физико-химические даны для примеров 24-74

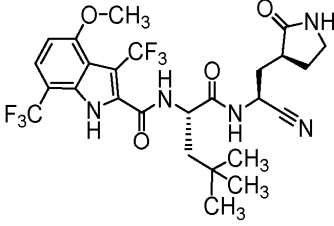
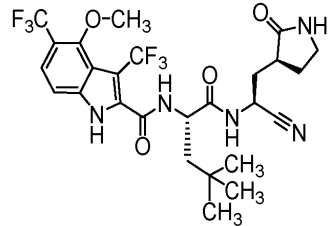
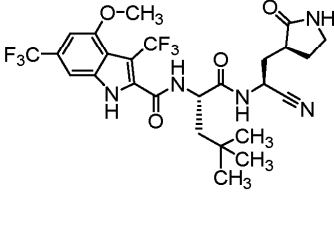
Пр. №	Способ синтеза; неkomмерческие исходные материалы	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ; Масс-спектр, ион, который наблюдается <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или ВЭЖХ время удержания; Масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указывается иное)
24	Пример 10; C18		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,58 (с, 1H), 5,04 (дд, <i>J</i> = 9,9, 6,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, <i>J</i> = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 3,34 – 3,23 (м, 2H); предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,61 – 2,50 (м, 1H), 2,35 – 2,24 (м, 2H), 1,96 – 1,76 (м, 4H), 1,01 (с, 9H); 460,4
25	Примеры 8 и 9 <sup>1,2</sup> ; C28	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	2,29 минуты <sup>3</sup> ; 391,4
26	Примеры 8 и 9 <sup>1,2</sup> ; C28	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2,69 минуты <sup>3</sup> ; 391,4

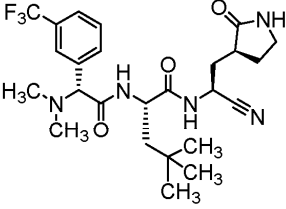
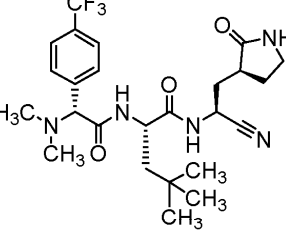
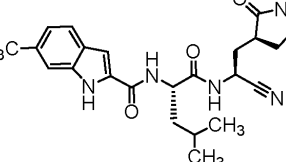
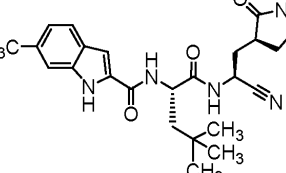
27	Пример 7; C28		2,18 минуты <sup>4</sup> ; 381,4
28	Пример 7; C28		2,61 минуты <sup>4</sup> ; 421,5
29	Пример 7; C28		2,31 минуты <sup>4</sup> ; 419,4
30	Пример 7 <sup>1</sup> ; C28		1,59 минуты <sup>4</sup> ; 442,5 <sup>5</sup>
31	C29 <sup>6</sup>		2,06 минуты <sup>4</sup> ; 416,5

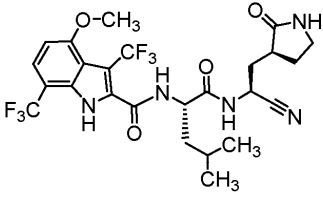
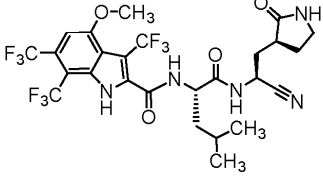
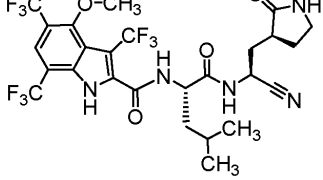
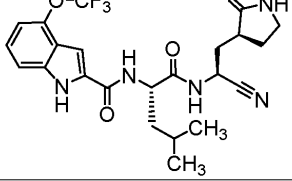
32	C29 <sup>6</sup>	 <p style="text-align: center;">или</p> 	2,67 минуты <sup>4</sup> ; 435,6
33	Пример 4 <sup>7</sup>		<p>11,40 (с, 1H), 9,60 (ш с, 1H), 8,90 (д, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 8,44 (д, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,95 (дд, <math>J = 8, 8</math> Гц, 1H), 6,85 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 6,36 (д, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 5,02 – 4,93 (м, 1H), 4,50 – 4,41 (м, 1H), 3,17 – 3,07 (м, 2H), 2,41 – 2,31 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 2H), 1,80 (ддд, <math>J = 13,6, 9,4, 6,8</math> Гц, 1H), 1,76 – 1,65 (м, 3H), 1,57 – 1,48 (м, 1H), 0,94 (д, <math>J = 6,3</math> Гц, 3H), 0,89 (д, <math>J = 6,3</math> Гц, 3H); МС высокой разрешающей способности <math>m/z</math> 426,2139 <math>[M+H]^+</math>; рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 426,2141</p>
34	Пример 4 <sup>7</sup>		<p>11,34 (с, 1H), 8,91 (д, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 8,46 (д, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,95 (д, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 6,78 (д, <math>J = 8,6</math> Гц, 1H), 5,02 – 4,93 (м, 1H), 4,50 – 4,41 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,18 – 3,06 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,39 – 2,31 (м, 1H), 2,20 – 2,07 (м, 2H), 1,84 – 1,65 (м, 4H), 1,58 – 1,49 (м, 1H), 0,94 (д, <math>J = 6,2</math> Гц, 3H), 0,89 (д, <math>J = 6,2</math> Гц, 3H); МС высокой разрешающей способности <math>m/z</math> 456,2238 <math>[M+H]^+</math>; рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 456,2247</p>

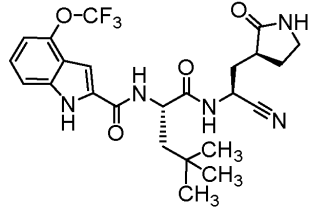
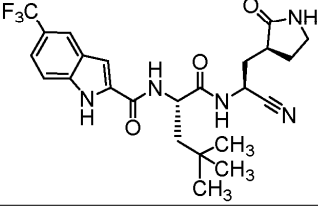
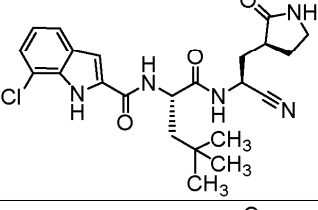
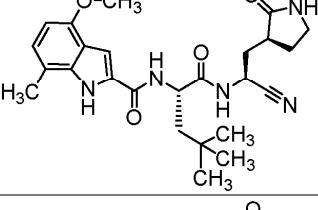
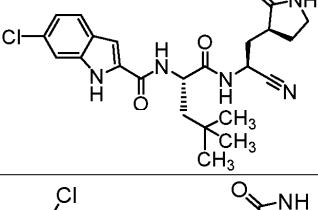
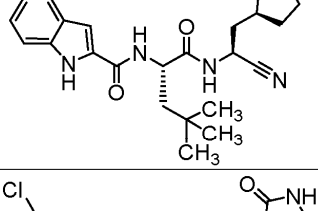
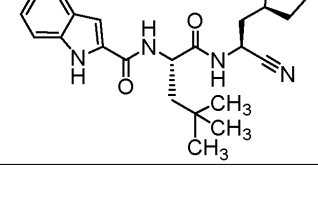


35	Пример 11 <sup>8</sup> ; C18		2,39 минуты <sup>4</sup> ; 437,4 (наблюдается картина изотопов хлора)
36	Пример 11; C18		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,45 – 7,40 (м, 2H), 7,34 – 7,27 (м, 3H), 4,98 (дд, <i>J</i> = 10,5, 5,6 Гц, 1H), 4,27 (дд, <i>J</i> = 8,4, 4,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 1H), 3,28 – 3,23 (м, 1H), 3,20 (ддд, <i>J</i> = 9,5, 9,3, 7,1 Гц, 1H), 2,57 – 2,49 (м, 1H), 2,27 (ддд, <i>J</i> = 13,8, 10,5, 5,2 Гц, 1H), 2,21 – 2,13 (м, 1H), 2,17 (с, 6H), 1,85 (ддд, <i>J</i> = 13,8, 9,7, 5,7 Гц, 1H), 1,79 – 1,70 (м, 1H), 1,67 (дд, компонент АВХ-системы, <i>J</i> = 14,4, 4,3 Гц, 1H), 1,59 (дд, компонент АВХ-системы, <i>J</i> = 14,4, 8,4 Гц, 1H), 0,84 (с, 9H); 442,5
37	Примеры 5 и 6 <sup>9</sup> ; Пример 10		12,13 (с, 1H), 8,96 (ш д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,21 (дд, <i>J</i> = 8, 8 Гц, 1H), 7,08 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 6,68 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,00 – 4,92 (м, 1H), 4,52 – 4,45 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,20 – 3,15 (м, 1H), 3,14 – 3,08 (м, 1H), 2,43 – 2,34 (м, 1H), 2,23 – 2,13 (м, 2H), 1,85 – 1,78 (м, 1H), 1,78 – 1,68 (м, 2H), 1,59 (дд, <i>J</i> = 14,1, 6,6 Гц, 1H), 0,95 (с, 9H); МС высокой разрешающей способности <i>m/z</i> 522,2321 [M+H] <sup>+</sup> ; рассчитано для C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> , 522,2328; время удержания 7,18 минут <sup>10</sup>
38	Примеры 5 и 6 <sup>9</sup> ; Пример 10		11,41 (с, 1H), 8,96 (д, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 8,79 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,01 – 4,94 (м, 1H), 4,62 – 4,55 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,17 – 3,11 (м, 1H), 3,11 – 3,04 (м, 1H), 2,38 – 2,30 (м, 1H), 2,18 – 2,07 (м, 2H), 1,86 – 1,78 (м, 1H), 1,77 – 1,64 (м, 3H), 0,95 (с, 9H); МС высокой разрешающей способности <i>m/z</i> 522,2316 [M+H] <sup>+</sup> ; рассчитано для C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> , 522,2328; время удержания 7,45 минут <sup>10</sup>

39	Примеры 5 и 6 <sup>9</sup> ; Пример 10		9,08 (ш с, 1H), 9,03 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,98 – 4,91 (м, 1H), 4,53 – 4,47 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,20 – 3,14 (м, 1H), 3,13 – 3,06 (м, 1H), 2,44 – 2,36 (м, 1H), 2,23 – 2,12 (м, 2H), 1,85 (дд, $J = 13,9, 7,8$ Гц, 1H), 1,80 (дд, $J = 13,6, 9,6, 6,5$ Гц, 1H), 1,76 – 1,68 (м, 1H), 1,54 (дд, $J = 13,9, 5,1$ Гц, 1H), 0,95 (с, 9H); МС высокой разрешающей способности $m/z$ 590,2177 $[M+H]^+$ ; рассчитано для $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$ , 590,2202; время удержания 7,70 минут <sup>10</sup>
40	Примеры 5 и 6 <sup>9</sup> ; Пример 10		12,76 (ш с, 1H), 9,19 – 9,10 (м, 1H), 9,06 – 9,00 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (АВ кватрет, $J_{AB} = 8,6$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 48,9$ Гц, 2H), 5,01 – 4,93 (м, 1H), 4,54 – 4,47 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,21 – 3,15 (м, 1H), 3,15 – 3,07 (м, 1H), 2,43 – 2,35 (м, 1H), 2,22 – 2,13 (м, 2H), 1,86 – 1,78 (м, 1H), 1,78 – 1,70 (м, 2H), 1,59 (дд, компонент АВХ-системы, $J = 14,1, 6,5$ Гц, 1H), 0,96 (с, 9H); МС высокой разрешающей способности $m/z$ 590,2181 $[M+H]^+$ ; рассчитано для $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$ , 590,2202; время удержания 7,79 минут <sup>10</sup>
41	Примеры 5 и 6 <sup>9,11</sup> ; Пример 10		12,62 (с, 1H), 9,14 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 9,03 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,00 – 4,93 (м, 1H), 4,54 – 4,47 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,21 – 3,15 (м, 1H), 3,15 – 3,08 (м, 1H), 2,43 – 2,35 (м, 1H), 2,22 – 2,13 (м, 2H), 1,86 – 1,79 (м, 1H), 1,78 – 1,69 (м, 2H), 1,59 (дд, компонент АВХ-системы, $J = 14,0, 6,4$ Гц, 1H), 0,96 (с, 9H); МС высокой разрешающей способности $m/z$ 590,2175 $[M+H]^+$ ; рассчитано для $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$ , 590,2202; время удержания 7,84 минут <sup>10</sup>

42	Примеры 5 и 6 <sup>12</sup> ; Пример 36		8,92 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,64 – 7,60 (м, 1H), 7,58 – 7,52 (м, 1H), 4,99 – 4,87 (м, 1H), 4,24 – 4,17 (м, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,20 – 3,10 (м, 1H), 3,09 – 3,00 (м, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,19 – 2,00 (м, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,81 – 1,64 (м, 2H), 1,49 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 0,74 (с, 9H); МС высокой разрешающей способности $m/z$ 510,2679 $[M+H]^+$ ; рассчитано для $C_{25}H_{35}F_3N_5O_3$ , 510,2692; время удержания 5,83 минут <sup>10</sup>
43	Примеры 5 и 6 <sup>12</sup> ; Пример 36		8,93 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,63 (AB кватер, $J_{AB} = 7,6$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 48,8$ Гц, 4H), 4,97 – 4,88 (м, 1H), 4,26 – 4,19 (м, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,19 – 3,11 (м, 1H), 3,07 – 3,00 (м, 1H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,18 – 1,99 (м, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,80 – 1,64 (м, 2H), 1,56 – 1,44 (м, 2H), 0,77 (с, 9H); МС высокой разрешающей способности $m/z$ 510,2676 $[M+H]^+$ ; рассчитано для $C_{25}H_{35}F_3N_5O_3$ , 510,2692; время удержания 5,92 минут <sup>10</sup>
44	Альтернативный синтез примера 6; <b>C26</b>		2,85 минуты <sup>4</sup> ; 478,6
45	Альтернативный синтез примера 6; <b>C18</b>		2,95 минуты <sup>4</sup> ; 492,6

46	Примеры 5 и 6 <sup>13</sup> ; 4		<p>12,48 (с, 1H), 9,13 (д, <math>J = 7,4</math> Гц, 1H), 8,97 (д, <math>J = 7,7</math> Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (д, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 6,86 (д, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 5,04 – 4,95 (м, 1H), 4,53 – 4,44 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,22 – 3,14 (м, 1H), 3,14 – 3,06 (м, 1H), 2,44 – 2,34 (м, 1H), 2,24 – 2,10 (м, 2H), 1,87 – 1,77 (м, 1H), 1,77 – 1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,50 (м, 2H), 0,98 – 0,89 (м, 6H); МС высокой разрешающей способности <math>m/z</math> 576,2055 <math>[M+H]^+</math>; рассчитано для <math>C_{25}H_{28}F_6N_5O_4</math>, 576,2045; время удержания 6,70 минут<sup>14</sup></p>
47	Примеры 5 и 6 <sup>13</sup> ; 4		<p>12,61 (с, 1H), 9,23 (д, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 9,01 (д, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,04 – 4,95 (м, 1H), 4,54 – 4,45 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,22 – 3,14 (м, 1H), 3,14 – 3,06 (м, 1H), 2,43 – 2,34 (м, 1H), 2,23 – 2,11 (м, 2H), 1,82 (ддд, <math>J = 13,5, 9,0, 7,0</math> Гц, 1H), 1,78 – 1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,49 (м, 2H), 0,99 – 0,89 (м, 6H); МС высокой разрешающей способности <math>m/z</math> 644,1914 <math>[M+H]^+</math>; рассчитано для <math>C_{26}H_{27}F_9N_5O_4</math>, 644,1919; время удержания 7,43 минут<sup>14</sup></p>
48	Примеры 5 и 6 <sup>13</sup> ; 4		<p>13,21 (с, 1H), 9,28 (д, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 9,05 (д, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 5,04 – 4,96 (м, 1H), 4,54 – 4,47 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,22 – 3,15 (м, 1H), 3,15 – 3,07 (м, 1H), 2,43 – 2,35 (м, 1H), 2,23 – 2,11 (м, 2H), 1,82 (ддд, <math>J = 13,7, 9,0, 6,9</math> Гц, 1H), 1,78 – 1,63 (м, 2H), 1,61 – 1,51 (м, 2H), 0,98 – 0,91 (м, 6H); МС высокой разрешающей способности <math>m/z</math> 644,1901 <math>[M+H]^+</math>; рассчитано для <math>C_{26}H_{27}F_9N_5O_4</math>, 644,1919; время удержания 7,51 минут<sup>14</sup></p>
49	Альтернативный синтез примера 6; C26		<p>2,95 минуты<sup>4</sup>; 494,4</p>

50	Альтернативный синтез примера 6; C18		3,04 минуты <sup>4</sup> ; 508,4
51	Альтернативный синтез примера 6; C18		3,00 минуты <sup>4</sup> ; 492,4
52	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,84 минуты <sup>4</sup> ; 458,4 (наблюдается картина изотопов хлора)
53	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,80 минуты <sup>4</sup> ; 468,5
54	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,89 минуты <sup>4</sup> ; 458,4 (наблюдается картина изотопов хлора)
55	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,90 минуты <sup>4</sup> ; 458,4 (наблюдается картина изотопов хлора)
56	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,89 минуты <sup>4</sup> ; 458,4 (наблюдается картина изотопов хлора)

57	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,95 минуты <sup>4</sup> ; 492,4
58	Альтернативный синтез примера 6; C18		3,16 минуты <sup>4</sup> ; 492,3 (наблюдается картина дихлор-изотопа)
59	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,99 минуты <sup>4</sup> ; 492,4
60	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,91 минуты <sup>4</sup> ; 478,4
61	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,74 минуты <sup>4</sup> ; 444,4 (наблюдается картина изотопов хлора)
62	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,70 минуты <sup>4</sup> ; 454,4
63	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,80 минуты <sup>4</sup> ; 444,4 (наблюдается картина изотопов хлора)

64	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,81 минуты <sup>4</sup> ; 444,4 (наблюдается картина изотопов хлора)
65	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,80 минуты <sup>4</sup> ; 444,4 (наблюдается картина изотопов хлора)
66	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,86 минуты <sup>4</sup> ; 478,4
67	Альтернативный синтез примера 6; C26		3,08 минуты <sup>4</sup> ; 478,3 (наблюдается картина дихлор-изотопа)
68	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,91 минуты <sup>4</sup> ; 478,4
69	Примеры 5 и 6 <sup>15</sup> ; 7		9,00 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 5,01 – 4,93 (м, 1H), 4,44 (ддд, $J = 8, 8, 4,4$ Гц, 1H), 3,20 – 3,14 (м, 1H), 3,14 – 3,08 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,42 – 2,34 (м, 1H), 2,20 – 2,08 (м, 2H), 1,81 (ддд, $J = 13,5, 9,4, 6,7$ Гц, 1H), 1,77 – 1,64 (м, 3H), 0,95 (с, 9H); МС высокой разрешающей способности $m/z$ 513,1873 $[M+H]^+$ ; рассчитано для $C_{22}H_{28}F_3N_6O_3S$ , 513,1896; время удержания 6,88 минут <sup>10</sup>

70	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,87 минуты <sup>4</sup> ; 474,5
71	Альтернативный синтез примера 6; C18		2,70 минуты <sup>4</sup> ; 474,5
72	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,41 минуты <sup>4</sup> ; 481,5 (наблюдается картина изотопа брома)
73	Альтернативный синтез примера 6; C26		2,30 минуты <sup>4</sup> ; 423,5 (наблюдается картина изотопов хлора)
74	4 <sup>16</sup>		12,20 (с, 1H), 8,99 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,24 (дд, J = 8, 8 Гц, 1H), 7,12 (д, половина от АВ-квартета, J = 8,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,01 – 4,93 (м, 1H), 4,47 – 4,41 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,18 – 3,08 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,40 – 2,32 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 2H), 1,81 (дд, J = 13,5, 9,3, 6,8 Гц, 1H), 1,75 – 1,63 (м, 2H), 1,59 (дд, J = 7,5, 6,8 Гц, 2H), 0,95 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 6,5 Гц, 3H); МС высокой разрешающей способности m/z 482,2391 [M+H] <sup>+</sup> ; рассчитано для C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> , 482,2403; время удержания 8,38 минут <sup>10</sup>

1. В данном случае, снятие защиты с C28 осуществляли, используя метансульфовую кислоту, а не хлороводород.

2. Эпимеры из примера 25 и примера 26 разделяли, используя сверхкритическую жидкостную хроматографию (Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 9:1 диоксид углерода/метанол; обратное давление: 120 бар, скорость потока: 75 мл/минута). Первый диастереомер элюирования был обозначен как пример 25, и второй диастереомер элюирования - как пример 26.

3. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 85:15 диоксид углерода/метанол; обратное давление: 120 бар; скорость потока: 1,5 мл/минута.

4. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); градиент: от 5,0% до 95% В, линейный свыше 4,0 минут, затем 95% В свыше 1,0 минуты; скорость потока: 2 мл/минута.

5. <sup>1</sup>H ЯМР примера 30 перед конечной очисткой: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,48 -7,42 (м, 2H), 7,36-7,26 (м, 3H), 4,90 (дд, J=10,5, 5,7 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,25 (дд, J=9,9, 8,9, 2,5 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=9,6, 9,0, 7,1 Гц, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,2-2,10 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,80-1,61 (м, 2H), 1,73 (дд, J=14,5, 5,0 Гц, 1H), 1,61 (дд, J=14,4, 7,8 Гц, 1H), 0,95 (с, 9H).



6. Амидное сочетание с соответственной карбоновой кислотой осуществляли, используя 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфинан 2,4,6-триоксида триоксид.

7. Пример 4 (25 мкм) инкубировали с человеческим цитохромом P450 3A5 (4 нмоль) в калия-фосфатном буфере (100 мМ, рН 7,4; 40 мл), содержащем магния хлорид (3,3 мМ), и NADPH (1,3 мМ). Инкубирование осуществляли на протяжении 0,75 часов на качалке с водяным термостатом, выдерживая при 37°C. Инкубирование останавливали путем добавления такого же объема ацетонитрила, после чего смесь центрифугировали при 1700 x г на протяжении 5 минуты, и супернатант подвергали вакуумному центрифугированию на протяжении приблизительно 1,5 часа. В полученную смесь добавляли муравьиную кислоту (0,5 мл), ацетонитрил (0,5 мл), и воду до конечного объема 50 мл, и полученную в результате смесь центрифугировали при 40000 x г на протяжении 30 минут. Супернатант подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Polaris C18, 4,6×250 мм; 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: метанол; градиент: 15% В на протяжении 5 минут, затем от 15% до 35% В на протяжении 75 минут, затем от 35 до 95% В на протяжении 10 минут; скорость потока: 0,8 мл/минута).

Фракции собирали каждые 20 секунд. Первое вещество элюирования, неочищенный пример 33, элюировали при 54,7 минутах, и пример 34 элюировали при 55,3 минутах. Неочищенный пример 33 сносили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Phenomenex Kinetex ХВ-С18, 2,1×100 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,5% уксусной кислоты; подвижная фаза В: 9:1 ацетонитрил/метанол; градиент: 10% В на протяжении 0,5 минут, затем от 10% до 35% на протяжении 26,5 минут, затем от 35% до 60% В на протяжении 3 минут; скорость потока 0,5 мл/минута); фракции собирали каждые 15 секунд. В данной системе, пример 33 имел время удержания 12,7 минут; дополнительный Пример 34 элюировали при 13,5 минутах.

8. Необходимая 4-хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота может быть получена путем гидролиза коммерчески доступного этилового сложного эфира.

9. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и 1% водным раствором муравьиной кислоты, до объема приблизительно 2 мл; конечный состав растворителя был таким, что смесь становилась прозрачной, с содержанием приблизительно от 20% до 30% содержанием ацетонитрила. Компоненты данной смеси разделяли, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 10 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15% В на протяжении 5 минуты, затем от 15 до 70% В на протяжении 70 минут, затем от 70 до 95% В на протяжении 15 минут; скорость потока: 2 мл/минута); фракции собирали каждые 20 секунд. Примеры 37, 38, 39, 40, и 41 элюировали со временем удержания, приведенным ниже.

Пример	Время удержания (минуты)
37	64,9
38	68,4
39	72,1
40	73,5
41	74,2

10. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Phenomenex Kinetex ХВ-С18, 2,1×100 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В на протяжении 0,5 минут, затем от 5% до 70% В на протяжении 10,5 минут, затем от 70% до 95% В на протяжении 2 минут; скорость потока: 0,4 мл/мин.

11. Региохимия примера 41 точно не определялась; другие возможные структуры для данного примера представляют собой N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-5,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид и N-[(2S)-1-({(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-6,7-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид.

12. Реакционную смесь чистили, используя условия, описанные в подстрочном примечании 9. Пример 42 элюировали на 58,1 минуте, и пример 43 элюировали на 59,2 минуте.

13. Реакционную смесь разбавляли со смесью из ацетонитрила (0,3 мл) и 1% водного раствора муравьиной кислоты (0,7 мл). Полученную в результате смесь центрифугировали, и супернатант подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 10×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 2% до 10% В на протяжении 5,0 минут, затем от 10 до 95% В на протяжении 95 минут; скорость потока: 2 мл/минута); фракции собирали каждые 20 секунд. Примеры 46, 47, и 48 элюировали с временем удержания, приведенным ниже. Пример 5 также выделяли из данной реакции, в фракциях 189-190.

Пример	Номер фракции
46	207
47	225–226
48	231–232

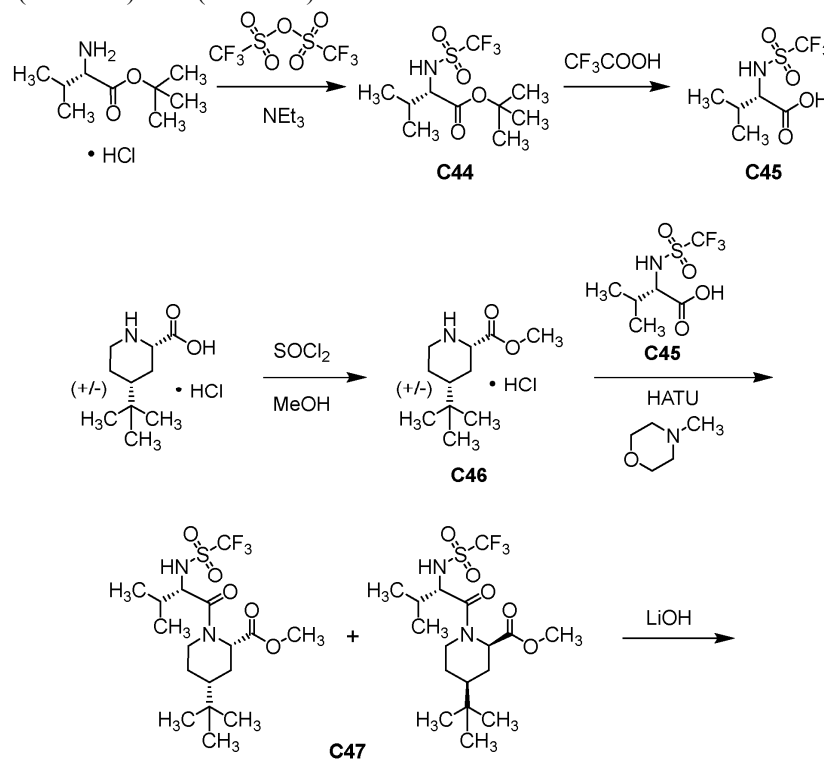
14. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Phenomenex Kinetex C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты; градиент: 5% В на протяжении 0,5 минут, затем от 5 до 50% В на протяжении 6,0 минут, затем от 50 до 80% В на протяжении 1,5 минут, затем от 80 до 95% В на протяжении 1,0 минуты; Скорость потока: 0,4 мл/мин.

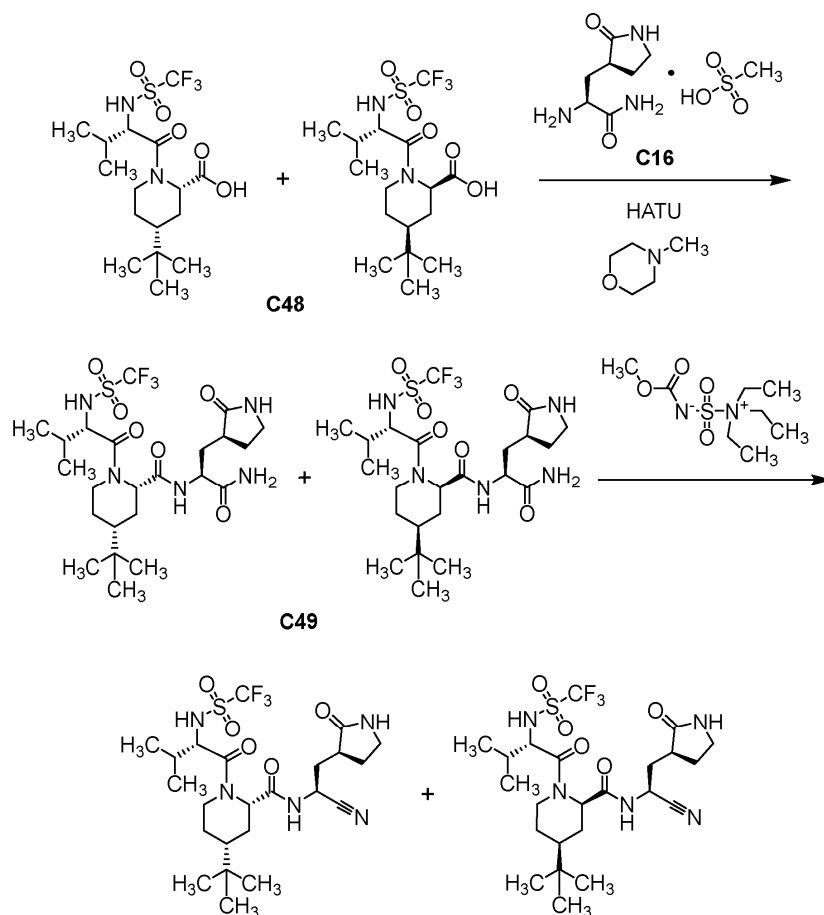
15. Только показанный продукт наблюдался из данной реакции.

16. Получали исходный раствор примера 4 (5,56 мг, 12,7 мкмоль) и трифторуксусной кислоты (4 мкл, 50 мкл) в диметилсульфоксиде (420 мкл). Одну шестую данного раствора обрабатывали натрия 1,1-дифторетансульфинатом (1,3 мг, 8,5 мкмоль), с дальнейшим добавлением трет-бутилгидропероксида (70% в воде; 1,4 мкл, 10 мкмоль), и нагревали при 50°C на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и 1% водным раствором муравьиной кислоты, до объема приблизительно 2-3 мл; конечный состав растворителя был таким, что смесь ставала прозрачной, с приблизительно от 20% до 30% содержанием ацетонитрила. Компоненты данной смеси разделяли, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 10 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15% В на протяжении 5 минут, затем от 15% до 40% В свыше 70 минут, затем от 40 до 95% В на протяжении 15 минут; скорость потока: 2 мл/минута); фракции собирали каждые 20 секунд. Пример 74 элюировали на 68,6 минуте.

Примеры 75 и 76.

(2S,4R)-4-трет-Бутил-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксамид и (2R,4S)-4-трет-бутил-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксамид [75 (DIAST-1) и 76 (DIAST-2)]





#### 75 (DIAST-1) и 76 (DIAST-2)

Стадия 1. Синтез трет-бутил N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валинат (C44).

Раствор трифторметансульфонового ангидрида (8,88 мл, 52,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли до  $-78^{\circ}\text{C}$  раствора трет-бутил L-валината, гидрохлоридной соли (10,0 г, 47,7 ммоль) и триэтиламина (18,7 мл, 134 ммоль) в дихлорметане (90 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  на протяжении 2 часов, после чего выливали в воду и подкисляли до pH приблизительно 4 путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты. Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном, и органический слой промывали водным раствором натрия бикарбоната и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток объединяли с продуктами из двух подобных реакций осуществляли, используя трет-бутил L-валинат, гидрохлоридную соль (1,00 г, 4,77 ммоль; 1,00 г, 4,77 ммоль) и чистили с использованием хроматографии на силикагеле (Градиент: от 0% до 20% этилацетату в петролейном эфире), получая C44 в виде белого твердого вещества. Объединенный выход: 14,0 г, 45,9 ммоль, 80%.  $^1\text{H}$  ЯМР ((400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,92 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,68 (дд,  $J=8,8, 6,2$  Гц, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,92 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H), 0,90 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валина (C45).

В раствор C44 (14,0 г, 45,9 ммоль) в дихлорметане (85 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (85 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 3 часов, после чего ее концентрировали в вакууме; остаток промывали петролейным эфиром с получением C45 в виде белого твердого вещества. Выход: 10,9 г, 43,7 ммоль, 95%. МС  $m/z$  248,0 [M-H]<sup>-</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,86 (ш д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 1H), 0,93 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0,90 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез метил цис-4-трет-бутилпиперидин-2-карбоксилата, гидрохлоридной соли (C46).

При  $0^{\circ}\text{C}$  в раствор цис-4-трет-бутилпиперидин-2-карбоновой кислоты, гидрохлоридной соли (смотри R. T. Shuman et al., J. Org. Chem. 1990, 55, 738-741; 4,00 г, 18,0 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли тионилхлорид (6,44 г, 54,1 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  на протяжении 16 часов, ее концентрировали в вакууме, получая C46 в виде почти белого твердого вещества (4,50 г). Часть данного материала использовалась на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  200,0 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,46 (ш с, 1H), 9,09 (ш с, 1H), 4,11-3,96 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,4-3,21 (м, 1H, предполагается; в значительной степени затемнены пиком воды), 2,93- 2,77 (м, 1H), 2,07 (ш д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 1,75 (ш д,  $J=10,6$  Гц, 1H), 1,51-1,32 (м, 3H), 0,84 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез метил (2S,4R)-4-трет-бутил-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксилата и метил (2R,4S)-4-трет-бутил-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксилата (С47).

При 25°C в смесь из С45 (300 мг, 1,20 ммоль) и С46 (с предыдущей стадии; 341 мг,  $\leq 1,36$  ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли 4-метилморфолин (365 мг, 3,61 ммоль). Полученную в результате смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (НАТУ; 549 мг, 1,44 ммоль). После того, как реакционную смесь барботировали азотом на протяжении 1 минуты, ее перемешивали при 25°C на протяжении 12 часов. ЖХ-МС-анализ в данный момент показал присутствие С47: ЖХ-МС  $m/z$  431,1 [M+H]<sup>+</sup>. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (4×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) давала С47 в виде желтой смолы. <sup>1</sup>H ЯМР анализ подтвердил, что данная смола содержит смесь из диастереомеров. Выход: 320 мг, 0,743 ммоль, 62%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6,12-5,94 (м, 1H), [4,51 (дд, J=11,7, 6,3 Гц) и 4,32-4,18 (м), в целом 2H], [3,73 (с) и 3,71 (с), в целом 3H], [3,63- 3,49 (м) и 3,48 -3,39 (м), в целом 2H], 2,18 - 1,93 (м, 2H), 1,91-1,77 (м, 1H), 1,63- 1,37 (м, 2H), 1,37-1,22 (м, 1H), 1,13- 1,04 (м, 3H), [0,94 (д, J=6,8 Гц) и 0,91 (д, J=6,8 Гц), в целом 3H], 0,87 (с, 9H).

Стадия 5. Синтез (2S,4R)-4-трет-бутил-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоновой кислоты и (2R,4S)-4-трет-бутил-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоновой кислоты (С48).

Раствор С47 (314 мг, 0,729 ммоль) в смеси из метанола (2 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) обрабатывали раствором лития гидроксида моногидратом (91,8 мг, 2,19 ммоль) в воде (1,4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 3 часов. После удаления растворителя в вакууме, остаток разбавляли водой (10 мл) и подкисляли до pH приблизительно 1 путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая С48 в виде желтого стеклоподобного вещества. <sup>1</sup>H ЯМР-анализ подтвердил, что данное вещество содержит смесь из диастереомеров. Выход: 304 мг, количественный. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [9,82 (д, J=8,7 Гц) и 9,69 (ш д, J=8,8 Гц), в целом 1H], [4,28 (дд, J=11,5, 6,4 Гц), 4,24 -4,14 (м), и 4,05-3,96 (м), в целом 2H], [3,80-3,69 (м) и 3,6-3,2 (м, предполагается; в значительной степени затемнены пиком воды), в целом 2H], 2,06-1,90 (м, 2H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,41-1,17 (м, 3H), [0,96 (д, J=6,8 Гц) и 0,93 (д, J=6,5 Гц), в целом 3H], [0,89 (д, J=6,9 Гц) и 0,86-0,80 (м), в целом 12H].

Стадия 6. Синтез (2S,4R)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-4-трет-бутил-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксамид и (2R,4S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-4-трет-бутил-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксамид (С49).

При 25°C в смесь из С16 (120 мг, 0,449 ммоль) и С48 (144 мг, 0,346 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли 4-метилморфолин (100 мг, 0,989 ммоль), после чего смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (НАТУ; 151 мг, 0,397 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом на протяжении 1 минуты и затем перемешивали при 25°C на протяжении 12 часов. ЖХ-МС анализ показал присутствие С49: ЖХ-МС  $m/z$  570,3 [M+H]<sup>+</sup>. Затем, реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), и водный слой был насыщен твердым натрием хлоридом и экстрагирован этилацетатом (5 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и подвергали силикагелевой хроматографии (Градиент: от 0 до 15% метанола в дихлорметане), получая С49 в виде белого твердого вещества. Данный материал содержал смесь из диастереомеров, по <sup>1</sup>H ЯМР-анализу. Выход: 190 мг, 0,334 ммоль, 96%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), характеристические пики, интегрирования являются приблизительными:  $\delta$  [9,88 (д, J=8,6 Гц) и 9,82-9,68 (м), в целом 1H], [8,12 (д, J=8,8 Гц) и 8,09-7,98 (м), в целом 1H], [7,63 (с) и 7,57 (с), в целом 1H], [7,30 (ш с) и 7,18 (ш с), в целом 1H], [7,06 (ш с) и 7,03 (ш с), в целом 1H], [4,36 (дд, J=12,0, 6,1 Гц) и 4,32-4,08 (м), в целом 2H], 2,26-2,05 (м, 2H), 1,81-1,54 (м, 2H), 1,53- 1,30 (м, 2H), 0,98 - 0,87 (м, 6H), 0,86-0,76 (м, 9H).

Стадия 7. Синтез (2S,4R)-4-трет-бутил-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксамид и (2R,4S)-4-трет-бутил-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил}пиперидин-2-карбоксамид [75 (DIAST-1) и 76 (DIAST-2)].

Смесь из С49 (190,0 мг, 0,334 ммоль) и внутренней соли метил N-(триэтиламмониосульфонила)карбамата (реагент Бургесса; 238 мг, 1,00 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при 25°C на протяжении 2 дней, после чего реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным

водным раствором натрия хлорида (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме.

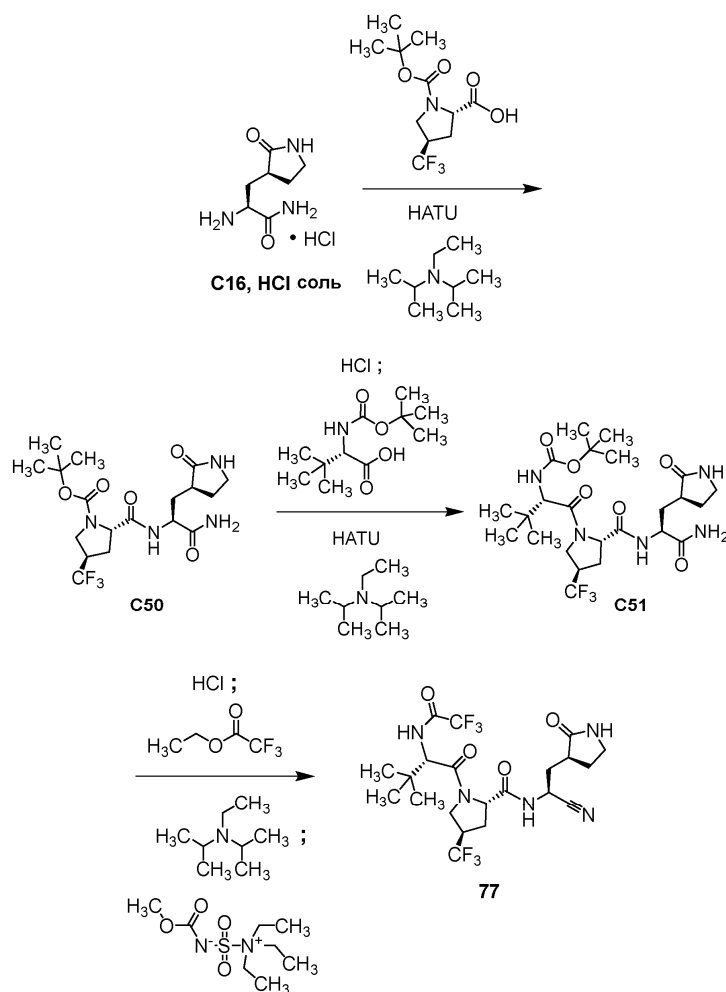
Хроматография на силикагеле (Градиент: от 0 до 8% метанола в дихлорметане) давала белое твердое вещество, которое по анализу ЖХ-МС содержало приблизительно 3:1 смеси из продуктов: ЖХ-МС  $m/z$  552,2  $[M+H]^+$  и ЖХ-МС  $m/z$  552,2  $[M+H]^+$ . Данные диастереомеры разделяли с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 × 250 мм, 10 мкм; Подвижная фаза: 3:1 диоксид углерода / (этанол, содержащий 0,1% аммония гидроксида); Скорость потока: 70 мл/минута]. Первый диастереомер элюирования, выделяемый в виде белого твердого вещества, был обозначен как 75, и второй диастереомер элюирования, также в виде белого твердого вещества, был обозначен как 76 [(2S,4R)-4-трет-бутил-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил} пиперидин-2-карбоксамид и (2R,4S)-4-трет-бутил-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1-{N-[(трифторметил)сульфонил]-L-валил} пиперидин-2-карбоксамид].

75 - Выход: 26,2 мг, 47,5 мкмоль, 14%.  $^1H$  ЯМР ((400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9,87 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,87 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,24 (дд,  $J=12,3, 6,0$  Гц, 1H), 4,18 (дд,  $J=8,3, 8,3$  Гц, 1H), 3,88 - 3,78 (м, 1H), 3,19-3,00 (м, 2H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,79-1,62 (м, 3H), 1,50-1,36 (м, 2H), 1,26-1,12 (м, 2H), 0,97-0,87 (м, 6H), 0,84 (с, 9H). Время удержания: 1,30 минута (Аналитические условия. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6×50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: диоксид углерода; Подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламин; Градиент: от 5% до 40% В свыше 2 минут, затем 40% В на протяжении 1,2 минуты; Скорость потока: 4 мл/минута; Обратное давление: 1500 фунт на кв. дюйм).

76 - Выход: 8,8 мг, 16 мкмоль, 5%. ЖХ-МС  $m/z$  552,3  $[M+H]^+$ . По  $^1H$  ЯМР-анализу, данный образец 76 содержал примеси.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ), характеристические пики, интегрирования являются приблизительно:  $\delta$  9,76 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,59 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 5,02-4,90 (м, 1H), 0,94-0,86 (м, 6H), 0,82 (с, 9H). Время удержания: 1,61 минут (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 75).

Пример 77.

3-Метил-N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-L-пролинамид (77)



Стадия 1. Синтез (4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)-L-пропил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (C50).

При  $-30^{\circ}\text{C}$  в смесь (4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)-L-пролина (429 мг, 1,51 ммоль) и  $\text{C16}$ ,  $\text{HCl}$  соли (346 мг, 1,67 ммоль) в  $\text{N,N}$ -диметилформамиде (7,8 мл) добавляли  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин (0,791 мл, 4,54 ммоль), с дальнейшим добавлением  $\text{O}$ -(7-азабензотриазол-1-ил)- $\text{N,N,N,N}'$ -тетраметиларония гексафторфосфата ( $\text{HATU}$ ; 633 мг, 1,66 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до  $0^{\circ}\text{C}$  на протяжении 1 часа, после чего ее разбавляли водным раствором натрия бикарбоната (30 мл) и экстрагировали смесью из 2-бутанола и дихлорметана (9:1,  $3 \times 7$  мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (Градиент: от 0% до 100% метанола в дихлорметане), получая C50 в виде почти белой пены. По  $^1\text{H}$  ЯМР анализу, данный материал существовал в качестве смеси из ротамеров, и содержал примеси, производные реагентов, которые использовались; часть данного образца использовалась на следующей стадии. Выход: 613 мг, 1,40 ммоль, 93%. ЖХ-МС  $m/z$  459,3  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ), только характеристические пики продукта:  $\delta$  8,33-8,18 (м, 1H), [7,65 (ш с) и 7,59 (ш с), в целом 1H], [7,39 (ш с) и 7,27 (ш с), в целом 1H], 7,05 (ш с, 1H), 4,38 - 4,28 (м, 1H), 4,28 - 4,17 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,02-1,89 (м, 1H), 1,80-1,45 (м, 2H), [1,39 (с) и 1,32 (с), в целом 9H].

Стадия 2. Синтез  $\text{N}$ -(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валил-(4R)-4-(трифторметил)-L-пропил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (C51).

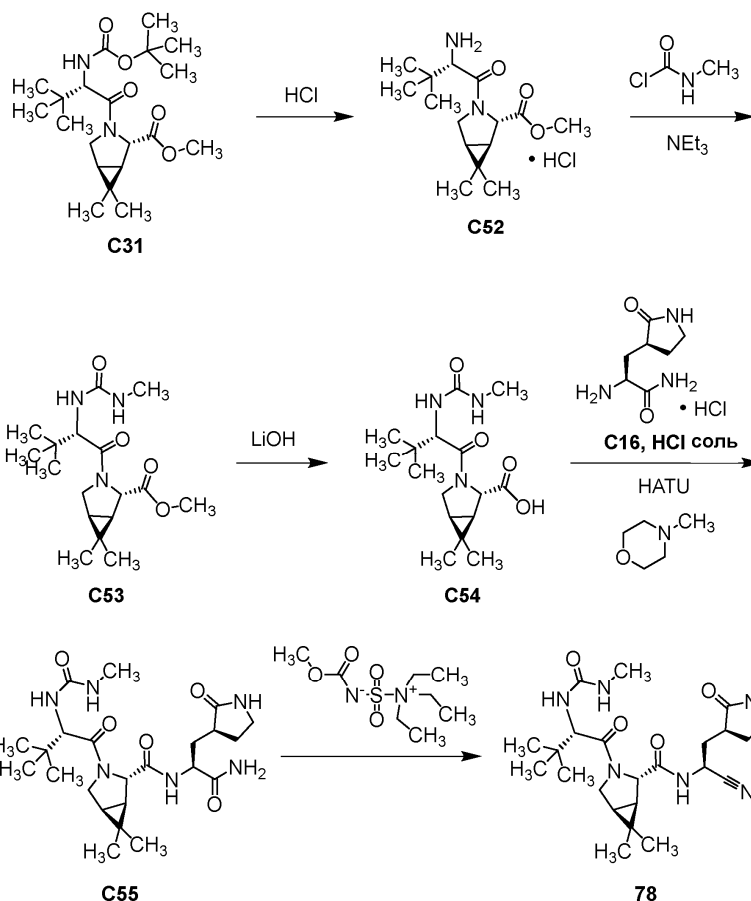
Смесь из C50 (242 мг, 0,554 ммоль) и раствора хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 2 мл, 8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 5 минут, после чего реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя и остаточного хлороводорода. Полученный в результате снятия защиты материал объединяли с  $\text{N}$ -(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валином (128 мг, 0,553 ммоль) и  $\text{O}$ -(7-азабензотриазол-1-ил)- $\text{N,N,N,N}'$ -тетраметиларония гексафторфосфатом ( $\text{HATU}$ ; 232 мг, 0,610 ммоль) в  $\text{N,N}$ -диметилформамиде (2 мл), и затем охлаждали до  $-30^{\circ}\text{C}$ . Добавляли  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин (0,290 мл, 1,66 ммоль), и реакционную смесь нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  на протяжении 1 часа. После добавления водного раствора натрия бикарбоната, полученную в результате смесь три раза экстрагировали этилацетатом; объединенные органические слои концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 30% метанола в дихлорметане), получая C51 в виде твердого вещества. Выход: 230 мг, 0,418 ммоль, 75%. ЖХ-МС  $m/z$  550,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Стадия 3. Синтез 3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-(трифторметил)-L-пролинамида (77).

Смесь из C51 (230 мг, 0,418 ммоль) и раствора хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 2 мл, 8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 5 минут, после чего реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя и остаточного хлороводорода. Полученный в результате снятия защиты материал объединяли с этилтрифторацетатом (595 мг, 4,19 ммоль) и  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламином (0,219 мл, 1,26 ммоль) в метаноле (1,0 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 30 минут, снова добавляли этилтрифторацетат (60 мг, 0,422 ммоль), и перемешивание продолжали на протяжении 30 минут. Затем добавляли водный раствор натрия бикарбоната, и полученную в результате смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме, и растворяли в дихлорметане (3 мл), в полученное добавляли внутреннюю соль этил  $\text{N}$ -(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 299 мг, 1,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 часов, после чего ее обрабатывали дополнительной внутренней солью метил  $\text{N}$ -(триэтиламмониосульфонил)карбаматом (реагентом Бургесса; 100 мг, 0,420 ммоль) и давали перемешиваться на протяжении дополнительных 30 минут. Затем добавляли разбавленный водный раствор натрия карбонат, и смесь дважды экстрагировали этилацетатом; объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Очистка с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии (колонок: Princeton Dinitrophenyl,  $10 \times 250$  мм, 5 мкм; подвижная фаза: 9:1 диоксид углерода / метанол; обратное давление: 120 бар; Скорость потока: 80 мл/минута) давала материал, который затем суспендировали в гептане (2,0 мл) при  $50^{\circ}\text{C}$  на протяжении 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, и собирали фильтрованием, получая 3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-(трифторметил)-L-пролинамид (77) в виде твердого вещества. Выход: 64 мг, 0,121 ммоль, 29%. ЖХ-МС  $m/z$  528,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ((400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,46 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 9,05 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,96 (дд,  $J=11,0, 8,5, 5,0$  Гц, 1H), 4,56 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,37 (дд,  $J=7,5, 7,5$  Гц, 1H), 3,98 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=11,2, 7,5$  Гц, 1H), 3,92 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=11,3, 4,8$  Гц, 1H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,5-2,38 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,38 - 2,28 (м, 1H), 2,21-2,04 (м, 3H), 1,78 - 1,65 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).

Пример 78.

(1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(метилкарбамоил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (78)



Стадия 1. Синтез гидрохлоридной соли метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-(3-метил-L-валил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (C52).

При 0°C в раствор C31 (1,00 г, 2,61 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли, по каплям, раствор хлороводорода в этилацетате (4 М; 20 мл, 80 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи, ее концентрировали в вакууме, получая C52 в виде белой смолы. Выход: 700 мг, 2,20 ммоль, 84%. ЖХ-МС  $m/z$  283,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ((400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (ш с, 3H), 4,25 (с, 1H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,72 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,59 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=7,7, 5,3$  Гц, 1H), 1,49 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,03 (с, 9H), 1,02(с,3H),0,96(с,3H).

Стадия 2. Синтез метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(метилкарбамоил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата(C53).

При 0°C в раствор C52 (320 мг, 1,00 ммоль) в дихлорметане (6 мл) медленно добавляли триэтиламин (0,769 мл, 5,52 ммоль) и метилкарбамилхлорид (188 мг, 2,01 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до 20°C и перемешиваться на протяжении 18 часов, после чего ее обрабатывали по каплям насыщенным водным раствором натрия карбоната (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) давала C53 в виде светло-желтой смолы. Выход: 190 мг, 0,560 ммоль, 56%. ЖХ-МС  $m/z$  339,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  6,03 (д,  $J=9,4$  Гц, 1H), 5,89 (ш кв,  $J=5$  Гц, 1H), 4,20-4,14 (м, 2H), 3,91 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,3$  Гц, 1H), 3,79 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,3, 5,3$  Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,17 (д,  $J=5,3$  Гц, 3H), 1,55-1,49 (м, 1H), 1,40 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,4$  Гц, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,83 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(метилкарбамоил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (C54).

При 0°C в раствор C53 (190 мг, 0,560 ммоль) в смеси из тетрагидрофурана (2 мл), воды (4 мл), и метанола (1 мл) добавляли лития гидроксида моногидрат (82,0 мг, 1,95 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при 20°C на протяжении 2 часов, ее разбавляли этилацетатом (10 мл); водный слой затем охлаждали до от 0 до 5°C и подкисляли до pH 2-3 путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), и получены объединенные этилацетатные слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением C54 в виде белого твердого вещества. Выход: 120 мг, 0,369 ммоль, 66%. ЖХ-МС  $m/z$  348,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400

МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), характеристические пики:  $\delta$  6,04 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,89(д, J=4,7 Гц, 1H), 4,17(д, J=9,6 Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,87 (д, половина от АВ-квартета, J=10,4 Гц, 1H), 3,77 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,3, 5,4 Гц, 1H), 1,49 (дд, компонент АВХ-системы, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 1,38 (д, половина от АВ-квартета, J=7,5 Гц, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,82 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-N-[(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(метилкарбамоил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид(C55).

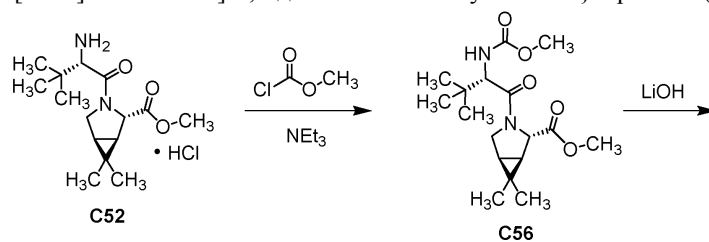
При 0°С до 5°С в раствор C54 (120 мг, 0,369 ммоль) и C16, HCl соли (75%, 107 мг, 0,387 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (НАТУ; 154 мг, 0,405 ммоль) и 4-метилморфолин (0,144 мл, 1,31 ммоль). После того, как реакционной смеси давали нагреться от 0 до 20°С на протяжении 1,5 часов, ей давали перемешиваться при 20°С на протяжении 18 часов, после чего ее разбавляли водой и обрабатывали твердым натрия сульфатом до насыщения. Полученную в результате смесь экстрагировали смесью из 2-пропанола и хлороформа (1:4, 3 × 20 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Градиент: от 0% до 20% метанола в дихлорметане) давала C55 (240 мг) в виде бесцветного стеклоподобного вещества. Часть данного материала использовалась на следующей стадии. ЖХ-МС m/z 479,2 [M+H]<sup>+</sup>. По <sup>1</sup>H ЯМР-анализу, данный материал был загрязнен побочным продуктом, происходящим от НАТУ реагента. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), только характеристические пики продукта:  $\delta$  8,21 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (ш с, 1H), 7,29 (ш с, 1H), 7,03 (ш с, 1H), 6,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,86 (кв, J=4,6 Гц, 1H), 4,31 -4,23 (м, 1H), 4,21 (с, 1H), 4,15 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,68 - 1,55 (м, 1H), 1,54 - 1,42 (м, 2H), 1,34 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,01 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,84 (с, 3H).

Стадия 5. Синтез (1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(метилкарбамоил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (78).

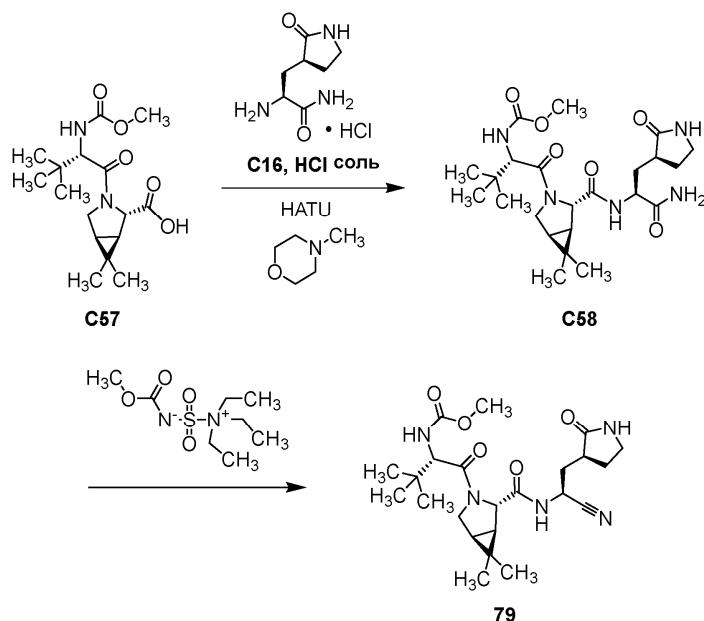
В раствор C55 (с предыдущей стадии; 190 мг,  $\leq$ 0,292 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбата (реагент Бургесса; 303 мг, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°С на протяжении 22 часов, после чего ее объединяли с подобной реакцией, которую осуществляли, используя C55 (с предыдущей стадии; 50 мг, <77 мкмоль). Полученный в результате раствор концентрировали в вакууме, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме; очистка, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Boston Prime C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 23% до 46% В; скорость потока: 25 мл/минута) давала (1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(метилкарбамоил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (78) в виде белого твердого вещества. Объединенный выход: 25 мг, 54 мкмоль, 15% по 2 стадиям. ЖХ-МС m/z 461,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), характеристические пики:  $\delta$  8,96 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,02 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,85 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 4,95 (дд, J=10,8, 8,4, 5,1 Гц, 1H), 4,13 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,88 - 3,79 (м, 2H), 3,18 - 3,09 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,48 - 2,37 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 2H), 1,77-1,62 (м, 2H), 1,56-1,50 (м, 1H), 1,27 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,02 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,85 (с, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, хлороформ-d), характеристические пики:  $\delta$  8,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,78 (ш с, 1H), 5,04 (ш д, J=9,4 Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H), 4,39 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,01 (д, половина от АВ-квартета, J=10,2 Гц, 1H), 3,93 (ш дд, компонент АВХ-системы, J=10,6, 4,9 Гц, 1H), 3,43- 3,25 (м, 2H), 2,71 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,61-2,50 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,03- 1,93 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,91 (с, 3H).

Пример 79.

Метил [(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамат (79)







Стадия 1. Синтез метил (1R,2S,5S)-3-[N-(метоксикарбонил)-3-метил-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (C56).

При 0°C в раствор C52 (370 мг, 1,16 ммоль) в дихлорметане (6 мл) медленно добавляли триэтиламин (0,647 мл, 4,64 ммоль) и метилхлорформиат (335 мг, 3,55 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при 20°C на протяжении 16 часов, ее по каплям разбавляли насыщенным водным раствором натрия карбоната (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме; хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 100% этилацетата в петролейном эфире) давала C56 в виде белой смолы. Выход: 115 мг, 0,338 ммоль, 29%. ЖХ-МС m/z 341,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, хлороформ-d) δ 5,29 (ш д, J=9,6 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,23 (д, J=9,9 Гц, 1H), 3,94 - 3,86 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,63 (ш с, 3H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,04 (с, 3H), 1,03 (с, 9H), 0,91 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез (1R,2S,5S)-3-[N-(метоксикарбонил)-3-метил-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (C57).

В раствор C56 (115 мг, 0,338 ммоль) в смеси из метанола (2,0 мл), тетрагидрофурана (2,0 мл), и воды (2 мл) добавляли лития гидроксида моногидрат (28,4 мг, 0,677 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (от 22°C до 25°C) на протяжении 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Водный остаток распределяли между водой (5 мл) и этилацетатом (20 мл), после чего органический слой отбрасывали, и водный слой регулировали до pH 1-2 путем добавления концентрированной гидрохлоридной кислоты. Полученную в результате смесь экстрагировали три раза этилацетатом; объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением C57 в виде бесцветной смолы. Выход: 100 мг, 0,306 ммоль, 91%. ЖХ-МС m/z 327,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,42 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,26 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,96 (д, половина от АВ-квартета, J=10,5 Гц, 1H), 3,87 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,3, 5,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,68 (д, половина от АВ-квартета, J=7,7 Гц, 1H), 1,50 (дд, компонент АВХ-системы, J=7,6, 5,3 Гц, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,91 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез метил {(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)карбамоил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил}карбамат (C58).

При 0°C в раствор C57 (100 мг, 0,306 ммоль) и C16, HCl соли (75%, 84,8 мг, 0,306 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 140 мг, 0,368 ммоль), с дальнейшим добавлением по каплям раствора 4-метилморфолина (93 мг, 0,919 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры (25°C) и перемешивали на протяжении 16 часов, после чего добавляли воду (10 мл). После того как твердый натрия сульфат добавляли до насыщения, полученную в результате смесь экстрагировали смесью из хлороформа и 2-пропанола (4:1, 3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и чистили, используя силикагелевую хроматографию (Градиент: от 0% до 30% метанола в дихлорметане), получая C58 в виде белого твердого вещества. Выход: 93 мг, 0,19 ммоль, 62%. ЖХ-МС m/z 480,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (ш с, 1H), 7,18 (ш с, 1H), 5,98 (ш с, 1H), 5,64 (ш с, 1H), 5,58 - 5,42 (м, 1H), 4,49-4,37

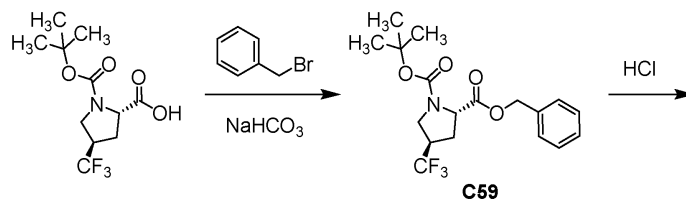
(м, 1H), 4,29 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,11 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,3, 5,5 Гц, 1H), 3,93 (д, половина от АВ-квартета, J=10,3 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,43- 3,29 (м, 2H), 2,55 -2,33 (м, 2H), 2,15-1,81 (м, 3H), 1,54 - 1,47 (м, 1H), 1,45 (д, половина от АВ-квартета, J=7,7 Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,88 (с, 3H).

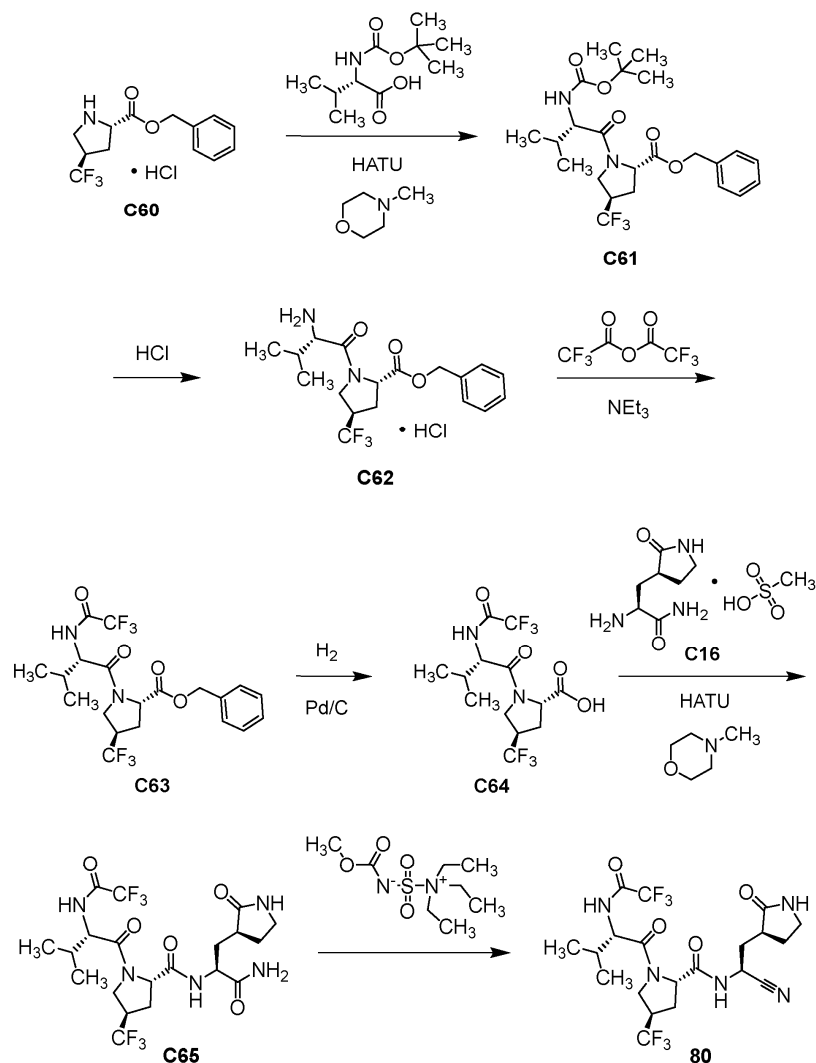
Стадия 4. Синтез метил {(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)карбамоил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (79).

В суспензию С58 (93 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 139 мг, 0,583 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении 2 часов. Затем ее разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Градиент: от 0% до 100% этилацетата в петролейном эфире, с дальнейшим добавлением градиента от 0% до 20% метанола в дихлорметане) давала метил {(2S)-1-[(1R,2S, 5S)-2-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)карбамоил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил}карбамат (79) в виде белого твердого вещества. Выход: 7,0 мг, 15 мкмоль, 8%. ЖХ-МС m/z 462,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 5,68 (ш с, 1H), 5,34 (ш д, J=9,9 Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,23 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,1, 4,5 Гц, 1H), 3,88 (д, половина от АВ-квартета, J=10,3 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,45-3,29 (м, 2H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,46-2,28 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,92 -1,79 (м, 1H), 1,6-1,49 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком воды), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,90 (с, 3H).

Пример 80.

N-(Трифторацетил)-L-валил-(4R)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-4-(трифторметил)-L-пролинамид (80)





Стадия 1. Синтез 2-бензил 1-трет-бутил (2S,4R)-4-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (C59).

Смесь из (4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)-L-пролина (400 мг, 1,41 ммоль), бензил-бромид (0,335 мл, 2,82 ммоль), и натрия бикарбоната (593 мг, 7,06 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) перемешивали на протяжении 15 часов при 25°C. После того, как реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и 5% водным раствором лития хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Градиент: от 0 до 30% этилацетата в петролейном эфире) давала C59 в виде бесцветного масла. По <sup>1</sup>H ЯМР-анализу, данный материал существовал, в качестве смеси из ротамеров. Выход: 355 мг, 0,951 ммоль, 67%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,44 - 7,28 (м, 5H), 5,29-5,07 (м, 2H), [4,54 (ш д, J=8,6 Гц) и 4,40 (ш д, J=8,5, 2 Гц), в целом 1H], 3,87-3,70 (м, 1H), [3,58 (дд, J=11,2, 7,4 Гц) и 3,49 (дд, J=11,0, 7,9 Гц), в целом 1H], 3,13- 2,95 (м, 1H), 2,47-2,27 (м, 1H), 2,25-2,11 (м, 1H), [1,46 (с) и 1,33 (с), в целом 9H].

Стадия 2. Синтез бензил (4R)-4-(трифторметил)-L-пролината, гидрохлоридной соли (C60).

При 0°C в раствор C59 (200 мг, 0,536 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (4 M; 6 мл, 24 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (28°C) на протяжении 3 часов, ее концентрировали в вакууме, получая C60 в виде белого твердого вещества; данный материал непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС m/z 274,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез бензил N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валил-(4R)-4-(трифторметил)-L-пролината (C61).

O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N''-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 277 мг, 0,728 ммоль) и 4-метилморфолин (184 мг, 1,82 ммоль) добавляли при 0°C в смесь из C60 (с предыдущей стадии; ≤0,536 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валина (158 мг, 0,727 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 1 часа, после чего

выливали в ледяную воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно 1 М гидрохлоридной кислотой, насыщенным водным раствором натрия бикарбоната, и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Очистка с использованием силикагелевой хроматографии (Градиент: от 0% до 40% этилацетата в петролейном эфире) давала С61 в виде бесцветной смолы. Выход: 230 мг, 0,487 ммоль, 91% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  495,0 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d), характеристические пики: δ 7,40-7,30 (м, 5H), 5,17 (AB кваттет, J<sub>AB</sub>= 12,3 Гц, Δν<sub>AB</sub>= 12,6 Гц, 2H), 4,21 (дд, J=9,3, 6,8 Гц, 1H), 4,00-3,86 (м, 2H), 3,18 - 3,04 (м, 1H), 2,36 (дд, компонент АВХУ-системы, J=13,5, 9, 9 Гц, 1H), 2,20 (дд, компонент АВХУ-системы, J=13,4, 7,4, 3,5 Гц, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 0,98 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез бензил L-валил-(4R)-4-(трифторметил)-L-пролината, гидрохлоридной соли (С62).

При 0°C в раствор С61 (230 мг, 0,487 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (4 М; 4 мл, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (28°C) на протяжении 1 часа, после чего ЖХ-МС анализ показал преобразование в С62: ЖХ-МС  $m/z$  373,1 [M+H]<sup>+</sup>. Концентрирование реакционной смеси в вакууме давало С62 в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 5. Синтез бензил N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-4-(трифторметил)-L-пролината (С63).

Раствор трифторуксусного ангидрида (154 мг, 0,733 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли при 0°C в суспензию С62 (с предыдущей стадии; <0,487 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Через 3 минуты, по каплям добавляли раствор триэтиламина (148 мг, 1,46 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл), и перемешивание продолжали при 25°C на протяжении 3 часов. После разбавления дихлорметаном (5 мл), реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором натрия карбоната (10 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (15 мл), сушили, фильтровали, и концентрировали в вакууме; силикагелевая хроматография (Градиент: от 0% до 30% этилацетата в петролейном эфире) давала С63 в виде бесцветного масла. Выход: 129 мг, 0,275 ммоль, 56% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  491,2 [M+Na<sup>+</sup>].

Стадия 6. Синтез N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-4-(трифторметил)-L-пролина (С64).

При 28°C в раствор С63 (129 мг, 0,275 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли палладий на угле (10%, 29,3 мг, 27,5 мкмоль), после чего смесь гидрогенизировали при давлении 15 фунт на кв. дюйм на протяжении 16 часов. Фильтрация давала отфильтрованный корж, который промывали метанолом (10 мл); объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, получая С64 в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 80 мг, 0,21 ммоль, 76%. ЖХ-МС  $m/z$  401,0 [M+Na<sup>+</sup>].

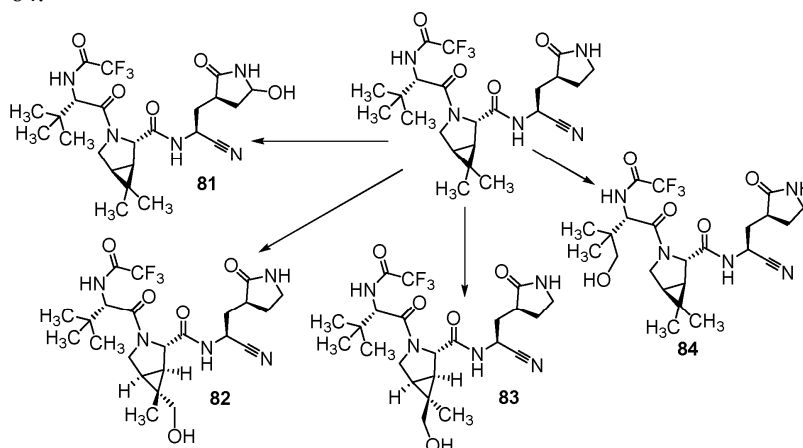
Стадия 7. Синтез N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-4-(трифторметил)-L-пропил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (С65).

O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (НАТУ; 88,5 мг, 0,233 ммоль) и 4-метилморфолин (64,2 мг, 0,635 ммоль) добавляли при 0°C в раствор С64 (80 мг, 0,21 ммоль) и С16 (76,8 мг, 0,287 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 2 часов, ее обрабатывали водой (10 мл) и водным раствором лимонной кислоты (1 М; 10 мл, 10 ммоль), затем экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (15 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Очистка с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) давала С65 в виде белого твердого вещества. Выход: 72 мг, 0,14 ммоль, 67%. ЖХ-МС  $m/z$  532,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 8. Синтез N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-(трифторметил)-L-пролинамида (80).

Внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфони)карбамата (реагент Бургесса; 96,9 мг, 0,407 ммоль) добавляли в смесь С65 (72 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После разбавления водой (15 мл), смесь экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) давала N-(трифторацетил)-L-валил-(4R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-(трифторметил)-L-пролинамид (80) в виде белого твердого вещества. Выход: 30,9 мг, 60,2 мкмоль, 43%. ЖХ-МС  $m/z$  536,1 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), характеристические пики: δ 9,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 9,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,96 (дд, J=10,6, 8,4, 5,5 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=7,9, 6,3 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 4,07-3,94 (м, 2H), 3,20-3,00 (м, 2H), 2,5-2,41 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,38 - 2,28 (м, 1H), 2,19-2,02 (м, 4H), 1,78 - 1,61 (м, 2H), 0,92 (д, J=7 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Примеры 81-84.



Пример 81: (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3R)-5-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид

Пример 82: (1R,2S, 5S,6R)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6-(гидроксиметил)-6-метил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид

Пример 83: (1R,2S,5S,6S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6-(гидроксиметил)-6-метил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид

Пример 84: (1R,2S, 5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-(гидроксиметил)-N-(трифторацетил)-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид

Соединения примеров 81-84 получали с использованием путей биопреобразования, как *in vitro*, так и *in vivo*, из (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (соединение примера 13) как указывается ниже. В исследованиях *in vitro*, (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид инкубировали с микросомами печени мыши, крысы, хомячка, кролика, обезьяны или человека, (смотрите табл. M1 ниже) или с гепатоцитами крысы, обезьяны или человека (смотрите Таблицу M2 ниже). Альтернативно, в исследованиях *in vivo* (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид вводился крысе и обезьяне. Получали образцы плазмы крыс, мочи и желчи, и плазмы обезьян. Полученные в результате метаболиты затем анализировали, используя ВЭЖХ/МС, и полученные в результате окисленные метаболиты соединений из примеров 81-84 детектировали и получали. Кроме того у соединений примеров 81-84 в исследованиях *in vivo* наблюдался дополнительный метаболит, (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота, который получали в результате гидролитического расщепления.

Таблица M1

Соединения, полученные из микросом печени

Пример	Мышь	Крыса	Хомяк	Кролик	Обезьяна	Человек
81	+++	+++	+++	+++	+++	+++
82	+	+	+	++	t	+
83	+	+	+	+	t	+
84	+	t	-	t	t	+

Таблица М2

Соединения из примеров 81-84, которые получали из гепатоцитов

Пример	Мышь	Крыса	Хомяк
81	+++	+++	+++
82	+	t	t
83	t	t	t
84	+	t	-

Таблица М3

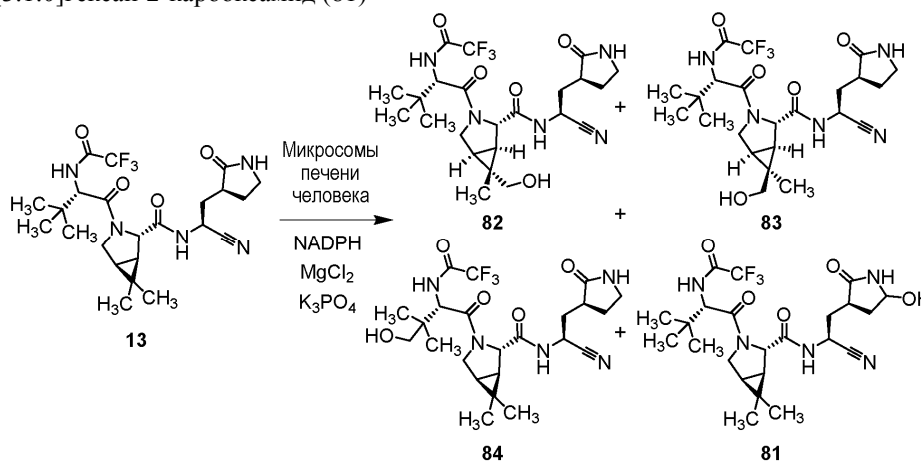
Соединения из примеров 81 -84, которые получали *in vivo* у крысы или обезьяны

Пример	Плазма крысы	Моча крысы	Желчь крысы	Плазма обезьяны
81	+	t	t	++
82	t	t	t	t
83	t	-	-	t
84	+	-	-	+

В табл. М1, М2 и М3 используются следующие сокращения: - = не детектировались; + = детектировались масс-спектрометрией и небольшим УФ-пиком; ++ = детектировались масс-спектрометрией и умеренным УФ-пиком; +++ = детектировались масс-спектрометрией и большим УФ-пиком; t = следы, детектировались только масс-спектрометрией.

Примеры 82, 83, 84, и 81.

(1R,2S, 5S,6R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6-(гидроксиметил)-6-метил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (82), (1R,2S,5S,6S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6-(гидроксиметил)-6-метил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (83), (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-(гидроксиметил)-N-(трифторацетил)-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (84), и (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3R)-5-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (81)



Пример 13 (25 мкм) объединяли с микросомами печени человека (2 мг/мл) в калийфосфатном буфере (100 мМ, рН 7,4; 40 мл), содержащим магния хлорид (3,3 мМ) и NADPH (1,3 мМ). Инкубирование осуществляли на протяжении 55 минут на качалке с водяным термостатом, который выдерживали при 37°C. Реакцию останавливали путем добавления ацетонитрила того же объема, после чего смесь центрифугировали при 1800 × г на протяжении 5 минут, и супернатант подвергали вакуумному центрифугированию на протяжении приблизительно 1,5 часов. В остаток добавляли муравьиную кислоту (0,5 мл), ацетонитрил (0,5 мл), и воду до конечного объема 50 мл, и полученную в результате смесь центрифугировали при 40000 х г на протяжении 30 минут. Супернатант применяли к колонке ВЭЖХ (Polaris C18, 4,6 × 250 мм; 5 мкм) со скоростью 1 мл/мин., используя насос Jasco для ВЭЖХ. После применения, колонку перемещали в систему Waters Acquity ВЭЖХ-УФ, соединенной с масс-спектрометром Thermo LTQ, и собирали фракции СТС Analytics и подвергали разделению, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 2% на протяжении 5 минут, затем промывали до 15% В с дальнейшим добавлением от 15% до 60% В на протяжении 80 минут, затем от 60% до 95% В свыше 5 минут; скорость потока: 0,8 мл/мин.).

Фракции собирали каждые 20 секунд, получая (1R,2S,5S,6R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6-(гидроксиметил)-6-метил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (82), (1R,2S, 5S,6S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6-(гидроксиметил)-6-метил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (83), (1R,2S, 5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-(гидроксиметил)-N-(трифторацетил)-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (84), и (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3R)-5-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (81).

Номер примера	Время удержания, ВЭЖХ очистка (минуты)
<b>82</b>	37,2
<b>83</b>	39,3
<b>84</b>	46,6
<b>81</b>	50,5

82 - Выход: 60 мкг, 0,12 мкмоль, 12%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  516,2424  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$ , 516,2434.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  9,42 (ш д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 9,03 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,69-4,63 (м, 1H), 4,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,94 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,2$ , 5,4 Гц, 1H), 3,68 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,21-3,17 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 1,69-1,65 (м, 1H), 1,44 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 0,98 (с, 9H), 0,84 (с, 3H).

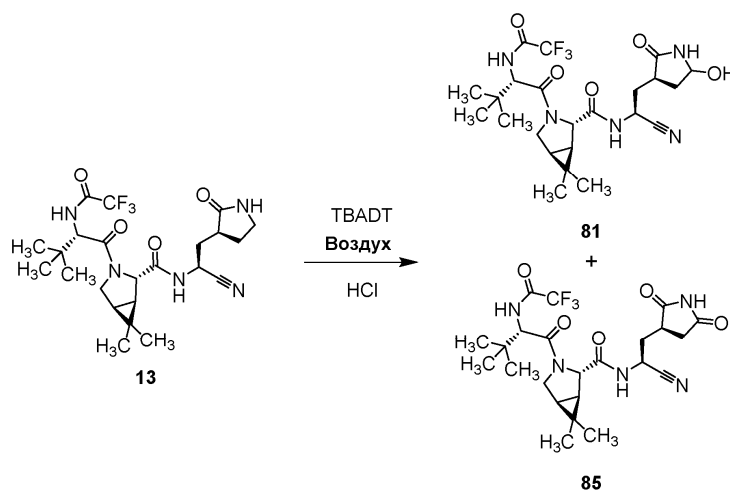
83 - Выход: 30 мкг, 0,058 мкмоль, 6%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  516,2425  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$ , 516,2434.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  9,37 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 9,04 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,54 - 4,49 (м, 1H), 4,40 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,93 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,2$ , 5,8 Гц, 1H), 3,74 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,6$  Гц, 1H), 3,3-3,20 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком воды), 3,17-3,11 (м, 1H), 3,07 -3,00 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,38 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,3$  Гц, 1H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 9H).

84 - Выход: 40 мкг, 0,078 мкмоль, 8%. МС высокой разрешающей способности  $m/z$  516,2423  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$ , 516,2434.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  9,61-9,51 (м, 1H), 9,00 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,02 -4,92 (м, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,92 (ш дд,  $J=10,0$ , 5,6 Гц, 1H), 3,78 (д,  $J=10,6$  Гц, 1H), 3,51 (д,  $J=10,1$  Гц, 1H), 3,18 - 3,10 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 1,73- 1,67 (м, 2H), 1,60-1,54 (м, 1H), 1,31 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,88 (ш с, 6H).

81 - Выход: 130 мкг, 0,252 мкмоль, 25%. Данный материал, как было определено, существует в качестве взаимнопреобразованной смеси стереоизомеров относительно карбиноламинового фрагмента пирролидона (смотрите Примеры 81 и 82). МС высокой разрешающей способности  $m/z$  516,2428  $[M+H]^+$ ; рассчитано для  $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$ , 516,2434.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [9,40 (д,  $J=8,4$  Гц) и 9,38 (д,  $J=8,2$  Гц), в целом 1H], [8,99 (д,  $J=8,5$  Гц) и 8,92 (д,  $J=7,6$  Гц), в целом 1H], [8,37 (с) и 8,25 (с), в целом 1H], [5,83 (ш с) и 5,70 (ш с), в целом 1H], 5,04 - 4,92 (м, 2H), 4,44 - 4,38 (м, 1H), [4,19 (с) и 4,15 (с), в целом 1H], 3,91 (дд,  $J=10,2$ , 5,5 Гц, 1H), [3,69 (д,  $J=10$  Гц) и 3,68 (д,  $J=10,2$  Гц), в целом 1H], [2,65-2,57 (м), 2,43-2,30 (м), и 2,21-2,13 (м), в целом 2H], [2,08 (ддд,  $J=13,7$ , 8,4, 6,2 Гц), 2,00-1,90 (м), и 1,87-1,79 (м), в целом 2H], [1,78-1,70 (м) и 1,51-1,44 (м), в целом 1H], 1,60-1,53 (м, 1H), [1,32 (д,  $J=7,6$  Гц) и 1,29 (д,  $J=7,6$  Гц), в целом 1H], 1,03 (с, 3H), [0,99 (с) и 0,98 (с), в целом 9H], [0,85 (с) и 0,84 (с), в целом 3H].

Примеры 81 и 85.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3R)-5-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6- диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (81) и (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3R)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (85)



Смесь из примера 13 (1,0 мг, 2,0 мкмоль) и тетра-*n*-бутиламмония декавольфрамата (TBADT; 0,33 мг, 0,10 мкмоль) обрабатывали ацетонитрилом (0,15 мл) и гидрохлоридной кислотой (1,0 М; 0,05 мл, 50 мкмоль). Иголку от шприца (18 калибр) вставляли через тефлоновую крышечку емкости, и воздушно-доступную реакционную смесь помещали в камеру EvoluChem™ PhotoRedOx Box, оснащенную вентилятором и облучали черным светом (PAR20-18W LG 365 нм, 100-240 VAC) при 25°C на протяжении 16 часов. В реакционную смесь добавляли водный раствор калия фосфата (1 М, pH 7,5; 0,5 мл), затем воду (до объема приблизительно 6 мл), с дальнейшим добавлением водной муравьиной кислоты (1%, 2 мл) и ацетонитрила достаточно для поддержания раствора. Полученный в результате раствор разделяли на равные части и к обеим частям применяли 5 г картриджей для твердофазной экстракции Biotage Isolute C18. Картриджи промывали водным раствором аммония ацетата (10 мМ; 3 мл) и 20% ацетонитрилом в 10 мМ водном растворе аммония ацетата (3 мл), затем элюировали ацетонитрилом (3 мл). Растворители удаляли, используя испаритель Genevac, и два остатка разбавляли до исходной концентрации в смеси из ацетонитрила и 1% водной муравьиной кислоты, и объединяли до в целом 2 мл раствора. Данный материал подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 10 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 2 до 15% В на протяжении 5 минут, затем от 15 до 60% В на протяжении 80 минут, затем от 60 до 95% В свыше 5 минут; Скорость потока: 2 мл/мин.). Фракции собирали каждые 20 секунд; первое соединение элюирования представляло собой (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*R*)-5-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-*N*-(трифторацетил)-*L*-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (81), и второе соединение элюирования представляло собой (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-циано-2-[(3*R*)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-*N*-(трифторацетил)-*L*-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (85).

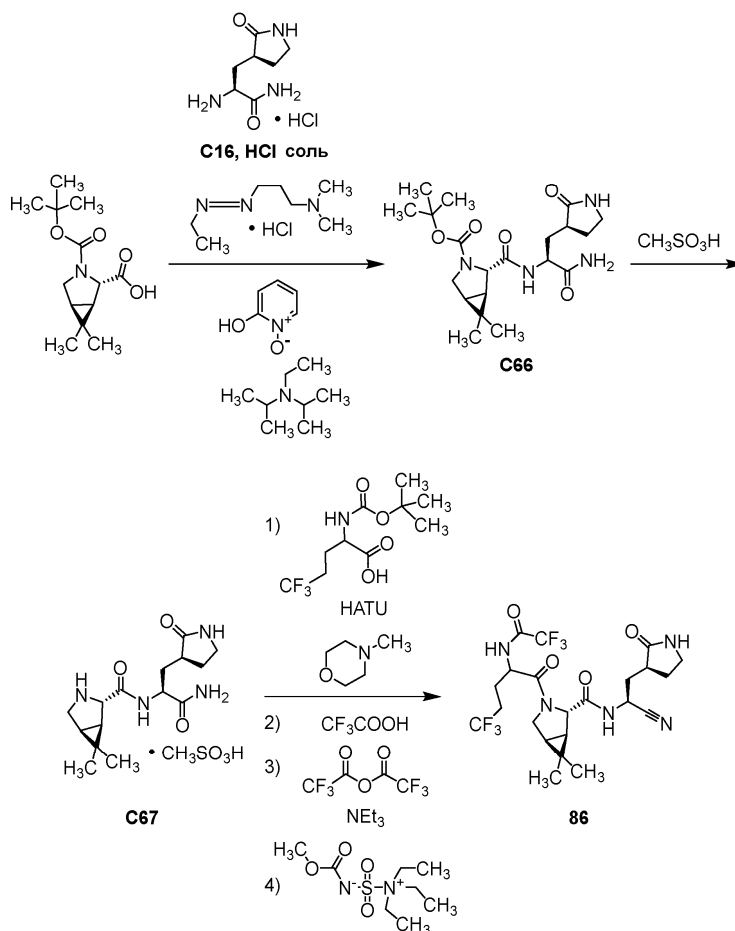
Выход 81: 0,122 мг, 0,237 мкмоль, 12%. Данный материал, как было определено, существует в качестве взаимнопреобразованной смеси стереоизомеров относительно карбиноламинового фрагмента пирролидона, и элюировали как двойной пик на ВЭЖХ. МС высокой разрешающей способности *m/z* 516,2413 [M+H]<sup>+</sup>; рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 516,2434. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,44 - 9,34 (м, 1H), [8,99 (д, J=8,5 Гц) и 8,92 (д, J=7,6 Гц), в целом 1H], [8,37 (с) и 8,25 (с), в целом 1H], [5,83 (ш с) и 5,70 (ш с), в целом 1H], 5,05-4,91 (м, 2H), 4,44-4,37 (м, 1H), [4,19 (с) и 4,15 (с), в целом 1H], 3,91 (дд, J=10,3, 5,5 Гц, 1H), [3,69 (д, J=10,1 Гц) и 3,68 (д, J=10,3 Гц), в целом 1H], [2,65-2,57 (м), 2,43- 2,30 (м), и 2,17 (ддд, J=14,9, 10,7, 4,7 Гц), в целом 2H], [2,08 (ддд, J=14,1, 8,5, 6,2 Гц), 2,01 -1,90 (м), и 1,83 (ддд, J=13,7, 10,1, 5,7 Гц), в целом 2H], [1,78 - 1,70 (м) и 1,51-1,44 (м), в целом 1H], 1,60-1,53 (м, 1H), [1,32 (д, J=7,6 Гц) и 1,29 (д, J=7,6 Гц), в целом 1H], 1,03 (с, 3H), [0,99 (с) и 0,98 (с), в целом 9H], [0,85 (с) и 0,84 (с), в целом 3H]. Время удержания: 7,7 минуты (Аналитические условия. Колонка: Phenomenex Kinetex XB-C18, 2,1 × 100 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В на протяжении 0,5 минут, затем от 5 до 70% В на протяжении 10,5 минут, затем от 70 до 95% В на протяжении 2 минут; скорость потока: 0,4 мл/минута).

Выход 85: 0,104 мг, 0,203 мкмоль, 10%. МС высокой разрешающей способности *m/z* 514,2259 [M+H]<sup>+</sup>; рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 514,2277. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,17 (ш с, 1H), 9,40 (ш с, 1H), 9,08(д, J=8,9 Гц, 1H), 5,06-4,98 (м, 1H), 4,42-4,36 (м, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,91 (дд, J=10,3, 5,6 Гц, 1H), 3,70 (д, половина от АВ-квартета, J=10,4 Гц, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,60 (дд, компонент АВХ-системы, J=18,0, 5,9 Гц, 1H), 2,46 (дд, компонент АВХ-системы, J=18,1, 9,1 Гц, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H), 2,04 - 1,97 (м, 1H), 1,60-1,55 (м, 1H), 1,35 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,95 (с, 9H), 0,86 (с, 3H). Время удержания: 8,3 минуты (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для 81).



Пример 86.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[5,5,5-трифтор-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пропан-2-ил]-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (86)



Стадия 1. Синтез трет-бутил (1R,2S,5S)-2-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)карбамоил)-6,6-диметил-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (С66).

При 0°C в суспензию (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-диметил-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (5,25 г, 20,6 ммоль), С16, соль HCl (4,70 г, 22,6 ммоль), и 2-гидроксипиридин 1-оксид (571 мг, 5,14 ммоль) в бутан-2-оне (108 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (7,97 г, 61,7 ммоль) с дальнейшим добавлением 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (4,73 г, 24,7 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 20 минут, ей постепенно давали нагреться до комнатной температуры, и затем перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, после чего ЖХ-МС анализ показал присутствие С66: ЖХ-МС m/z 407,1 [М-Н]. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), и промывали последовательно следующим: смесью из воды (50 мл) и насыщенного водного раствора натрия хлорида (20 мл), насыщенным водным раствором натрия хлорида (70 мл), дважды смесью гидрохлоридной кислоты (1 М; 50 мл) и насыщенного водным раствором натрия хлорида (20 мл), и в завершение насыщенным водным раствором натрия хлорида (70 мл). Каждый водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Собранный натрия сульфат промывали этилацетатом (2 × 50 мл), и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, разбавляли гептаном (50 мл), и концентрировали при пониженном давлении, получая С66 в виде бесцветного стеклоподобного вещества (6,69 г). По <sup>1</sup>H ЯМР-анализу, присутствовало некоторое количество растворителей; чистота была установлена как приблизительно 85% по массе. <sup>1</sup>H ЯМР анализ также показал, что данный материал существует в качестве смеси из ротамеров. Выход, корректируемый относительно присутствия растворителей: 5,7 г, 14 ммоль, 68%. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), характеристические пики: δ 8,23- 8,13 (м, 1H), [7,63 (ш с) и 7,59 (ш с), в целом 1H], [7,36 (ш с) и 7,23 (ш с), в целом 1H], 7,08-7,00 (м, 1H), 4,31-4,19 (м, 1H), [4,03 (с) и 3,99 (с), в целом 1H], [3,58 (дд, J=10,8, 4,6 Гц) и 3,49 (дд, J=10,8, 3,9 Гц), в целом 1H], [3,27 (д, J=10,9 Гц) и 3,26 (д, J=10,7 Гц), в целом 1H], 3,22 -3,00 (м, 2H), 2,38 - 2,09 (м, 2H), 1,79-1,43 (м, 2H), [1,36 (с) и 1,29 (с), в целом 9H], 1,00 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез метансульфонатной соли (1R,2S,5S)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)-6,6-диметил-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, (С67).

Метансульфовую кислоту (0,920 мл, 14,2 ммоль) добавляли в раствор С66 (приблизительно 85%

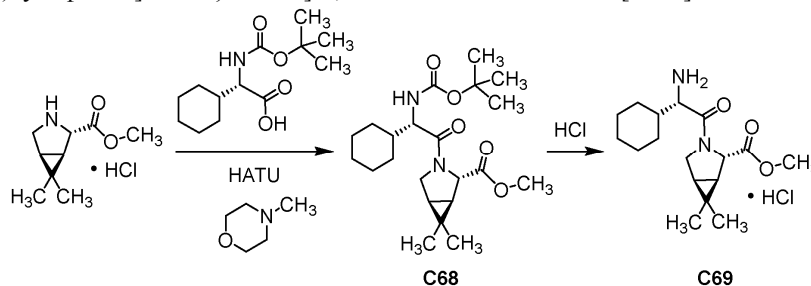
по массе, с предыдущей стадии; 6,68 г, 14 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 3 часов, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток последовательно загружали в следующие системы растворителей, с дальнейшим повторным концентрированием: ацетонитрил/этилацетат (1:1, 2 × 10 мл) и этилацетат/гептан (1:1, 2×10 мл), с получением С67 в виде стеклоподобного вещества (7,18 г). Часть данного материала использовалась на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  309,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,51 (дд,  $J=10,8, 4,7$  Гц, 1H), 4,21 (ш с, 1H), 3,73 (дд,  $J=12,4, 6,3$  Гц, 1H), 3,41-3,22 (м, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,58 - 2,47 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,16 (ддд,  $J=14,0, 10,8, 4,8$  Гц, 1H), 1,97 (ш д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,84 -1,75(м, 2H), 1,15 (с, 6H).

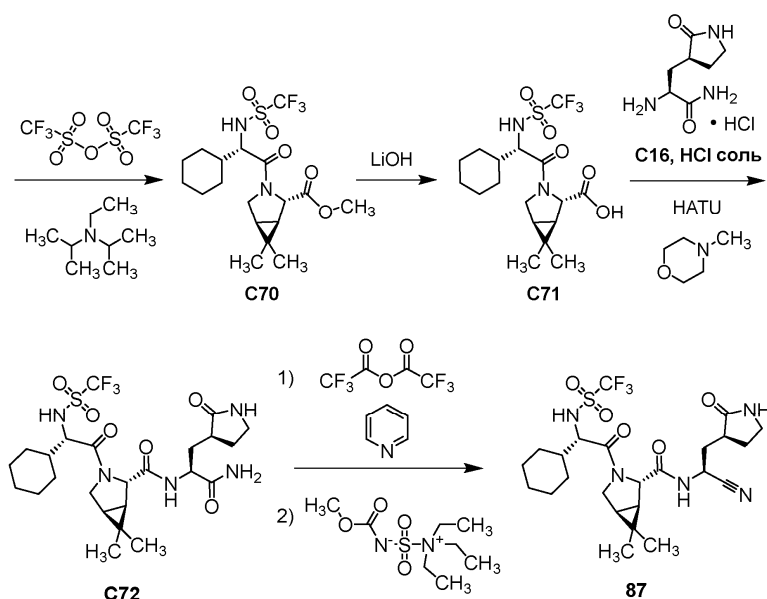
Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[5,5,5-трифтор-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (86).

В раствор 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5,5,5-трифторпентановой кислоты (59,0 мг, 0,218 ммоль) в смеси из ацетонитрила (0,60 мл) и N,N-диметилформамида (0,40 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 82,7 мг, 0,218 ммоль) с дальнейшим добавлением 4-метилморфолина (54,4 мкл, 0,495 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали на протяжении 20 минут, С67 (с предыдущей стадии; 100 мг,  $\leq 0,19$  ммоль) добавляли в виде твердого вещества. Реакционной смеси давали перемешиваться на протяжении 1,5 часа, после чего ее распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором натрия бикарбоната. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали, используя поток азота. Остаток растворяли в дихлорметане (0,70 мл), обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,175 мл), и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа, снова добавляли трифторуксусную кислоту (0,10 мл); перемешивание продолжали на протяжении дополнительных 3 часов, после чего реакционную смесь концентрировали под потоком азота, и затем в вакууме. Данный материал растворяли в дихлорметане (0,75 мл), охлаждали на ледяной бане, и обрабатывали триэтиламино (54,8 мкл, 0,393 ммоль); по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (41,2 мкл, 0,292 ммоль), и реакционной смеси давали перемешиваться при 0°C на протяжении 3 часов. Летучие вещества удаляли, используя испаритель Genevac, и остаток растворяли в дихлорметане (0,90 мл), обрабатывали внутренней солью метил N-(триэтиламониосульфони)карбамата (реагент Бургесса; 132 мг, 0,554 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2,5 часов. Реакционную смесь затем концентрировали под потоком азота, разбавляли этилацетатом, и промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали под потоком азота. Очистка с использованием ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters Sunfire C18, 19 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 5 до 95% В на протяжении 8,54 минут, с дальнейшим добавлением 95% В на протяжении 1,46 минуты; скорость потока: 25 мл/минута) давала (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[5,5,5-трифтор-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (86). Выход: 14 мг, 26 мкмоль, 14% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  540,6  $[M+H]^+$ . Время удержания: 2,60 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); градиент: от 5,0% до 95% В, линейный на протяжении 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; скорость потока: 2 мл/минута).

Пример 87.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[(2S)-2-циклогексил-2-[(трифторметил)сульфонил]амино]ацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (87)





Стадия 1. Синтез метил (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-циклогексилацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (С68).

При 0°C в раствор гидрохлоридной соли метил (1R, 2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (300 мг, 1,46 ммоль) и (2S)-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексилуксусной кислоты (394 мг, 1,53 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли (O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 610 мг, 1,60 ммоль), с дальнейшим добавлением по каплям 4-метилморфолина (443 мг, 4,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 10 минут, затем при комнатной температуре (20°C) на протяжении 2 часов, после чего выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (40 мл), гидрохлоридной кислотой (1 М; 40 мл), насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (40 мл), и насыщенным водным раствором натрия хлорида, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением С68 в виде белой пены. Выход: 580 мг, 1,42 ммоль, 97%. ЖХ-МС m/z 409,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,00 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=9,9 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=10,3, 5,3 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,83- 1,47 (м, 8H), 1,46-1,28 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,18 - 1,06 (м, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,86 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез гидрохлоридной соли метил (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-амино-2-циклогексилацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (С69).

Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 15 мл) по каплям добавляли в 5°C раствор С68 (580 мг, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). После того, как реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) на протяжении 1,5 часа, ее концентрировали в вакууме. Остаток совместно испаряли с дихлорметаном, получая С69 в виде светло-желтой пены (490 мг), основную массу которой использовали в следующих экспериментах. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (ш с, 3H), 4,26 (с, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,76 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,7, 5,1 Гц, 1H), 3,71 (д, половина от АВ-квартета, J=10,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,83- 1,60 (м, 6H), 1,59 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 1,49 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,27-1,02 (м, 5H), 1,03 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез метил (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-[(трифторметил)сульфонил]амино]ацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (С70).

В раствор при -10°C С69 (с предыдущей стадии; 480 мг, ≤1,39 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (630 мг, 4,87 ммоль), с дальнейшим добавлением по каплям трифторметансульфонового ангидрида (0,328 мл, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -10°C на протяжении 1 часа, затем при комнатной температуре (20°C) на протяжении 1 часа, после чего ее разбавляли насыщенным водным раствором натрия хлорида (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (элюент: 1:4 этилацетат/петролейный эфир), получая С70 в виде светло-желтого масла. Выход: 124 мг, 0,282 ммоль, 20% по 2 стадиям. ЖХ-МС m/z 441,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-циклогексил-2-[(трифторметил)сульфонил]амино]ацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (С71).

В раствор С70 (120 мг, 0,272 ммоль) в смеси из воды (2 мл), метанола (2 мл), и тетрагидрофурана (2 мл) добавляли лития гидроксида моногидрат (28,6 мг, 0,682 ммоль). После того, как реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) на протяжении 18 часов при комнатной температуре,

ЖХ-МС показал, что реакция завершилась: ЖХ-МС  $m/z$  427,2  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления органических растворителей. Остаток разбавляли водой (5 мл) и затем подкисляли до pH 2-3 путем добавления 1 М гидрохлоридной кислоты; полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая C71 в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 92,0 мг, 0,216 ммоль, 79%.

Стадия 5. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-3-[(2S)-2-циклогексил-2-[[трифторметил]сульфонил]амино}ацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (C72).

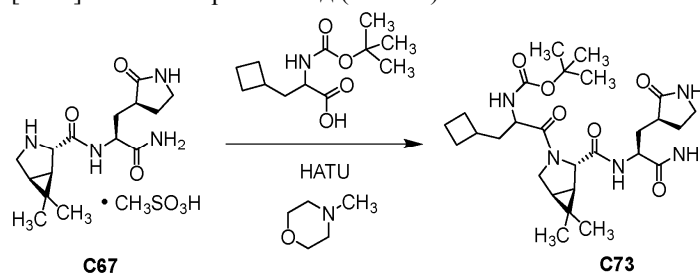
При 0°C в раствор C71 (92,0 мг, 0,216 ммоль) и C16, соли HCl (72%, 68,8 мг, 0,238 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 98,4 мг, 0,259 ммоль), с дальнейшим добавлением 4-метилморфолина (76,4 мг, 0,755 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 20°C на протяжении 2 часов, после чего выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали смесью из хлороформа и 2-пропанола (4:1, 4×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и чистили, используя хроматографию на силикагеле (градиент: от 0% до 10% метанола в дихлорметане), получая C72 в виде бесцветного стеклоподобного вещества. Выход: 100 мг, 0,173 ммоль, 80%. ЖХ-МС  $m/z$  580,2  $[M+H]^+$ .

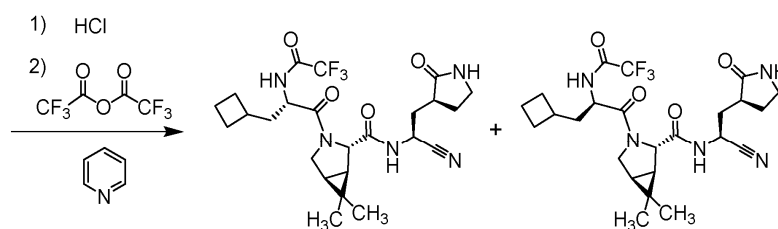
Стадия 6. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[(2S)-2-циклогексил-2-[[трифторметил]сульфонил]амино}ацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (87).

Раствор трифторуксусного ангидрида (47,1 мг, 0,224 ммоль) в дихлорметане (1 мл) по каплям добавляли в раствор при 0°C C72 (100 мг, 0,173 ммоль) и пиридина (41,7 мкл, 0,516 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После того, как смесь перемешивали на протяжении 20 часов при комнатной температуре (от 10 до 20°C), ее концентрировали в вакууме и опять растворяли в дихлорметане (3 мл). Добавляли внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 103 мг, 0,432 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) на протяжении 20 часов. Затем разбавляли насыщенным водным раствором натрия хлорида (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл); объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и подвергали сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiral Technologies Chiralcel OD, 30×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 4:1 диоксид углерода/этанол, содержащий 0,1% аммония гидроксида]; скорость потока: 60 мл/минута]. Фракции, содержащие 87, концентрировали в вакууме ниже 40°C для удаления спиртового соразтворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и дихлорметаном (5 мл) и промывали последовательно гидрохлоридной кислотой (1 М; 20 мл), насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20 мл), и насыщенным водным раствором натрия хлорида. Полученный в результате органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме перед тем, как смешивали с водой (20 мл) и ацетонитрилом (5 мл); данную смесь лиофилизировали, получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[(2S)-2-циклогексил-2-[[трифторметил]сульфонил]амино}ацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (87) в виде белого твердого вещества. Выход: 27,6 мг, 49,1 мкмоль, 28%. ЖХ-МС  $m/z$  562,2  $[M+H]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), характеристические пики: δ 9,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 9,10 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,88 - 3,78 (м, 2H), 3,55 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,20-3,11 (м, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,85-1,53 (м, 9H), 1,33 (д, половина от АВ-квартеда, J=7,7 Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Примеры 88 и 89.

(1R,2S, 5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-циклобутил-N-(трифторацетил)-L-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид и (1R,2S, 5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-циклобутил-N-(трифторацетил)-D-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (88 и 89)





88 (DIAST-1) и 89 (DIAST-2)

Стадия 1. Синтез трет-бутил {1-[(1R,2S,5S)-2-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)карбамоил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3-циклобутил-1-оксопропан-2-ил} карбамата (С73).

При 0°C раствор С67 (150 мг, 0,371 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-3-циклобутилаланин (99,2 мг, 0,408 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU; 169 мг, 0,444 ммоль). Затем по каплям добавляли 4-метилморфолин (131 мг, 1,30 ммоль), после чего реакционной смеси давали нагреться до 25°C и перемешивать на протяжении ночи. Добавляли ледяную воду (10 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали смесью из хлороформа и 2-пропанола (4:1, 4×20 мл); объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Хроматографию на силикагеле (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) осуществляли дважды, получая С73 в виде белого твердого вещества, содержащую смесь из двух диастереомеров. Выход: 106 мг, 0,199 ммоль, 54%. ЖХ-МС  $m/z$  534,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, хлороформ-d) δ [8,59 (д, J=5,5 Гц) и 7,85 (д, J=7,7 Гц), в целом 1H], 7,20-7,06 (м, 1H), [5,78 (ш с) и 5,67 (ш с), в целом 1H], [5,51 (ш с) и 5,40 ш (с), в целом 1H], 5,22-5,12 (м, 1H), [4,49-4,39 (м) и 4,38 - 4,23 (м), в целом 3H], 4,17-4,06 (м, 1H), [3,83 (д, J=10,4 Гц) и 3,50 (д, J=10,5 Гц), в целом 1H], 3,42-3,28 (м, 2H), 2,50-2,30 (м, 3H), 2,23 - 2,00 (м, 4H), 2,00-1,77 (м, 4H), 1,73 - 1,44 (м, 5H), [1,40 (с) и 1,39 (с), в целом 9H], [1,07 (с) и 1,03 (с), в целом 3H], [0,98 (с) и 0,92 (с), в целом 3H].

Стадия 2. Синтез (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-[3-циклобутил-N-(трифторацетил)-L-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида и (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-[3-циклобутил-N-(трифторацетил)-D-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида [88 (DIAST-1) и 89 (DIAST-2)].

Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 M; 5 мл, 20 ммоль) добавляли по каплям в раствор С73 при 0°C (106 мг, 0,199 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 15 минут и затем при 25°C на протяжении 2 часов, после чего ее концентрировали в вакууме с получением материала, со снятием защиты, в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС  $m/z$  434,2 [M+H]<sup>+</sup>. Данный материал растворяли в дихлорметане (3 мл), охлаждали на ледяной бане, и обрабатывали пиридином (79,9 мг, 1,01 ммоль) и раствором трифторуксусного ангидрида (170 мг, 0,809 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C на протяжении 20 часов; затем добавляли пиридин (40,0 мг, 0,506 ммоль), и перемешивание продолжали на протяжении дополнительных 12 часов при 25°C. После разбавления дихлорметаном (15 мл), реакционную смесь промывали последовательно гидрохлоридной кислотой (1 M; 10 мл), насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (3×10 мл), и насыщенным водным раствором натрия хлорида (10 мл), сушили, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Градиент: от 0 до 20% метанола в дихлорметане) осуществляли с последующей сверхкритической жидкостной хроматографией [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IC, 30×250 мм, 10 мкм; Подвижная фаза: 3:1 диоксид углерода/(метанол, содержащий 0,1% аммония гидроксид); Скорость потока: 70 мл/минута], получая разделенные диастереомеры (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-[3-циклобутил-N-(трифторацетил)-L-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида и (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-3-[3-циклобутил-N-(трифторацетил)-O-аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида. Материал, содержащий конфигурацию D-аланила, и содержащий конфигурацию L-аланила, не определялся; первый диастереомер элюирования был обозначен как 88, и второй диастереомер элюирования был обозначен как 89. Оба были получены в виде белого твердого вещества.

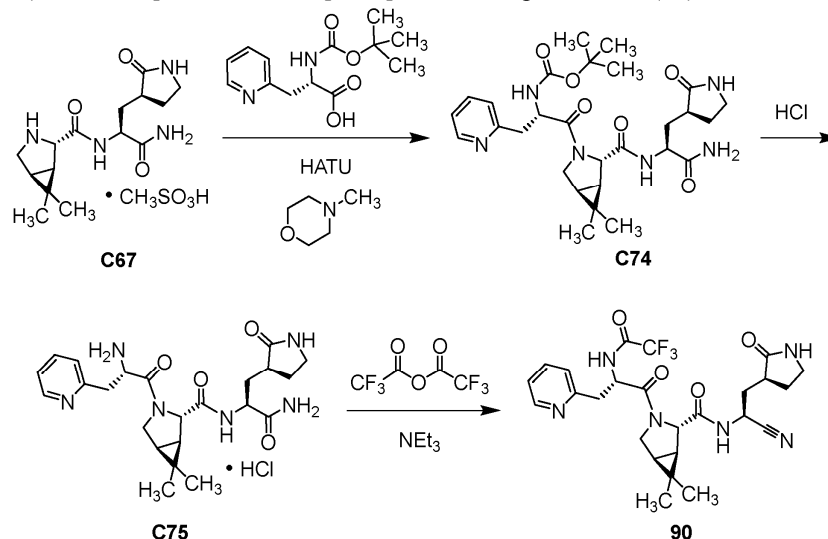
88 - Выход: 9,3 мг, 18,2 мкмоль, 9% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  512,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,75 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 8,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,00 - 4,90 (м, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,82 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,2, 5,4 Гц, 1H), 3,69 (д, половина от АВ-квартега, J=10,2 Гц, 1H), 3,20-3,02 (м, 2H), 2,44 - 2,28 (м, 2H), 2,16-2,04 (м, 2H), 2,04 - 1,91 (м, 2H), 1,87-1,54 (м, 9H), 1,32 (д, половина от АВ-квартега, J=7,6 Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,88 (с, 3H). Время удержания: 2,78 минуты (Аналитические условия. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak IC-3, 4,6×150 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина (об./об.); градиент: от 5% до 40% В на протяжении 5 минут, затем 40% В на протяжении 2,5 минут; обратное давление: 1500 фунт на кв. дюйм; скорость потока: 2,5 мл/минута).

89 - Выход: 23 мг, 45,0 ммоль, 23% по 2 стадиям. <sup>1</sup>H ЯМР (анализ показал, что данный материал

существует в качестве смеси из ротамеров. ЖХ-МС  $m/z$  512,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [9,92 ш (с) и 9,65 (ш с), в целом 1H], [9,22 (д,  $J=7,7$  Гц) и 8,85 (д,  $J=8,4$  Гц), в целом 1H], [7,76 (с) и 7,67 (с), в целом 1H], [5,11-5,00 (м) и 4,98-4,87 (м), в целом 1H], [4,51 (с) и 4,07 (с), в целом 1H], [4,47-4,36 (м) и 4,09-4,00 (м), в целом 1H], [3,90 (дд,  $J=10,2, 5,3$  Гц) и 3,60-3,45 (м), в целом 2H], 3,21-3,00 (м, 2H), 2,44 - 2,33 (м, 1H), 2,28-1,98 (м, 3H), 1,98-1,52 (м, 10H), [1,49-1,38 (м) и 1,32 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц), в целом 2H], [1,04 (с) и 1,02 (с), в целом 3H], [0,93 (с) и 0,82 (с), в целом 3H]. Время удержания: 4,14 минуты (аналитические условия идентичные тем, что использовались для 88).

Пример 90.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-(пиридин-2-ил)-N-(трифторацетил)-L-аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (90)



Стадия 1. Синтез трет-бутил [(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)карбамоил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-1-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил]карбамата (C74).

При 0°C в раствор C67 (250 мг, 0,618 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-3-пиридин-2-ил-L-аланина (198 мг, 0,744 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 282 мг, 0,742 ммоль), с дальнейшим добавлением по каплям раствора 4-метилморфолина (188 мг, 1,86 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали на протяжении 2 часов, после чего ее разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Твердый натрия сульфат добавляли в водный слой до тех пор, пока не достигали насыщения, после чего водный слой экстрагировали смесью из дихлорметана и метанола (10:1, 3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане), получая C74 в виде желтой смолы. Выход: 250 мг, 0,449 ммоль, 73%. ЖХ-МС  $m/z$  557,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, метанол- $d_4$ ), характеристические пики:  $\delta$  8,49 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,78 - 7,71 (м, 1H), 7,35 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 4,73 (дд,  $J=8,5, 5,2$  Гц, 1H), 4,40 (дд,  $J=11,8, 4,2$  Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,01-3,90 (м, 1H), 3,26 (дд,  $J=14,2, 5,6$  Гц, 1H), 2,94 (дд,  $J=14,1, 8,9$  Гц, 1H), 2,65 -2,53 (м, 1H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,61-1,55 (м, 1H), 1,53 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,34 (с, 9H), 1,08 (с, 3H), 1,00 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез гидрохлоридной соли (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-6,6-диметил-3-[3-(пиридин-2-ил)-L-аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид(C75).

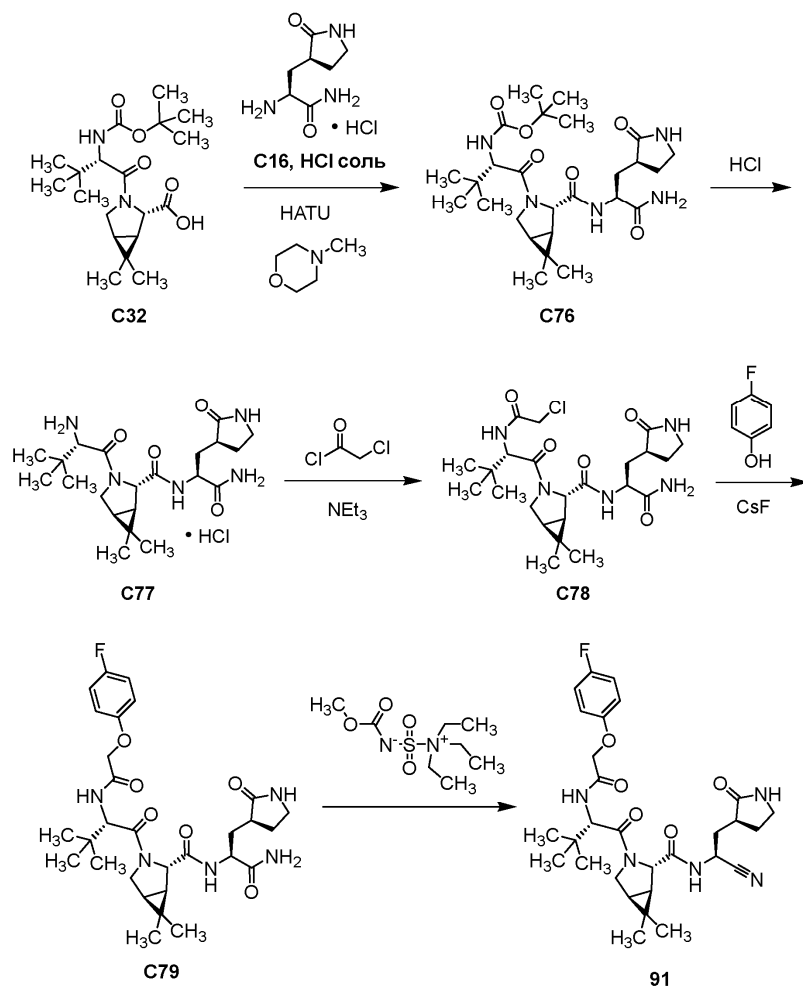
Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 6 мл) добавляли при 0°C в раствор C74 (250 мг, 0,449 ммоль) в дихлорметане (2 мл), и реакционную смесь перемешивали на протяжении 5 часов при 20°C. ЖХ-МС анализ показал преобразование в C75: ЖХ-МС  $m/z$  457,1  $[M+H]^+$ . Удаление растворителей в вакууме давало C75 в виде желтого твердого вещества (250 мг); Часть данного материала использовалась непосредственно на следующей стадии.  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, ДМСО- $d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  8,81 (ш д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,39-8,31 (м, 1H), 7,90 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,87-7,81 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,43 (ш с, 1H), 7,06 (ш с, 1H), 4,77-4,67 (м, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 3,94 - 3,86 (м, 1H), 3,80 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,6$  Гц, 1H), 3,36-3,25 (м, 1H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,43 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,04 (с, 3H), 0,96 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-(пиридин-2-ил)-N-(трифторацетил)-L-аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (90).

При 0°C в раствор C75 (с предыдущей стадии; 175 мг, ≤0,314 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли пиридин (197 мг, 2,49 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора трифторуксусного ангидрида (186 мг, 0,886 ммоль) в дихлорметане (2 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при 20°C на протяжении 2 часов, ее разбавляли водой и экстрагировали смесью из дихлорметана и метанола (10:1, 3×15 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и подвергали силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане), с последующей сверхкритической жидкостной хроматографией [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AS, 30×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 3:1 диоксид углерода/этанол, содержащий 0,1% аммония гидроксида; скорость потока: 70 мл/минута], получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-(пиридин-2-ил)-N-(трифторацетил)-L-аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (90) в виде белого твердого вещества. Выход: 25 мг, 46,8 мкмоль, 15% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  535,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,51 (ш д, J=5 Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=7,3, 5,1 Гц, 1H), 5,00-4,88 (м, 2H), 4,15 (с, 1H), 3,86 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,3, 5,4 Гц, 1H), 3,70 (д, половина от АВ-квартета, J=10,3 Гц, 1H), 3,21-3,04 (м, 4H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 2H), 1,76 (ддд, J=13,5, 9,6, 6,6 Гц, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,33 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Пример 91.

(1R,2S, 5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-{N-[(4-фторфенокси)ацетил]-3-метил-L-валил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (91)



Стадия 1. Синтез трет-бутил {(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)карбамоил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил}карбамата (C76).

Раствор C32 (15,4 г, 41,8 ммоль) и C16, соли HCl (75%, 11,6 г, 41,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (380 мл) охлаждали до от -5 до 0°C. В полученное добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфат (HATU; 18,3 г, 48,1 ммоль) и 4-метилморфолин (12,7 г, 126 ммоль) при от -5 до 0°C. После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 1,5 часа, ее выливали в ледяную воду (400 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водным раствором

лимонной кислоты (1 М; 120 мл), насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (120 мл), и насыщенным водным раствором натрия хлорида (3×60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и объединяли с сырым продуктом из подобной реакции, которую осуществляли, используя С32 (1,08 г, 2,93 ммоль). Силикагелевая хроматография (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) давала С76 в виде белого твердого вещества (9,80 г). Объединенные водные слои экстрагировали смесью из хлороформа и 2-пропанола (4:1, 3×100 мл); концентрирование данных объединенных экстрактов осуществляли с последующей силикагелевой хроматографией (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане), получая дополнительный С76 в виде белого твердого вещества (2,3 г). Объединенный выход: 12,1 г, 23,2 ммоль, 52%. ЖХ-МС  $m/z$  522,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,28 (ш д, J=5,9 Гц, 1H), 7,20 (ш с, 1H), 5,71 (ш с, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,10 (ш д, J=10,3 Гц, 1H), 4,47-4,38 (м, 1H), 4,28-4,20 (м, 2H), 4,12 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,2, 4,0 Гц, 1H), 3,99 (д, половина от АВ-квартета, J=10,2 Гц, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 2,53- 2,35 (м, 2H), 2,17-2,07 (м, 1H), 2,00 -1,81 (м, 2H), 1,52-1,4 (м, 2H, предполагается; в значительной степени затемнены пиком сигнала воды и трет-бутила), 1,39 (с, 9H), 1,02 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,88 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез гидрохлоридной соли (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-6,6-диметил-3-(3-метил-L-валил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид(С77).

При 0°C в раствор С76 (12,1 г, 23,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 250 мл). После того, как реакцию смесь перемешивали при 20°C на протяжении 2 часов, ее фильтровали. Отфильтрованный корж перемешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром (250 мл) на протяжении 18 часов; фильтрование давало С77 в виде светлого-желтого/белого твердого вещества (10,89 г). ЖХ-МС  $m/z$  422,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,38 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,19 (ш с, 3H), 7,57 (ш с, 1H), 7,41 (ш с, 1H), 7,04 (ш с, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,65 (д, половина от АВ-квартета, J=10,8 Гц, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,43- 2,31 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,71-1,42 (м, 3H), 1,38 (д, половина от АВ-квартета, J=7,7 Гц, 1H), 1,02 (с, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,97 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-3-[N-(хлорацетил)-3-метил-L-валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид(С78).

Триэтиламин (2,21 г, 21,8 ммоль) добавляли при 0°C в раствор С77 (с предыдущей стадии; 2,50 г,  $\leq$ 5,33 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Раствор хлорацетилхлорида (1,23 г, 10,9 ммоль) в дихлорметане (9 мл) по каплям добавляли в реакционную смесь, и перемешивание продолжали при 0°C на протяжении 1 часа. Затем добавляли воду (50 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали смесью из хлороформа и 2-пропанола (4:1, 3×50 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Очистка с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) давала С78 в виде белого твердого вещества. Выход: 1,21 г, 2,43 ммоль, 46% по 2 стадиям. ЖХ-МС  $m/z$  498,1 (наблюдается картина изотопов хлора)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,30-8,22 (м, 2H), 7,54 (ш с, 1H), 7,30 (ш с, 1H), 7,03 (ш с, 1H), 4,35 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=12,1, 8,7, 3,4 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,11 (АВ-квартет, J<sub>АВ</sub> = 12,4 Гц,  $\Delta\nu_{АВ}$  = 14,3 Гц, 2H), 3,86 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,2, 5,4 Гц, 1H), 3,72 (д, половина от АВ-квартета, J=10,3 Гц, 1H), 3,18 -3,08(м, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,48 - 2,36 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,69-1,43 (м, 3H), 1,37 (д, половина от АВ-квартета, J=7,7 Гц, 1H), 1,01 (с, 3H), 0,94 (с, 9H), 0,84 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-3-{N-[(4-фторфенокси)ацетил]-3-метил-L-валил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (С79).

4-Фторфенол (49,5 мг, 0,442 ммоль) добавляли в смесь из цезия фторида (67,1 мг, 0,442 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл), и смесь перемешивали при 65°C на протяжении 1 часа, после чего добавляли С78 (110,0 мг, 0,221 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C на протяжении 8 часов. Затем объединяли с подобной реакцией, которую осуществляли, используя С78 (30 мг, 60 мкмоль), выливали в воду (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (20 мл), гидрохлоридной кислотой (1 М; 10 мл), насыщенным водным раствором натрия карбоната (10 мл), и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) давала С79 в виде белого стеклоподобного вещества.

Объединенный выход: 100 мг, 0,174 ммоль, 62%. ЖХ-МС  $m/z$  574,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,23 (ш д, J=6 Гц, 1H), 7,19 (ш с, 1H), 7,04 (ш д, J=10,2 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=9,2, 8,0 Гц, 2H), 6,85 (дд, компонент АВХ-системы, J=9,1, 4,2 Гц, 2H), 5,78 (ш с, 1H), 5,46 (ш с, 1H), 4,65 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,52-4,38 (м, 3H), 4,22 (с, 1H), 4,14 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,3, 5,3 Гц, 1H), 3,93 (д, половина от АВ-квартета, J=10,3 Гц, 1H), 3,41-3,32 (м, 2H), 2,55-2,34 (м, 2H), 2,14 - 2,05 (м, 1H), 2,03-1,80 (м, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,86 (с, 3H).

Стадия 5. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-{N-[(4-

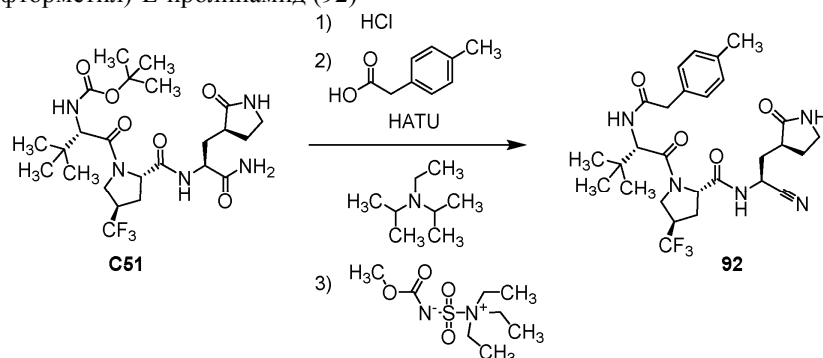


фторфенокси)ацетил]-3-метил-L-валил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (91).

Раствор внутренней соли метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 125 мг, 0,524 ммоль) в дихлорметане (2 мл) по каплям добавляли при 10°C (комнатная температура) в раствор С79 (100 мг, 0,174 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при 10°C на протяжении 16 часов, ее разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×10 мл) и концентрировали в вакууме; силикагелевая хроматография (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане), с последующей сверхкритической жидкостной хроматографией [колонка: Chiral Technologies Chiralcel OD, 30×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 4:1 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% аммония гидроксида); скорость потока: 60 мл/минута], давала (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-{N-[(4-фторфенокси)ацетил]-3-метил-L-валил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (91) в виде белого твердого вещества. Выход: 55 мг, 99,0 мкмоль, 57%. ЖХ-МС m/z 556,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,90-6,84 (м, 2H), 4,97 (ддд, J=10,9, 8,5, 5,1 Гц, 1H), 4,61-4,50 (м, 2H), 4,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,87 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,4, 5,5 Гц, 1H), 3,73 (д, половина от АВ-квартета, J=10,4 Гц, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,47-2,36 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,21-2,02 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 2H), 1,53 (дд, J=7,6, 5,4 Гц, 1H), 1,29 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,75 (с, 3H).

Пример 92.

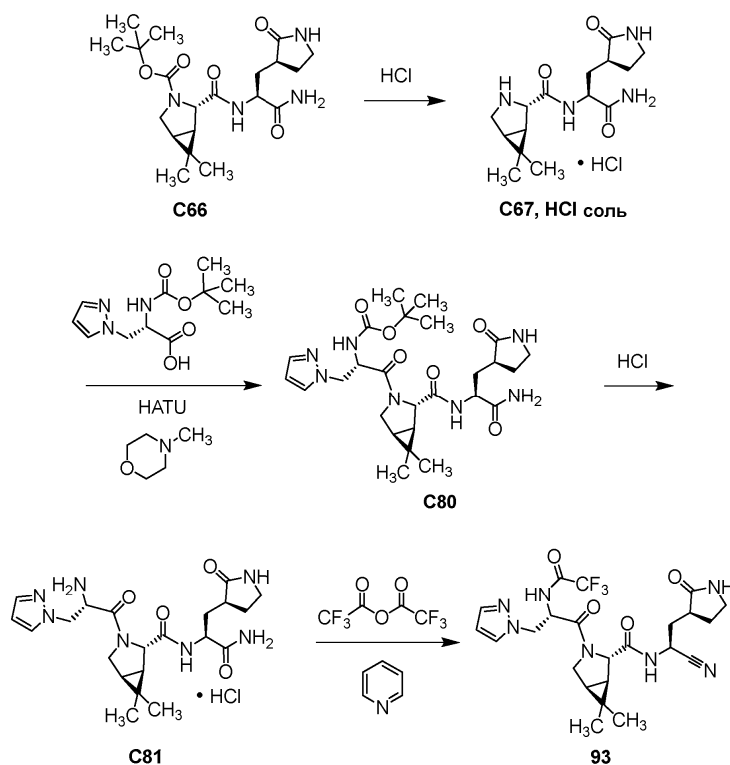
3-Метил-N-[(4-метилфенил)ацетил]-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-L-пролинамид (92)



Смесь из С51 (68,0 мг, 0,12 ммоль) и раствора хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 1 мл, 4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 5 минут, после чего реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя, затем дополнительно испаряли, используя высокий вакуум, для удаления остаточного хлороводорода. (4-Метилфенил)уксусную кислоту (18,6 мг, 0,124 ммоль) добавляли к остатку; полученную в результате смесь растворяли в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) и охлаждали до -30°C. После добавления N,N-диизопропилэтиламина (64,7 мкл, 0,371 ммоль), с дальнейшим добавлением O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфата (HATU; 61,2 мг, 0,161 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 1 часа и затем обрабатывали водным раствором натрия бикарбоната. Смесь 5 раз экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (1 мл), обрабатывали внутренней солью метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 88,5 мг, 0,371 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 часа, после чего реакционную смесь обрабатывали разбавленным водным раствором натрия карбоната и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме, и чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18, 19 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20 до 60% В на протяжении 8,5 минут, затем от 60 до 95% В на протяжении 0,5 минуты, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; Скорость потока: 25 мл/минута), получая 3-метил-N-[(4-метилфенил)ацетил]-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-L-пролинамид (92). Выход: 20,7 мг, 36,7 мкмоль, 31%. ЖХ-МС m/z 564,8 [M+H]<sup>+</sup>. Время удержания: 2,71 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); Градиент: от 5,0% до 95% В, линейный на протяжении 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; Скорость потока: 2 мл/минута).

Пример 93.

(1R,2S, 5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(трифторацетил)-L-аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (93)



Стадия 1. Синтез гидрохлоридной соли (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-амино-1-оксо-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (C67, соль HCl).

В раствор C66 (9,97 г, 24,4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 90 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) на протяжении 2 часов, после чего ЖХ-МС-анализ показал преобразование в C67: ЖХ-МС *m/z* 309,0 [M+H]<sup>+</sup>. Концентрирование в вакууме давало C67, соль HCl в виде белого твердого вещества. Выход: 8,10 г, 23,5 ммоль, 96%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,20-10,08 (м, 1H), 8,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,86-8,71 (м, 1H), 7,68 (ш с, 1H), 7,63 (ш с, 1H), 7,12 (ш с, 1H), 4,30 (ддд, J=10,9, 8,1, 4,1 Гц, 1H), 4,09-4,02 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком воды), 3,22-2,99 (м, 3H), 2,34 - 2,22 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 2,01 (ддд, J=13,6, 11,1, 3,6 Гц, 1H), 1,80-1,66 (м, 3H), 1,55 (ддд, J=13,6, 11,4, 4,1 Гц, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил [(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-((2*S*)-1-амино-1-оксо-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)карбамоил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-1-оксо-3-(1*H*-пиразол-1-ил)пропан-2-ил]карбамата (C80).

При 0°C раствор C67, соль HCl (300 мг, 0,870 ммоль) и *N*-(трет-бутоксикарбонил)-3-(1*H*-пиразол-1-ил)-*L*-аланина (222 мг, 0,870 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) обрабатывали *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU; 430 мг, 1,13 ммоль) и 4-метилморфолином (264 мг, 2,61 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 2 часов, ее разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Затем водный слой насыщали путем добавления твердого натрия сульфата и экстрагировали смесью из дихлорметана и метанола (10:1, 4×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и дважды подвергали силикагелевой хроматографии (градиент №1: от 0 до 10% метанола в дихлорметане; Градиент №2: от 0 до 25% метанола в дихлорметане), получая C80 в виде канареечно-желтого твердого вещества. Выход: 340 мг, 0,623 ммоль, 72%. ЖХ-МС *m/z* 546,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (ш д, J=8,6 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,51 (ш с, 1H), 7,38 (ш д, J=8,2 Гц, 1H), 7,15-7,06 (м, 2H), 6,23-6,19 (м, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,34-4,18 (м, 3H), 4,17 (с, 1H), 3,76 (д, половина от АВ-квартета, J=10,5 Гц, 1H), 3,65 (дд, компонент АВХ-системы, J=10,4, 5,4 Гц, 1H), 3,20-3,06 (м, 2H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 2,02-1,90 (м, 1H), 1,71-1,55 (м, 2H), 1,53-1,46 (м, 1H), 1,39 (д, половина от АВ-квартета, J=7,6 Гц, 1H), 1,30 (с, 9H), 1,01(с,3H),0,89(с,3H).

Стадия 3. Синтез гидрохлоридной соли (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-амино-1-оксо-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-6,6-диметил-3-[3-(1*H*-пиразол-1-ил)-*L*-аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид(C81).

Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 15 мл) добавляли при 0°C в раствор C80 (340 мг, 0,623 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при 20°C на протяже-

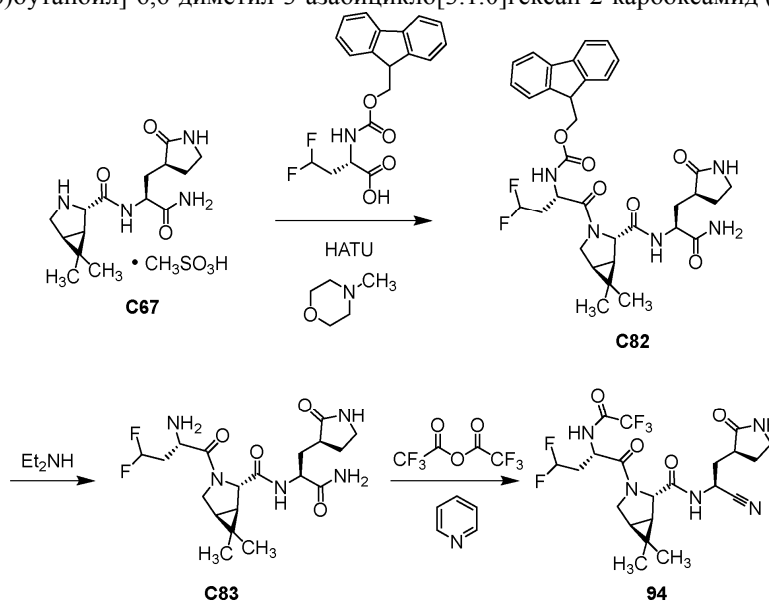
нии 1 часа, ее фильтровали, и отфильтрованный корж промывали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением С81 в виде белого твердого вещества. Выход: 244 мг, 0,506 ммоль, 81%. ЖХ-МС  $m/z$  446,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, ДМСО- $d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  8,57-8,48 (м, 3H), 8,42 (ш д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,65 (ш с, 1H), 7,58 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,35 (ш с, 1H), 7,09 (ш с, 1H), 6,27 (дд,  $J=2, 2$  Гц, 1H), 4,59 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=14,4, 4,7$  Гц, 1H), 4,54 - 4,41 (м, 2H), 4,36-4,25 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,66 -3,60(м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,21-3,03 (м,2H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 1H), 1,97 (ддд,  $J=13,5, 11,5, 3,7$  Гц, 1H), 1,46 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=7,7, 5,3$  Гц, 1H), 1,41 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,01 (с, 3H), 0,92 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(трифторацетил)-L-аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (93).

При 0°C раствор С81 (120 мг, 0,249 ммоль) в дихлорметане (6,0 мл) обрабатывали пиридином (170 мг, 2,15 ммоль), с дальнейшим добавлением раствора трифторуксусного ангидрида (158 мг, 0,752 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 20°C и давали перемешиваться на протяжении 3 часов, после чего ее разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали гидрохлоридной кислотой (1 М; 20 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×20 мл), сушили, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (Градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане), с последующей сверхкритической жидкостной хроматографией [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30×250 мм, 10 мкм; Подвижная фаза: 4:1 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% аммония гидроксид); Скорость потока: 60 мл/минута], давала (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(трифторацетил)-L-аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (93) в виде белого твердого вещества. Выход: 15,0 мг, 28,6 мкмоль, 11%. ЖХ-МС  $m/z$  524,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,03 (ш с, 1H), 8,92 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,74 (ш с, 1H), 7,69 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 6,23 (дд,  $J=2, 2$  Гц, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,73 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,4, 5,4$  Гц, 1H), 3,60 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,21-3,09 (м, 2H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,79 (ддд,  $J=13,7, 9,5, 6,8$  Гц, 1H), 1,76-1,66 (м, 1H), 1,56 (дд,  $J=7,5, 5,4$  Гц, 1H), 1,36 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,02 (с, 3H), 0,85 (с, 3H).

Пример 94.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[(2S)-4,4-дифтор-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (94)



Стадия 1. Синтез 9H-флуорен-9-илметил {(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-4,4-дифтор-1-оксобутан-2-ил} карбамата (С82).

При 0°C в раствор С67 (230 мг, 0,569 ммоль) и (2S)-2-[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино-4,4-дифторбутановой кислоты (247 мг, 0,684 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (5 мл) добавляли 0-(7-азабензотриазол-1-ил)- $N,N,N',N'$ -тетраметиларония гексафторфосфат (НАТУ; 281 мг, 0,739 ммоль) одной порцией; затем по каплям добавляли 4-метилморфолин (173 мг, 1,71 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 10 минут, ее нагревали до комнатной температуры (20°C), и перемешивание продолжали на протяжении 2 часов, после чего реакционную смесь выливали в ледяную воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали 1 М гидрохлоридной кислотой, на-

сыщенным водным раствором натрия бикарбоната, и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане), получая С82 в виде белого твердого вещества. Выход: 245 мг, 0,376 ммоль, 66%. ЖХ-МС  $m/z$  652,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,86 (ш с, 1H), 7,74 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,38 (дд,  $J=7,4, 7,4$  Гц, 2H), 7,33-7,25 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 7,08 (ш с, 1H), 6,49-6,32 (м, 1H), 6,17-5,79 (м, 3H), 4,78-4,67 (м, 1H), 4,41-4,24 (м, 4H), 4,22-4,07 (м, 2H), 3,83 (д,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 3,45-3,32 (м, 2H), 2,62-2,36 (м, 3H), 2,26-2,10 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 2H), 1,53 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,51-1,44 (м, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-амино-4,4-дифторбутаноил]-N-[(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (С83).

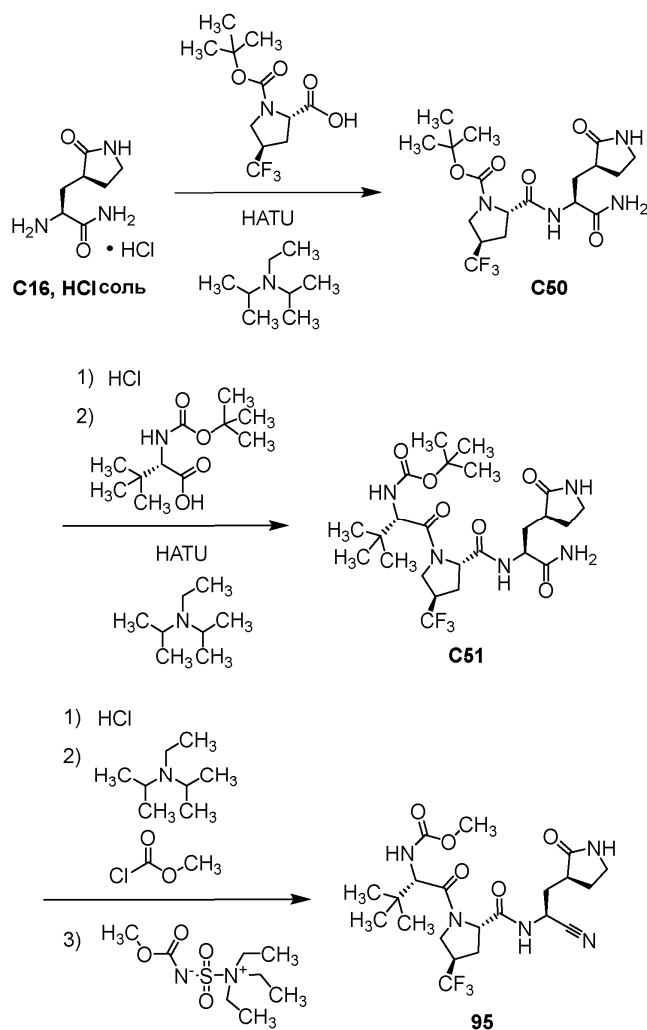
При 0°C в суспензию С82 (195 мг, 0,299 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли раствор диэтиламина (32,8 мг, 0,448 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C на протяжении 16 часов, после чего ее объединяли из подобной реакции, которую осуществляли, используя С82 (50 мг, 77 мкмоль) и концентрировали в вакууме. Очистка с использованием силикагелевой хроматографии [градиент: от 0 до 10% (10:1 смесь из метанола и аммония гидроксида) в дихлорметане] дала С83 в виде бесцветной смолы. Объединенный выход: 149 мг, 0,347 ммоль, 92%. ЖХ-МС  $m/z$  452,3  $[M+Na]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,73 (ш д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 7,11 (ш с, 1H), 6,03 (тдд,  $J = 56,8, 6,2, 3,0$  Гц, 1H), 5,64 (ш с, 1H), 5,28 (ш с, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,11 (дд,  $J=10,3, 5,5$  Гц, 1H), 3,72 (дд,  $J=9,3, 4,1$  Гц, 1H), 3,61 (д,  $J=10,3$  Гц, 1H), 3,41-3,35 (м, 2H), 2,53- 2,36 (м, 3H), 2,20-2,11 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 3H), 1,6-1,45 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком воды), 1,06 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-3-[(2S)-4,4-дифтор-2-(2,2,2-трифторацетиамидо)бутаноил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (94).

При 0°C в раствор С83 (99 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли пиридин (146 мг, 1,85 ммоль) и раствор трифторуксусного ангидрида (194 мг, 0,924 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (15°C) на протяжении 20 часов, обрабатывали дополнительным количеством пиридина (30 мг, 0,38 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре (15°C) на протяжении дополнительных 16 часов. Затем ее распределяли между дихлорметаном (15 мл) и гидрохлоридной кислотой (1 M; 15 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (15 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (10 мл), сушили, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток объединяли с продуктом из подобной реакции, которую осуществляли, используя С83 (50 мг, 0,12 ммоль), и чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (коллонка: Waters XBridge ВЕН С18, 25×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксид (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 23 до 63% В). (1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-3-[(2S)-4,4-дифтор-2-(2,2,2-трифторацетиамидо)бутаноил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (94) выделяли в виде белого твердого вещества. Объединенный выход: 28,8 мг, 56,8 мкмоль, 16%. ЖХ-МС  $m/z$  508,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,01 (ш с, 1H), 8,96 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,16 (тт,  $J=55,9, 4,6$  Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,65-4,57 (м, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,85 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,2, 5,4$  Гц, 1H), 3,67 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,3$  Гц, 1H), 3,21-3,04 (м, 2H), 2,42-2,19 (м, 3H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,83- 1,64 (м, 2H), 1,60 (дд,  $J=7,6, 5,3$  Гц, 1H), 1,35 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,03(с, 3H), 0,89(с, 3H).

Пример 95.

N-(Метоксикарбонил)-3-метил-L-валил-(4R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-(трифторметил)-L-пролинамид (95)



Стадия 1. Синтез (4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)-L-пропил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (C50).

N,N-Диизопропилэтиламин (14,8 мл, 85,0 ммоль) добавляли в смесь при  $-30^{\circ}\text{C}$  из (4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)-L-пролина (8,00 г, 28,2 ммоль), C16, соль HCl (6,45 г, 31,1 ммоль), и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфата (HATU; 11,8 г, 31,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл).

Реакционной смеси давали нагреться до  $0^{\circ}\text{C}$  на протяжении 1 часа, после чего ЖХ-МС-анализ показал присутствие C50: ЖХ-МС  $m/z$  437,3  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ . Добавляли водный раствор натрия бикарбоната (300 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали смесью из 2-пропанола и дихлорметана (1:4,  $5 \times 100$  мл); объединенные органические слои концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 100% метанола в дихлорметане), получая C50 в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР-анализ показал, что данный материал существует в качестве смеси 3 ротамеров. Выход: 10,9 г, 25,0 ммоль, 89%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  [8,28 (д,  $J=8,5$  Гц) и 8,22 (д,  $J=8,2$  Гц), в целом 1H], [7,64 (с) и 7,59 (с), в целом 1H], [7,38 (ш с) и 7,27 (ш с), в целом 1H], 7,05 (ш с, 1H), 4,38 - 4,28 (м, 1H), 4,28 - 4,17 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 1H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,42-2,03 (м, 4H), 2,02-1,89 (м, 1H), 1,80-1,45 (м, 2H), [1,39 (с) и 1,32 (с), в целом 9H].

Стадия 2. Синтез N-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валил-(4R)-4-(трифторметил)-L-пропил-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-L-аланинамида (C51).

Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 M; 80 мл) добавляли в раствор C50 (7,00 г, 16,0 ммоль) в дихлорметане (15 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 5 минут, ее концентрировали в вакууме для удаления растворителя, и дополнительно испаряли с использованием высокого вакуума для удаления остаточного хлороводорода. Остаток смешивали с N-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-L-валином (4,08 г, 17,6 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU; 6,71 г, 17,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл), охлаждали до  $-30^{\circ}\text{C}$ , и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (8,38 мл, 48,1 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до  $0^{\circ}\text{C}$  на протяжении 1 часа, после чего ЖХ-МС-анализ показал присутствие C51: ЖХ-МС  $m/z$  550,4  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ . Реакционную смесь затем разбавляли водным раствором на-

трия бикарбоната и экстрагировали три раза 4:1 смесью из дихлорметана и 2-пропанола. После того как объединенные органические слои концентрировали в вакууме, остаток чистили с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 30% метанола в дихлорметане), получая С51 в виде твердого вещества. Выход: 3,95 г, 7,19 ммоль, 45%, <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), характеристические пики: δ 8,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,29 (ш с, 1H), 7,03 (ш с, 1H), 6,77 (ш д, J=9,1 Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 1H), 4,24 (ддд, J=12,2, 8,7, 3,5 Гц, 1H), 4,12 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,02-3,84 (м, 2H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,08 - 2,98 (м, 1H), 2,50-2,37 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,69-1,55 (м, 1H), 1,55-1,44 (м, 1H), 1,36(с,9H),0,93(с,9H).

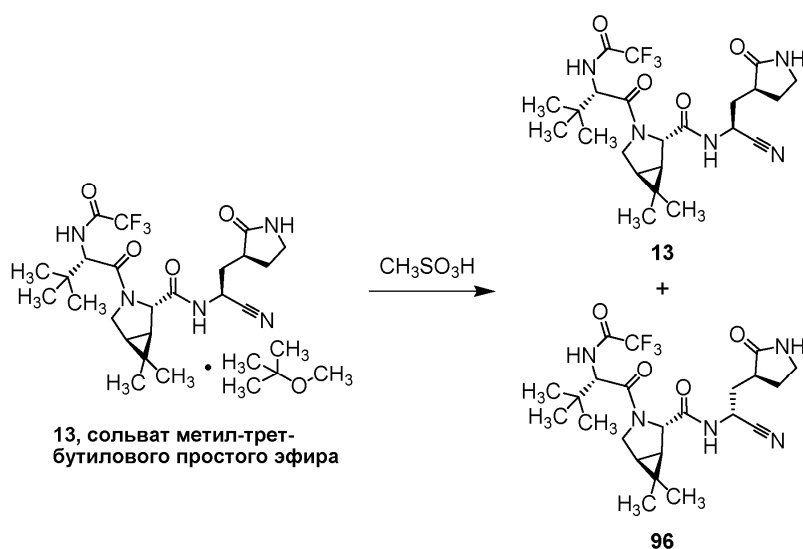
Стадия 3. Синтез N-(метоксикарбонил)-3-метил-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-L-пролинамида (95).

Смесь из С51 (230 мг, 0,418 ммоль) и раствора хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 2 мл, 8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 5 минут, после чего реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя, затем дополнительно испаряли, используя высокий вакуум для удаления остаточного хлороводорода. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл), охлаждали до 0°C, и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,219 мл, 1,26 ммоль) с дальнейшим добавлением метилхлорформиата (59,3 мг, 0,628 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 10 минут, ее разбавляли водным раствором натрия бикарбоната и экстрагировали три раза 4:1 смесью из дихлорметана и 2-пропанола; объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (3 мл); после добавления внутренней соли метил N-(триэтиламмониосульфонил)карбамата (реагент Бургесса; 299 мг, 1,25 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 часа. Затем обрабатывали разбавленным водным раствором натрия карбоната и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, и чистили, используя хроматографию на силикагели (градиент: от 50 до 100% этилацетата в гептане). Полученный в результате материал суспендировали в гептане (4 мл) при 50°C на протяжении 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи; сбор твердого вещества давал

N-(метоксикарбонил)-3-метил-L-валил-(4R)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)-L-пролинамид (95) в виде твердого вещества. Выход: 123 мг, 0,251 ммоль, 60%. ЖХ-МС m/z 490,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,27 (ш д, J=8,7 Гц, 1H), 4,94 (ддд, J=11,1, 8,5, 5,0 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=7,3, 7,2 Гц, 1H), 4,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,46-3,34 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком воды), 3,18 - 2,98 (м, 2H), 2,5-2,39 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,22-2,01 (м, 3H), 1,77-1,63 (м, 2H), 0,94 (с, 9H).

Пример 96.

(1R,2S, 5S)-N-{(1R)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (96) и (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13), твердая форма 5



В раствор 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира (из альтернативного синтеза примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира; 15,0 г, 25,5 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли метансульфовую кислоту (6,4 мл, 99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 4 часов, после чего ее подщелачивали путем добавления смеси из насыщенного водного раствора натрия бикарбоната (80 мл) и насыщенного водного раствора натрия хлорида (10 мл).

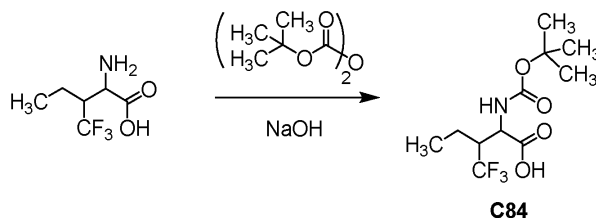
Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Разделение эпимеров осуществляли с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiral Technologies Chiralcel OX-H, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 9:1 диоксид углерода/2-пропанол; обратное давление: 100 бар; скорость потока: 80 мл/минута). Первое вещество элюирования было восстановлено в качестве (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (13). По порошковому рентгеновскому дифракционному анализу, данный материал был аморфным; он был обозначен как твердая форма 5. Второе вещество элюирования получали в виде стеклоподобного вещества, которое растворяли в дихлорметане, обрабатывали гептаном, и концентрировали в вакууме, получая (1R,2S,5S)-N-{(1R)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (96) в виде твердого вещества.

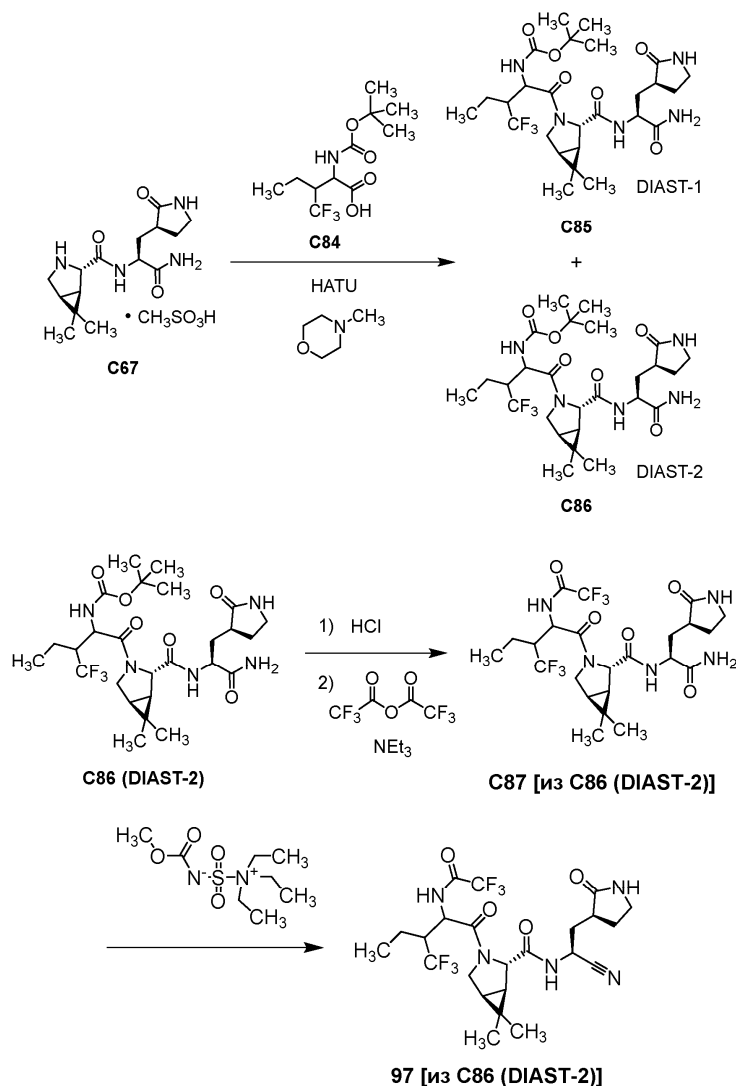
Восстановленный 13 - Выход: 6,00 г, 12,0 ммоль, 47%. ЖХ-МС  $m/z$  500,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,46-9,33 (м, 1H), 9,01 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,03- 4,91 (м, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,97- 3,86 (м, 1H), 3,69 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,46-2,33 (м, 1H), 2,21-2,03 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 2H), 1,61-1,53 (м, 1H), 1,32 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,85 (с, 3H). Время удержания: 3,93 минуты (Аналитические условия. Колонка: Chiral Technologies Chiralcel OX-H, 4,6×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: 2-пропанол; градиент: 5% В на протяжении 1,00 минуты, с дальнейшим добавлением от 5% до 60% В на протяжении 8,00 минут; обратное давление: 120 бар; скорость потока: 3,0 мл/минута). Порошковая рентгеновская дифрактограмма для данного аморфного материала представлена на фиг. 9. Способ сбора данных порошковой рентгеновской дифракции описан в альтернативном синтезе примера 13, сольват метил-трет-бутилового простого эфира, стадия 8.

96 - Выход: 2,58 г, 5,16 ммоль, 20%. ЖХ-МС  $m/z$  500,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ((400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,42 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 9,06 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 4,96-4,86 (м, 1H), 4,41 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,92 (ш дд,  $J=10,7$ , 5,4 Гц, 1H), 3,66 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,5$  Гц, 1H), 3,22-3,12 (м, 2H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,84 - 1,63 (м, 2H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,32 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,00 (ш с, 12H), 0,84 (с, 3H). Время удержания: 4,20 минуты (Аналитические условия идентичные тем, что использовались для восстановления 13 выше).

Пример 97.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетамидо)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из С86 (DI-AST-2) (97)





Стадия 1. Синтез 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)пентановой кислоты (C84).

Водный раствор натрия гидроксида (1 М; 1,48 мл, 1,48 ммоль) добавляли в суспензию 2-амино-3-(трифторметил)пентановой кислоты (Wang et al., J. Amer. Chem. Soc. 2003, 125, 6900-6906; 137 мг, 0,740 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и полученную в результате смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (0,204 мл, 0,888 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После разбавления этилацетатом, реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и затем подкисляли до pH 2 путем добавления 1 М водного раствора калия водород сульфата. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая C84 в виде твердого вещества. Предполагалось, что данный материал состоит смесь из 4 диастереомеров, также потенциально содержащих ротамеры. Выход: 197 мг, 0,690 ммоль, 93%. ЖХ-МС  $m/z$  284,3 [M-H]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,16 (ш с, 1H), [7,29 (д, основной, J=9,8 Гц) и 6,95-6,85 (м, меньший), в целом 1H], [4,55 (дд, основной, J=9,8, 3,3 Гц), 4,46 (ш д, меньший, J=9,1 Гц), и 4,40 (дд, меньший, J=9,4, 4,5 Гц), в целом 1H], 2,86-2,67 (м, 1H), 1,71-1,47 (м, 2H), 1,39 (ш с, 9H), [0,98 (т, меньший, J=7,4 Гц) и 0,91 (т, основной, J=7,5 Гц), в целом 3H].

Стадия 2. Синтез трет-бутил {1-[(1R,2S,5S)-2-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)карбамоил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-1-оксо-3-(трифторметил)пентан-2-ил}карбамата, DIAST-1 (C85) и трет-бутил {1-[(1R,2S, 5S)-2-((2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил)карбамоил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-1-оксо-3-(трифторметил)пентан-2-ил}карбамата, DIAST-2 (C86).

При 0°C раствор C84 (128 мг, 0,449 ммоль) в смеси из ацетонитрила (2,7 мл) и N,N-диметилформамида (1,5 мл) обрабатывали O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиларония гексафторфосфатом (HATU; 176 мг, 0,463 ммоль) и 4-метилморфолином (0,116 мл, 1,06 ммоль). После того как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 30 минут, C67 (170 мг, 0,420 ммоль) добавляли в виде твердого вещества, и перемешивание продолжали на протяжении 2 часов. Затем реакци-



онную смесь разбавляли этилацетатом и водой, и промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло дважды азеотропно дистиллировали с гептаном и дважды с метил-трет-бутиловым простым эфиром, затем подвергали силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 20% метанола в дихлорметане). Первый диастереомер элюирования был обозначен как С85, и второй диастереомер элюирования был обозначен как С86.

С85 (DIAST-1) - Выход: 77,3 мг, 0,134 ммоль, 32%. Данный материал содержал смесь изомеров или ротамеров по  $^1\text{H}$  ЯМР-анализу. ЖХ-МС  $m/z$  576,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ), характеристические пики, интегрирование является приблизительным:  $\delta$  [8,35 (д,  $J=7,9$  Гц) и 8,16 (д,  $J=8,5$  Гц), в целом 1Н], 7,62-7,54 (м, 1Н), 7,41-7,18 (м, 2Н), [7,02 (ш с) и 6,98 (ш с), в целом 1Н], 4,59-4,50 (м, 1Н), 4,29-4,13 (м, 2Н), 3,89 (дд,  $J=10,4$ , 5,4 Гц, 1Н), 3,44 (д,  $J=10,4$  Гц, 1Н), 3,20-3,04 (м, 2Н), 2,70-2,59 (м, 1Н), 2,43-2,31 (м, 1Н), 2,21-2,08 (м, 1Н), 1,99-1,88 (м, 1Н), [1,38 (с) и 1,36 (с), в целом 9Н], 1,01 (ш с, 3Н), 0,94 - 0,82 (м, 6Н).

С86 (DIAST-2) - Выход: 87,8 мг, 0,153 ммоль, 36%. Данный материал был преимущественно одним изомером по  $^1\text{H}$  ЯМР-анализу. ЖХ-МС  $m/z$  576,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ((400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  8,27 (д,  $J=8,6$  Гц, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,31 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н), 7,22 (ш с, 1Н), 7,04 (ш с, 1Н), 4,55 (дд,  $J=9,5$ , 5,9 Гц, 1Н), 4,30-4,17 (м, 1Н), 4,23 (с, 1Н), 3,79 (дд, компонент АВХ-системы,  $J=10,1$ , 5,2 Гц, 1Н), 3,71 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,1$  Гц, 1Н), 3,09-2,99 (м, 1Н), 2,68 - 2,55 (м, 1Н), 2,42-2,30 (м, 1Н), 2,17-2,04 (м, 1Н), 1,97-1,86 (м, 1Н), 1,36 (с, 9Н), 1,02 (с, 3Н), 0,94 - 0,83 (м, 6Н).

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетиламино)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из С86 (DIAST-2) (С87).

Раствор С86 (DIAST-2) (87,8 мг, 0,153 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали раствором хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 0,381 мл, 1,52 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 40 минут, метанол (0,5 мл) добавляли для улучшения растворимости. После других 40 минут добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 0,10 мл, 0,4 ммоль); через 30 минут, ЖХ-МС анализ показал полное удаление защитной группы: ЖХ-МС  $m/z$  476,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Реакционную смесь концентрировали в вакууме и дважды азеотропно дистиллировали с гептаном; остаток дважды растирали с диэтиловым эфиром, суспендировали в дихлорметане (1,2 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . После добавления триэтиламина (42,4 мкл, 0,304 ммоль), с дальнейшим добавлением трифторуксусного ангидрида (47,9 мкл, 0,339 ммоль), реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  на протяжении 30 минут, после чего ее удаляли из ледяной бани и распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме, и дважды азеотропно дистиллировали метил-трет-бутиловым простым эфиром. По  $^1\text{H}$  ЯМР (и ЖХ-МС-анализу, данный материал содержал смесь из С87 и соответствующего метилового сложного эфира (ЖХ-МС  $m/z$  587,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ), характеристические пики для С87:  $\delta$  8,31 (д,  $J=8,7$  Гц, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,26 (с, 1Н), 7,05 (с, 1Н), 3,59 (д, половина от АВ-квартета,  $J=10,0$  Гц, 1Н), 1,97-1,87 (м, 1Н), 1,40 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,6$  Гц, 1Н), 1,03 (с, 3Н), 0,84 (с, 3Н). Очистка, используя хроматографию на силикагеле (градиент: от 0 до 20% метанола в дихлорметане), с дальнейшим азеотропным дистиллированием полученного в результате масла с гептаном, с дальнейшим азеотропным дистиллированием со смесью из диэтилового эфира и гептана, давала С87 в виде белого твердого вещества. Выход: 17,9 мг, 31,3 мкмоль, 20%. ЖХ-МС  $m/z$  572,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

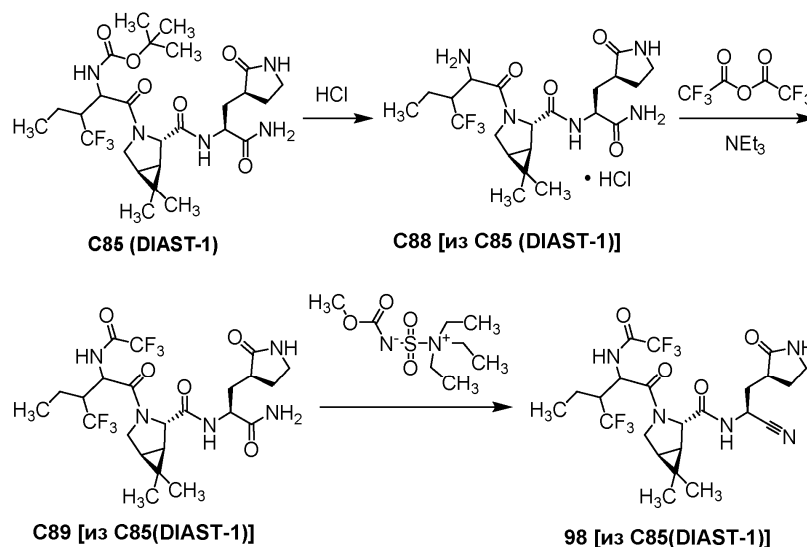
Стадия 4. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетиламино)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из С86 (DIAST-2) (97).

Внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфонила)карбамата (реагент Бургесса; 18,8 мг, 78,9 мкмоль) добавляли в раствор С87 (18 мг, 31 мкмоль) в этилацетате (0,8 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 часа, снова добавляли шпатель внутренней соли метил N-(триэтиламмониосульфонила)карбамата (реагент Бургесса). Перемешивание продолжали на протяжении 2 часов, после чего реакционную смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната, и водный слой один раз экстрагировали этилацетатом; объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ), основной компонент:  $\delta$  9,90 (д,  $J=8,8$  Гц, 1Н), 8,85 (д,  $J=8,1$  Гц, 1Н), 7,56 (ш с, 1Н), 4,97-4,89 (м, 2Н), 4,17 (с, 1Н), 3,89 (дд,  $J=10,1$ , 5,4 Гц, 1Н), 3,62 (д,  $J=10,1$  Гц, 1Н), 3,21 -3,14 (м, 1Н), 3,12 -3,06 (м, 1Н), 2,92-2,82 (м, 1Н), 2,43-2,35 (м, 1Н), 2,18 -2,10 (м, 2Н), 1,78 (ддд,  $J=13,6$ , 9,6, 6,0 Гц, 1Н), 1,75-1,66 (м, 2Н), 1,62-1,55 (м, 2Н), 1,35 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,7$  Гц, 1Н), 1,04 (с, 3Н), 0,97-0,92 (т,  $J=7,6$  Гц, 3Н), 0,85 (с, 3Н).

Данный материал чистили, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters Sunfire C18, 19×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5 до 95% В на протяжении 8,54 минут, с дальнейшим добавлением 95% В на протяжении 1,46 минуты; скорость потока: 25 мл/минута), получая (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетиламино)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из С86 (DI-AST-2) (97). Выход: 8,3 мг, 15 мкмоль, 48%. ЖХ-МС  $m/z$  554,6  $[M+H]^+$ . Время удержания: 2,72 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); градиент: от 5,0% до 95% В, линейный на протяжении 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; скорость потока: 2 мл/минута).

Пример 98.

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетиламино)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из С85 (DI-AST-1) (98)



Стадия 1. Синтез гидрохлоридной соли (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-3-[2-амино-3-(трифторметил)пентаноил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из С85 (DI-AST-1) (С88).

Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 0,336 мл, 1,34 ммоль) добавляли в раствор С85 (DI-AST-1) (77,3 мг, 0,134 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 40 минут, метанол (0,5 мл) добавляли для улучшения растворимости. Перемешивание продолжали на протяжении 2 часов, после чего ЖХ-МС анализ показал, что снятие защиты завершилось: ЖХ-МС  $m/z$  476,2  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь концентрировали в вакууме; остаток дважды азеотропно дистиллировали гептаном, затем дважды растирали диэтиловым эфиром с получением С88 в виде белого твердого вещества. Выход: 54,5 мг, 0,106 ммоль, 79%.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ), характеристические основные пики:  $\delta$  8,53 (ш с, 3H), 8,36 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,28 (ш с, 1H), 7,06 (ш с, 1H), 4,25 (дд,  $J=10,9, 8,4, 4,5$  Гц, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,08 (дд,  $J=10,5, 5,6$  Гц, 1H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,73-1,51 (м, 5H), 1,44 (д, половина от АВ-квартета,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,04 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-амино-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетиламино)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из С85 (DI-AST-1) (С89).

При 0°C суспензию С88 (54,5 мг, 0,106 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали триэтиламин (26 мкл, 0,19 ммоль), с дальнейшим добавлением трифторуксусного ангидрида (19,5 мкл, 29,1 мг, 0,138 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 1 часа и 10 минут, добавляли трифторуксусный ангидрид (1 эквивалент); через 30 минут, снова добавляли трифторуксусный ангидрид (9,4 мкл, 67 мкмоль). Перемешивание продолжали на протяжении 45 минут, после чего ЖХ-МС-анализ показал завершение преобразования в С89: ЖХ-МС  $m/z$  572,4  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением С89. Выход: 41,2 мг, 72,1 мкмоль, 68%.  $^1H$  ЯМР ((400 МГц,  $DMCO-d_6$ ), основной компонент, характеристические пики:  $\delta$  10,04 (д,  $J=9,3$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J=8,5$  Гц,

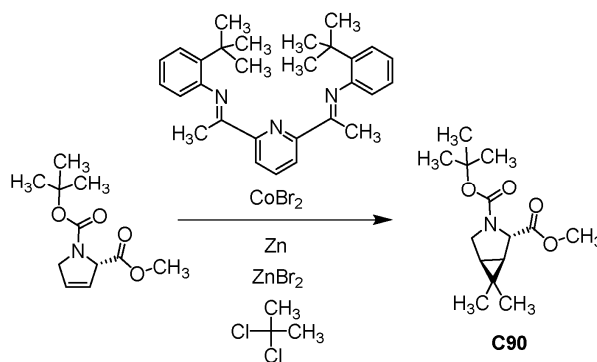
1H), 7,58 (с, 1H), 7,31 (ш с, 1H), 7,01 (ш с, 1H), 4,92-4,83 (м, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,95 (дд, J=10,2, 5,5 Гц, 1H), 2,98 - 2,86 (м, 1H), 2,38 - 2,27 (м, 1H), 1,90 (ддд, J=13,5, 11,2, 4,0 Гц, 1H), 1,39 (д, половина от АВ-квартета, J=7,7 Гц, 1H), 1,02 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетиламино)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из C85 (DIAST-1) (98).

Внутреннюю соль метил N-(триэтиламмониосульфони)лкарбамата (реагент Бургесса; 42,7 мг, 0,179 ммоль) добавляли в раствор C89 (41,0 мг, 71,7 мкмоль) в этилацетате (0,8 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 часа, добавляли шпатель внутренней соли метил N-(триэтиламмониосульфони)лкарбамата (реагент Бургесса). Перемешивание продолжали на протяжении 2 часов, после чего реакционную смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната, и водный слой экстрагировали этилацетатом; объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), основной компонент, характеристические пики: δ 10,12 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,94 (ддд, J=9,4, 8,1, 6,5 Гц, 1H), 4,87 (дд, J=9,0, 9,0 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,96 (дд, J=10,2, 5,6 Гц, 1H), 3,52 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,18 - 3,07 (м, 2H), 2,98 - 2,88 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 1,79-1,52 (м, 4H), 1,61 (дд, J=7,6, 5,5 Гц, 1H), 1,33 (д, половина от АВ-квартета, J=7,7 Гц, 1H), 1,04 (с, 3H), 0,91-0,86 (м, 6H).

Очистка данного материала, используя ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters Sunfire C18, 19×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 5 до 95% В на протяжении 8,54 минут, с дальнейшим добавлением 95% В на протяжении 1,46 минуты; скорость потока: 25 мл/минута) давала (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетиламино)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из C85 (DIAST-1) (98). Выход: 4,3 мг, 7,8 мкмоль, 11%. ЖХ-МС m/z 554,6 [M+H]<sup>+</sup>. Время удержания: 2,80 минуты (Аналитические условия. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты (об./об.); градиент: от 5,0 до 95% В, линейный на протяжении 4,0 минут, затем 95% В на протяжении 1,0 минуты; Скорость потока: 2 мл/минута).

Получение 3-трет-бутил 2-метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (C90)

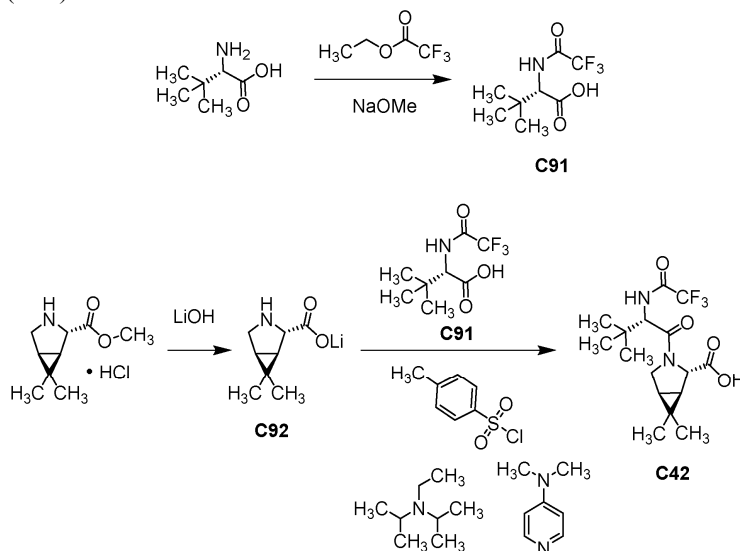


Данное получение осуществляли, используя общую процедуру, описанной С. Uyeda та J. Werth, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 13902-13906. В 3-горлую колбу, оснащенную якорем магнитной мешалки, конденсатором с обратным холодильником, термометром, и входным отверстием для азота, загружали кобальта(II) бромид (0,15 эквивалентов; 0,146 г, 0,667 ммоль), (1E,1'E)-1,1'-пиридин-2,6-диилбис[N-(2-трет-бутилфенил)этанамин] (<sup>2</sup>-t-BuPDI; 0,15 эквивалентов; 0,284 г, 0,667 ммоль) и тетрагидрофуран (11 мл). Густую, зеленую суспензию перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре, и добавляли цинк (2,4 эквивалентов; 0,70 г, 11 ммоль) и цинка бромид (1,1 эквивалентов; 1,1 г, 4,9 ммоль). После перемешивания на протяжении 15 минут, реакционная смесь превращалась в фиолетовую, и добавляли раствор 1-трет-бутил 2-метил (2S)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1,2-дикарбоксилата (1,0 эквивалент; 1,0 г, 4,4 ммоль) в тетрагидрофуране (7,5 мл) и 2,2-дихлорпропан (2,0 эквивалентов; 1,0 г, 8,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 5 дней, после чего ее фильтровали через слой диатомовой земли и промывали тетрагидрофураном (10,8 мл). Фильтрат объединяли с насыщенным водным раствором аммония хлорида (3,5 мл) и этилацетатом (9,5 мл); слои затем разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (8,4 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (10,5 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали насухо, получая 3-трет-бутил 2-метил (1R,2S,5S)-6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (C90) в виде желтого масла. Выход: 0,90 г, 3,3 ммоль, 75%.

По  $^1\text{H}$  ЯМР-анализу, данный материал существовал в виде двух карбаматных ротамеров (~3:2 соотношение).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,20 та 4,09 (2 с, 1H), 3,74 & 3,75 (2 с, 3H), 3,68 - 3,60 (м, 1H), 3,44 & 3,38 (2 д,  $J=10,9$  Гц, 1H), 1,43 та 1,38 (2 с, 9H), 1,38 - 1,34 (м, 2H), 1,03 & 0,98 & 0,96 (3 с, 6H). ESI-МС (поз.)  $m/z$  (%) = 255,1 (12,5)  $[\text{M} - \text{Me} + \text{H}]^+$ , 214,1 (100)  $[\text{M} - t\text{-Bu} + \text{H}]^+$ , 170,2 (50)  $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$ .

Альтернативное получение C42.

(1R,2S,5S)-6,6-Диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота (C42)



Стадия 1. Синтез 3-метил-N-(трифторацетил)-L-валина (C91).

Раствор натрия метоксида в метаноле (25 массовых%; 28,5 мл, 124 ммоль) добавляли в раствор 3-метил-L-валина (99%, 15 г, 113 ммоль) в метаноле (30 мл). Затем добавляли этилтрифторацетат (130 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 40°C до тех пор, пока реакция не завершилась (приблизительно 2,5 часа), после чего ее охлаждали до 20°C. После добавления гидрохлоридной кислоты (1 М; 136 мл, 136 ммоль), смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), и слои разделяли. Органический слой дважды промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над сульфатом магния, и фильтровали. Гептан добавляли в фильтрат, после чего раствор концентрировали при 50°C до объема 5 мл/г. Данную процедуру осуществляли дважды; после второго дистиллирования, добавляли кристаллы-затравки C91 (50 мг; смотрите ниже). Полученное в результате твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном, и сушили при 40°C с получением C91 в виде почти белого твердого вещества. Выход: 22,2 г, 97,7 ммоль, 86%.

Кристаллы-затравки, которые использовали выше, получали из подобной реакции, которую осуществляли, используя 3-метил-L-валин; после того, как органический слой, содержащий C91, сушили над сульфатом магния и фильтровали, концентрирование в вакууме давало твердое вещество. Часть данного твердого вещества использовалась в качестве кристаллов-затравок.

Физико-химические данные получали на образцах C91, которые получали из реакций, осуществляемых по такому же способу. МСВР3-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Рассчитано для  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$ , 228,0842; найдено, 228,0842. Первоначальный ион наблюдался как  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NNa}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ : Рассчитано, 272,0481; найдено, 272,0482.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,05 (с, 1H), 9,48 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,21 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 1,00 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150,8 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  170,9, 156,6 (кв,  $^2J_{\text{CF}} = 36,9$  Гц), 115,8 (кв,  $^1J_{\text{CF}} = 287,7$  Гц), 61,0, 33,6, 26,5. Порошковая рентгеновая дифрактограмма для C91 представлена на фигуре 11; характеристические пики приводятся в табл. R.

Таблица R

Выбраны порошковые рентгеновские дифракционные пики для С91

Угол (°2-тета)	Относительная интенсивность	Угол (°2-тета)	Относительная интенсивность	Угол (°2-тета)	Относительная интенсивность
9,7	27	28,1	4	37,7	1
11,8	6	28,7	2	38,2	2
12,6	3	28,9	5	38,7	2
13,2	20	29,7	4	39,3	3
14,7	28	29,9	4	39,6	1
15,6	69	30,3	10	40,0	1
17,2	4	30,8	3	40,5	5
17,9	2	31,0	1	40,7	3
18,3	2	31,3	1	40,9	3
19,5	100	32,6	3	41,5	1
20,0	14	33,5	2	41,8	1
20,4	2	34,0	1	42,4	3
21,5	22	34,2	2	43,1	1
23,2	8	34,7	3	44,2	1
23,3	11	36,2	2	44,8	1
23,8	6	36,4	3	45,7	1
25,2	1	36,7	2	45,9	3
25,4	17	37,1	1	46,4	1
25,7	2	37,2	2	47,0	1
26,6	7	37,4	1	47,3	2
26,7	6	37,6	3	49,5	2

Кристалл для рентгеновской кристаллографии получали путем перекристаллизации из этилацетата и гексана, используя кристаллы-затравки из такой же партии, как приведено выше. Диаграмма ORTEP данных монокристалла для С91 показано на фиг. 12.

Определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла С91 Рентгеноструктурный анализ монокристалла

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Quest при  $-100^{\circ}\text{C}$ . Сбор данных состоял из омега и фи сканов.

Структуру определяли с применением внутреннего фазирования, используя программное обеспечение SHELX, приемлемого для хиральной пространственной группы  $P4_12_12$  в тетрагональной системе. Структуру затем оптимизировали, применяя методику наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы были найдены и оптимизированы, используя анизотропные параметры замещения.

Атомы водорода, размещенные на азоте и кислороде определяли из карты разностей Фурье и уточняли по ограниченному расстояниям. Водород на  $O2(H2Z)$  и  $O3(H3Z)$  был распределен как заряд и уточнен как 10,5 для каждой степени заполненности. Оставшиеся атомы водорода, размещали в рассчитанные положения и давали насакивать на их атомы носители. Конечное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода.

Нарушение заселенности заполнения как соотношение  $\sim 67/33$  в сегменте  $-CF_3$  было идентифицировано и смоделировано соответствующим образом.

Анализ абсолютной структуры, используя вероятные способы (Hoofit 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek). Результаты показывают, что абсолютная структура корректно установлена. Способ рассчитывает, что вероятность такой структуры является корректной, когда равна 100%. Параметр Гоофта (Hoofit) представлен как 0,02 с esd (рассчитанное стандартное отклонение) (4), и параметр Парсона (Parson) представлен как 0,02 с esd (4).

Конечный R-индекс составлял 4,1%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Соответствующий кристалл, сбор данных и уточнение представлены в табл. S. Атомные координаты, длина связи, углы связи и параметры замещения приводятся в табл. T - V.

Перечень программного обеспечения и ссылки, которые использовались, могут быть найдены в оп-

ределении структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 1.

Таблица S

## Уточнение данных и структуры кристалла для C91

Эмпирическая формула	$C_8H_{12}F_3NO_3$
Масса по формуле	227,19
Температура	173(2) К
Длина волны	1,54178 Å
Система кристалла	Тетрагональная
Пространственная группа	$P4_12_12$
Параметры элементарной ячейки	$a = 9,9168(6)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 9,9168(6)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 22,721(2)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Объем	2234,5(4) Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	8
Плотность (рассчитанная)	1,351 мг/м <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	1,184 мм <sup>-1</sup>
<i>F</i> (000)	944
Размер кристалла	0,200 x 0,170 x 0,080 мм <sup>3</sup>
Тета-диапазон для сбора данных	от 4,866 до 70,114°
Диапазоны индексов	$-11 \leq h \leq 10$ , $-12 \leq k \leq 12$ , $-27 \leq l \leq 27$
Собранные отражения	48160
Независимые отражения	2122 [ $R_{int} = 0,0392$ ]
Полнота до тета = 67,679°	99,8%
Коррекция поглощения	Эмпирические
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении на $F^2$
Данные / ограничения / параметры	2122 / 9 / 158
Критерий согласованности на $F^2$	1,010
Конечные <i>R</i> индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0408$ , $wR2 = 0,1012$
<i>R</i> индексы (все данные)	$R1 = 0,0429$ , $wR2 = 0,1039$
Параметр абсолютной структуры	0,03(4)
Коэффициент экстинкции	н/о
Наибольший диф. пик и яма	0,280 и -0,215 е.Å <sup>-3</sup>

Таблица Т

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C91.  
 $U(\text{экв.})$  определены как одна третья следа ортогонализированного тензора  $U^{ij}$

	x	y	z	$U(\text{экв.})$
F(1)	9781(4)	8042(4)	5734(2)	107(1)
F(2)	10080(4)	7982(5)	6660(2)	100(2)
F(3)	9278(3)	6313(2)	6193(2)	87(1)
F(1A)	9349(11)	6675(12)	6782(5)	107(1)
F(2A)	9431(11)	6825(16)	5889(6)	100(2)
F(3A)	10149(10)	8346(8)	6346(8)	87(1)
N(1)	6809(2)	7369(2)	6335(1)	32(1)
O(1)	7784(2)	9443(2)	6392(1)	48(1)
O(2)	5226(2)	6038(2)	7066(1)	45(1)
O(3)	3695(2)	7680(2)	7101(1)	55(1)
C(1)	9239(3)	7599(3)	6263(2)	51(1)
C(2)	7850(3)	8227(2)	6339(1)	38(1)
C(3)	5426(2)	7871(2)	6390(1)	31(1)
C(4)	4731(2)	7135(2)	6890(1)	32(1)
C(5)	4628(3)	7777(3)	5796(1)	39(1)
C(6)	5489(3)	8387(4)	5311(1)	55(1)
C(7)	3336(3)	8612(4)	5846(1)	58(1)
C(8)	4303(4)	6312(3)	5650(1)	61(1)

Таблица U  
Длина связей [Å] и углы [°] для C91

F(1)-C(1)	1,389(5)
F(2)-C(1)	1,286(4)
F(3)-C(1)	1,286(4)
F(1A)-C(1)	1,498(10)
F(2A)-C(1)	1,162(10)
F(3A)-C(1)	1,183(9)
N(1)-C(2)	1,338(3)
N(1)-C(3)	1,464(3)
N(1)-H(1X)	0,97(2)
O(1)-C(2)	1,214(3)
O(2)-C(4)	1,259(3)
O(2)-H(2Z)	0,98(3)
O(3)-C(4)	1,256(3)
O(3)-H(3Z)	0,97(3)
C(1)-C(2)	1,522(4)
C(3)-C(4)	1,516(3)
C(3)-C(5)	1,566(3)
C(3)-H(3)	1,0000
C(5)-C(6)	1,520(4)
C(5)-C(8)	1,525(4)
C(5)-C(7)	1,530(4)
C(6)-H(6A)	0,9800
C(6)-H(6B)	0,9800
C(6)-H(6C)	0,9800
C(7)-H(7A)	0,9800
C(7)-H(7B)	0,9800
C(7)-H(7C)	0,9800
C(8)-H(8A)	0,9800
C(8)-H(8B)	0,9800
C(8)-H(8C)	0,9800
C(2)-N(1)-C(3)	120,4(2)
C(2)-N(1)-H(1X)	121,0(17)
C(3)-N(1)-H(1X)	118,6(17)
C(4)-O(2)-H(2Z)	113(4)



C(4)-O(3)-H(3Z)	116(4)
F(2A)-C(1)-F(3A)	114,0(9)
F(3)-C(1)-F(2)	111,1(4)
F(3)-C(1)-F(1)	101,2(3)
F(2)-C(1)-F(1)	105,3(3)
F(2A)-C(1)-F(1A)	99,3(10)
F(3A)-C(1)-F(1A)	101,7(9)
F(2A)-C(1)-C(2)	120,1(5)
F(3A)-C(1)-C(2)	114,6(5)
F(3)-C(1)-C(2)	116,6(2)
F(2)-C(1)-C(2)	112,7(3)
F(1)-C(1)-C(2)	108,6(3)
F(1A)-C(1)-C(2)	103,1(4)
O(1)-C(2)-N(1)	126,2(2)
O(1)-C(2)-C(1)	117,8(2)
N(1)-C(2)-C(1)	116,0(2)
N(1)-C(3)-C(4)	109,07(19)
N(1)-C(3)-C(5)	112,25(19)
C(4)-C(3)-C(5)	112,80(19)
N(1)-C(3)-H(3)	107,5
C(4)-C(3)-H(3)	107,5
C(5)-C(3)-H(3)	107,5
O(3)-C(4)-O(2)	124,7(2)
O(3)-C(4)-C(3)	116,8(2)
O(2)-C(4)-C(3)	118,4(2)
C(6)-C(5)-C(8)	109,9(2)
C(6)-C(5)-C(7)	108,0(2)
C(8)-C(5)-C(7)	110,8(3)
C(6)-C(5)-C(3)	108,5(2)
C(8)-C(5)-C(3)	110,6(2)
C(7)-C(5)-C(3)	109,1(2)
C(5)-C(6)-H(6A)	109,5
C(5)-C(6)-H(6B)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109,5
C(5)-C(6)-H(6C)	109,5

H(6A)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109,5
C(5)-C(7)-H(7A)	109,5
C(5)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109,5
C(5)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109,5
C(5)-C(8)-H(8A)	109,5
C(5)-C(8)-H(8B)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109,5
C(5)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5

Преобразование симметрии, которое использовали, для генерирования эквивалентных атомов.

Таблица V

Анизотропные параметры замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C91.  
Экспонент анизотропного коэффициента сдвига принимает  
вид:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
F(1)	84(2)	107(3)	129(3)	42(2)	67(2)	41(2)
F(2)	54(2)	128(4)	120(3)	-64(3)	-31(2)	22(2)
F(3)	36(1)	29(1)	195(4)	-15(2)	21(2)	0(1)
F(1A)	84(2)	107(3)	129(3)	42(2)	67(2)	41(2)
F(2A)	54(2)	128(4)	120(3)	-64(3)	-31(2)	22(2)
F(3A)	36(1)	29(1)	195(4)	-15(2)	21(2)	0(1)
N(1)	29(1)	27(1)	40(1)	2(1)	4(1)	-1(1)
O(1)	43(1)	30(1)	72(1)	-5(1)	14(1)	-3(1)
O(2)	52(1)	39(1)	44(1)	13(1)	11(1)	3(1)
O(3)	50(1)	60(1)	54(1)	17(1)	23(1)	12(1)
C(1)	36(1)	33(1)	83(2)	-14(1)	4(1)	-5(1)
C(2)	38(1)	30(1)	44(1)	-5(1)	7(1)	-3(1)
C(3)	32(1)	28(1)	32(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(4)	31(1)	33(1)	32(1)	2(1)	2(1)	-2(1)
C(5)	42(1)	42(1)	33(1)	6(1)	-2(1)	2(1)
C(6)	63(2)	67(2)	35(1)	10(1)	8(1)	9(2)
C(7)	43(2)	77(2)	55(2)	15(2)	-2(1)	14(2)
C(8)	77(2)	54(2)	50(2)	-4(1)	-22(2)	-11(2)

Стадия 2. Синтез лития (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (C92).

Лития гидроксида моногидрат (29,0 г, 678 ммоль) добавляли в смесь из гидрохлоридной соли метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (68,5 г, 333 ммоль) в тетрагидрофура-

не (950 мл) и воде (48 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C, до тех пор, пока гидролиз не завершился, после чего твердое вещество собирали фильтрованием, промывали 5% раствором воды в тетрагидрофуране (400 мл), и сушили в вакууме при 70°C, получая С92 в виде от белого до почти белого твердого вещества. Выход: 47,6 г, 295 ммоль, 89%. Физико-химические данные получали на образцах С92, которые получали из реакций, которые осуществляли по такому же способу.

МСВРЗ-ESI+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> Рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>, 156,1019; Найдено, 156,1019. <sup>1</sup>H ЯМР ((600 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,09 (дд, J=11,1, 5,2 Гц, 1H), 2,63 (д, J=11,1 Гц, 1H), 1,33- 1,24 (м, 2H), 0,86 (с, 2H), 0,83 (с, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (150,8 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 182,7, 62,3, 45,6, 35,5, 30,0, 25,8, 19,3, 12,7. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для С92 представлена на фиг. 13; характеристические пики приводятся в табл. W.

Таблица W

Выбраны порошковые рентгеновские дифракционные пики для С92

Угол (°2-тета)	Относительная интенсивность	Угол (°2-тета)	Относительная интенсивность	Угол (°2-тета)	Относительная интенсивность
5,1	4	20,2	6	30,2	4
6,0	100	20,8	19	30,5	2
7,3	17	21,4	2	31,4	18
8,7	3	21,9	4	32,2	5
10,2	6	22,3	16	32,6	22
12,1	20	22,8	7	33,8	3
12,7	2	23,8	3	34,3	3
13,7	2	24,5	9	35,2	3
15,3	15	24,8	3	35,9	10
15,7	6	25,5	21	36,7	4
16,7	78	26,2	5	37,4	4
17,2	8	26,5	4	37,8	4
18,0	3	28,4	10	39,0	2
18,8	95	29,0	10	39,2	1
19,5	14	29,5	4	39,8	1

Стадия 3. Синтез (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (С42).

Смесь из С91 (1,29 г, 5,68 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (0,60 г, 4,8 ммоль), и N,N-диизопропилэтиламина (1,70 мл, 9,75 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), обрабатывали п-толуолсульфонилхлоридом (0,99 г, 5,2 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали на протяжении 2 часов при 20°C, загружали С92 (75,7 мас.%, 1,00 г, 4,70 ммоль), и перемешивание продолжали на протяжении ночи при 20°C. Полученную в результате суспензию смешивали с пропан-2-илацетатом (10 мл) и промывали последовательно водным раствором лимонной кислоты (10%, 10 мл) и водой (10 мл). Органический слой затем концентрировали, после чего добавляли пропан-2-илацетат (5 мл), с дальнейшим добавлением по каплям гептана (15 мл) из капельной лейки. Твердые вещества выделяли фильтрованием и сушили в вакууме, получая (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновую кислоту (С42) в виде белого твердого вещества. Выход: 1,2 г. Данное соединение отображает два набора ЯМР-сигналов. Основной и меньший наборы отображают Z- и E-изомеры третичного амида, соответственно, с молярным соотношением 20:1. Образец также содержит изопропилацетат с 37% молярным соотношением по отношению к С42, что показывает <sup>1</sup>H резонансы при 4,86, 1,96, и 1,17 м.д., и <sup>13</sup>C резонансы при 169,7, 66,9, 21,5, и 21,0 м.д. <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-сигналы были отнесены, используя сигнал TMS, установленный на 0 м.д. в обоих случаях.

МСВРЗ-ESI+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 365,1683; найдено: 365,1684. <sup>1</sup>H ЯМР ((600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ основной: 9,44 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,44 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,85 (дд, J=10,5, 5,4 Гц, 1H), 3,73 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,53 (дд, J=7,6, 5,3 Гц, 1H), 1,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 1,01 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,83 (с, 3H); меньший: 9,11 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,33 (д, J=9,4 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=12,5, 5,3 Гц, 1H), 3,41 (д, J=12,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=7,5 Гц, 1H), 1,41 (дд, J=7,5, 5,3 Гц, 1H), 1,02 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,91 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (150,8 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ основной: 172,3, 167,5, 156,8 (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>= 37,0 Гц), 115,7 (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=287,7 Гц), 59,1, 58,0, 47,1, 34,6, 29,6, 26,7, 26,1, 25,6, 18,7, 12,0; меньший: 172,3, 168,1, 155,9 (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>= 36,8 Гц), 115,8 (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=288,1 Гц), 59,9, 57,3, 46,4, 36,2, 32,1, 26,2, 26,0, 24,4, 19,0, 12,7. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для С42 представлена на фиг. 14; характеристические пики приводятся в табл. X.

Кристаллизация для как работы с порошковой рентгеновской дифракцией, так и определения структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла осуществляли, как указывается ниже. Раствор C42 (2,96 г) в этаноле (9 мл) нагревали до 40°C с перемешиванием (3500 об./мин.), после чего добавляли воду (10,5 мл) на протяжении 10 минут. Дополнительную воду (16,5 мл) затем добавляли на протяжении 4 часов, и смесь охлаждали до 10°C и давали перемешиваться на протяжении ночи. После фильтрации, отфильтрованный корж промывали водой (6 мл) и сушили при 50°C получая кристаллический C42 (2,6 г).

Таблица X

Выбраны порошковые рентгеновские дифракционные пики для C42

Угол (°-тета)	Относительная интенсивность	Угол (°-тета)	Относительная интенсивность	Угол (°-тета)	Относительная интенсивность
7,4	100	24,2	3	37,4	1
9,4	73	24,4	2	38,3	1
12,0	15	25,3	4	39,0	1
12,9	16	25,5	4	39,7	1
14,1	9	27,6	6	40,1	1
14,9	26	28,6	1	41,2	1
17,4	7	29,5	4	41,9	1
17,7	35	31,4	2	42,6	1
19,0	18	31,5	3	46,3	1
19,2	12	32,4	1		
19,7	17	33,2	1		
20,4	9	34,1	1		
20,6	4	34,5	2		
22,4	3	35,7	1		
23,0	3	36,1	0		
23,2	2	36,6	1		

Диаграмма данных ORTEP монокристалла для C42 показана на фиг. 15.

Определение структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла C42.

Рентгеноструктурный анализ монокристалла.

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Venture при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега и фи сканов. Для разделения доменов применялась специальная стратегия обработки данных с шириной 0,3 градуса на кадр, устраняя тем самым любые проблемы с TWIN и псевдосимметрией.

Структуру определяли с применением внутреннего фазирования используя программное обеспечение SHELX, приемлемое для группы R3 в ромбоэдрической системе. Структуру затем оптимизировали, применяя методику наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы были найдены и оптимизированы, используя анизотропные параметры замещения.

Атомы водорода, размещенные на азоте и кислорода определяли из карты разностей Фурье и уточняли по ограниченным расстояниям. Оставшиеся атомы водорода, размещали в рассчитанные положения и давали насканировать на их атомы носители. Конечное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры, используя вероятные способы (Hoof 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek). Результаты показывают, что абсолютная структура корректно установлена. Способ рассчитывает, что вероятность такой структуры является корректной, когда равна 100%. Параметр Гоофта (Hoof) представлен как -0,08 с esd (рассчитанное стандартное отклонение) (7), и параметр Парсона (Parson) представлен как -0,09 с esd (6).

Нарушение заселенности заполнения в сегменте C1\_F1\_F2 как соотношение 78:22 было идентифицировано и смоделировано соответствующим образом.

Конечный R-индекс составлял 5,8%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Соответствующий кристалл, сбор данных и уточнение представлены в таблице Y. Атомные координаты, длина связи, углы связи и параметры замещения приводятся в таблицах Z -VV.

Перечень программного обеспечения и ссылки, которые использовались, могут быть найдены в определении структуры по рентгеноструктурному анализу монокристалла из примера 13, твердая форма 1.

## Уточнение данных и структуры кристалла для C42

Эмпирическая формула	$C_{16}H_{23}F_3N_2O_4$
Масса по формуле	364,36
Температура	296(2) К
Длина волны	1,54178 Å
Система кристалла	тригональная
Пространственная группа	$R\bar{3}$
Параметры элементарной ячейки	$a = 14,1740(6)$ Å $\alpha = 114,11^\circ$ $b = 14,1740(6)$ Å $\beta = 114,11^\circ$ $c = 14,1740(6)$ Å $\gamma = 114,11^\circ$
Объем	1715,9(4) Å <sup>3</sup>
Z	3
Плотность (рассчитанная)	1,058 мг/м <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	0,788 мм <sup>-1</sup>
$F(000)$	576
Размер кристалла	0,220 x 0,100 x 0,100 мм <sup>3</sup>
Тета-диапазон для сбора данных	от 6,445 до 80,034°
Диапазоны индексов	$-17 \leq h \leq 16$ , $-14 \leq k \leq 16$ , $-14 \leq l \leq 17$
Собранные отражения	13310
Независимые отражения	4011 [ $R_{int} = 0,0369$ ]
Полнота до тета = 67,679°	98,9%
Коррекция поглощения	Эмпирические
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении на $F^2$
Данные / ограничения / параметры	4011 / 6 / 244
Критерий согласованности на $F^2$	1,056
Конечные R индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0582$ , $wR2 = 0,1675$
R индексы (все данные)	$R1 = 0,0611$ , $wR2 = 0,1710$
Параметр абсолютной структуры	-0,09(6)
Коэффициент экстинкции	н/о
Наибольший диф. пик и яма	0,292 и -0,174 е.Å <sup>-3</sup>

Таблица Z

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C42.  
 $U(\text{экв.})$  определены как одна третья следа ортогонализированного тензора  $U^{ij}$

	x	y	z	$U(\text{экв.})$
C(1)	9738(11)	9749(11)	7504(7)	172(4)
F(1)	9100(20)	9860(20)	7899(14)	233(6)
F(3)	9757(18)	8823(16)	7411(12)	171(4)
F(1A)	9950(80)	10650(90)	8270(60)	233(6)
F(3A)	10320(70)	9400(60)	7630(50)	171(4)
F(2)	11182(13)	11032(10)	8680(7)	296(6)
N(1)	9252(4)	8810(4)	5336(3)	75(1)
N(2)	6546(2)	6624(2)	1650(2)	49(1)
O(1)	9065(6)	10407(6)	6229(5)	130(2)
O(2)	7738(3)	6229(3)	2739(3)	88(1)
O(3)	7054(3)	5611(3)	-16(3)	79(1)
O(4)	5159(3)	3362(2)	-1315(3)	80(1)
C(2)	9318(6)	9683(6)	6263(5)	97(2)
C(3)	8891(4)	8676(4)	4135(3)	66(1)
C(4)	10197(4)	9437(4)	4311(4)	80(1)
C(5)	9748(5)	9404(6)	3121(6)	98(1)
C(6)	10798(6)	8766(7)	4324(7)	109(2)
C(7)	11359(5)	10996(5)	5744(6)	110(2)
C(8)	7683(3)	7092(3)	2793(3)	60(1)
C(9)	5449(3)	5104(3)	340(3)	50(1)
C(10)	5997(3)	4749(3)	-338(3)	56(1)
C(11)	4191(3)	4863(3)	-607(3)	53(1)
C(12)	3540(3)	5182(4)	-65(3)	60(1)
C(13)	1999(4)	4426(5)	-1228(5)	78(1)
C(14)	3859(5)	5374(5)	1178(5)	80(1)
C(15)	4643(3)	6293(3)	127(3)	54(1)
C(16)	6198(3)	7435(3)	1506(3)	59(1)

Таблица АА

Длина связей [Å] и углы [°] для С42

---

C(1)-F(1A)	1,09(5)
C(1)-F(3A)	1,12(5)
C(1)-F(1)	1,271(14)
C(1)-F(3)	1,277(13)
C(1)-F(2)	1,404(14)
C(1)-C(2)	1,556(9)
N(1)-C(2)	1,321(6)
N(1)-C(3)	1,463(5)
N(1)-H(1X)	0,94(2)
N(2)-C(8)	1,333(4)
N(2)-C(9)	1,464(4)
N(2)-C(16)	1,477(3)
O(1)-C(2)	1,230(6)
O(2)-C(8)	1,231(4)
O(3)-C(10)	1,199(4)
O(4)-C(10)	1,311(4)
O(4)-H(4Y)	0,98(2)
C(3)-C(8)	1,517(5)
C(3)-C(4)	1,556(6)
C(3)-H(3)	0,9800
C(4)-C(5)	1,512(8)
C(4)-C(6)	1,515(6)
C(4)-C(7)	1,533(6)
C(5)-H(5A)	0,9600
C(5)-H(5B)	0,9600
C(5)-H(5C)	0,9600
C(6)-H(6A)	0,9600
C(6)-H(6B)	0,9600
C(6)-H(6C)	0,9600
C(7)-H(7A)	0,9600
C(7)-H(7B)	0,9600
C(7)-H(7C)	0,9600
C(9)-C(11)	1,508(4)
C(9)-C(10)	1,521(4)

## 046321

C(9)-H(9)	0,9800
C(11)-C(15)	1,507(4)
C(11)-C(12)	1,510(4)
C(11)-H(11)	0,9800
C(12)-C(14)	1,496(5)
C(12)-C(15)	1,512(5)
C(12)-C(13)	1,530(5)
C(13)-H(13A)	0,9600
C(13)-H(13B)	0,9600
C(13)-H(13C)	0,9600
C(14)-H(14A)	0,9600
C(14)-H(14B)	0,9600
C(14)-H(14C)	0,9600
C(15)-C(16)	1,510(4)
C(15)-H(15)	0,9800
C(16)-H(16A)	0,9700
C(16)-H(16B)	0,9700
F(1A)-C(1)-F(3A)	133(4)
F(1)-C(1)-F(3)	109,3(14)
F(1A)-C(1)-C(2)	105(2)
F(3A)-C(1)-C(2)	109,0(19)
F(1)-C(1)-C(2)	115,0(7)
F(3)-C(1)-C(2)	118,2(6)
F(2)-C(1)-C(2)	104,7(9)
C(2)-N(1)-C(3)	119,5(3)
C(2)-N(1)-H(1X)	112(3)
C(3)-N(1)-H(1X)	128(3)
C(8)-N(2)-C(9)	118,3(2)
C(8)-N(2)-C(16)	128,7(2)
C(9)-N(2)-C(16)	113,0(2)
C(10)-O(4)-H(4Y)	103(3)
O(1)-C(2)-N(1)	127,2(5)
O(1)-C(2)-C(1)	118,2(4)
N(1)-C(2)-C(1)	114,5(4)



## 046321

N(1)-C(3)-C(8)	106,8(3)
N(1)-C(3)-C(4)	113,3(3)
C(8)-C(3)-C(4)	113,4(3)
N(1)-C(3)-H(3)	107,7
C(8)-C(3)-H(3)	107,7
C(4)-C(3)-H(3)	107,7
C(5)-C(4)-C(6)	111,0(5)
C(5)-C(4)-C(7)	108,8(4)
C(6)-C(4)-C(7)	108,5(4)
C(5)-C(4)-C(3)	108,7(3)
C(6)-C(4)-C(3)	112,1(4)
C(7)-C(4)-C(3)	107,5(4)
C(4)-C(5)-H(5A)	109,5
C(4)-C(5)-H(5B)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109,5
C(4)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109,5
C(4)-C(6)-H(6A)	109,5
C(4)-C(6)-H(6B)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109,5
C(4)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109,5
C(4)-C(7)-H(7A)	109,5
C(4)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109,5
C(4)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109,5
O(2)-C(8)-N(2)	119,3(3)
O(2)-C(8)-C(3)	121,0(3)
N(2)-C(8)-C(3)	119,8(2)
N(2)-C(9)-C(11)	105,0(2)
N(2)-C(9)-C(10)	110,4(2)

C(11)-C(9)-C(10)	112,2(2)
N(2)-C(9)-H(9)	109,7
C(11)-C(9)-H(9)	109,7
C(10)-C(9)-H(9)	109,7
O(3)-C(10)-O(4)	124,6(3)
O(3)-C(10)-C(9)	125,1(3)
O(4)-C(10)-C(9)	110,4(3)
C(15)-C(11)-C(9)	107,9(2)
C(15)-C(11)-C(12)	60,1(2)
C(9)-C(11)-C(12)	118,0(2)
C(15)-C(11)-H(11)	118,7
C(9)-C(11)-H(11)	118,7
C(12)-C(11)-H(11)	118,7
C(14)-C(12)-C(11)	121,8(3)
C(14)-C(12)-C(15)	121,6(3)
C(11)-C(12)-C(15)	59,8(2)
C(14)-C(12)-C(13)	113,5(3)
C(11)-C(12)-C(13)	114,8(3)
C(15)-C(12)-C(13)	115,3(3)
C(12)-C(13)-H(13A)	109,5
C(12)-C(13)-H(13B)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(12)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
C(12)-C(14)-H(14A)	109,5
C(12)-C(14)-H(14B)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109,5
C(12)-C(14)-H(14C)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109,5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109,5
C(11)-C(15)-C(16)	108,6(2)
C(11)-C(15)-C(12)	60,04(19)
C(16)-C(15)-C(12)	120,2(3)
C(11)-C(15)-H(15)	117,9

C(16)-C(15)-H(15)	117,9
C(12)-C(15)-H(15)	117,9
N(2)-C(16)-C(15)	104,0(2)
N(2)-C(16)-H(16A)	111,0
C(15)-C(16)-H(16A)	111,0
N(2)-C(16)-H(16B)	111,0
C(15)-C(16)-H(16B)	111,0
H(16A)-C(16)-H(16B)	109,0

Преобразование симметрии, которое использовали, для генерирования эквивалентных атомов.

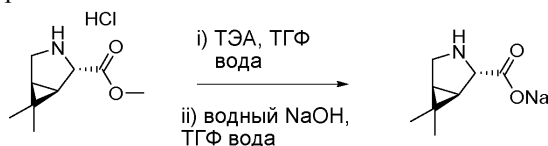
Таблица ВВ

Анизотропные параметры замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C42. Экспонент анизотропного коэффициента сдвига принимает вид:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	249(10)	244(10)	92(4)	107(6)	116(6)	219(9)
F(1)	349(14)	444(17)	236(8)	274(10)	264(10)	348(15)
F(3)	299(12)	246(10)	152(5)	168(7)	178(7)	234(10)
F(1A)	349(14)	444(17)	236(8)	274(10)	264(10)	348(15)
F(3A)	299(12)	246(10)	152(5)	168(7)	178(7)	234(10)
F(2)	294(11)	235(8)	94(3)	84(4)	57(5)	147(8)
N(1)	80(2)	83(2)	52(1)	41(1)	37(1)	65(2)
N(2)	52(1)	49(1)	44(1)	31(1)	30(1)	39(1)
O(1)	170(4)	160(4)	107(3)	88(3)	95(3)	145(4)
O(2)	83(2)	74(2)	73(2)	50(1)	32(1)	59(1)
O(3)	82(2)	56(1)	91(2)	43(1)	69(2)	42(1)
O(4)	71(1)	50(1)	93(2)	32(1)	61(1)	39(1)
C(2)	109(3)	117(4)	73(2)	59(3)	57(2)	93(3)
C(3)	62(2)	62(2)	51(2)	33(1)	28(1)	47(2)
C(4)	62(2)	64(2)	71(2)	36(2)	35(2)	42(2)
C(5)	76(2)	85(3)	94(3)	58(2)	54(2)	44(2)
C(6)	97(3)	111(4)	134(4)	83(4)	80(3)	82(3)
C(7)	69(2)	70(2)	84(3)	30(2)	32(2)	34(2)
C(8)	62(2)	59(2)	56(2)	40(1)	36(1)	46(1)
C(9)	55(1)	48(1)	49(1)	33(1)	35(1)	37(1)
C(10)	56(2)	50(1)	57(2)	34(1)	39(1)	38(1)
C(11)	53(1)	54(1)	45(1)	31(1)	32(1)	38(1)
C(12)	61(2)	69(2)	63(2)	46(2)	44(1)	50(2)
C(13)	62(2)	85(2)	86(2)	57(2)	50(2)	54(2)
C(14)	91(3)	109(3)	89(2)	77(2)	72(2)	77(2)
C(15)	57(2)	57(2)	50(1)	38(1)	33(1)	43(1)
C(16)	60(2)	51(1)	57(2)	35(1)	33(1)	42(1)

Кроме того, относительно получения (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-

валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (C42) в соответствии со способами, описанными выше, соединение также может быть получено, как изображено на схеме реакции, показанной непосредственно ниже. На стадии 1, метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата гидрохлорид изначально обрабатывают триэтиламино в смеси из тетрагидрофурана и воды для нейтрализации гидрохлоридной соли с дальнейшим гидролизом метилового сложного эфира, используя натрия гидроксид в смеси из тетрагидрофурана и воды с получением натрия (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата. Получение натрия (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата



В приемлемую емкость добавляли тетрагидрофуран (30 мл), воду (7,5 мл), триэтиламин (7,62 мл, 54,7 ммоль) и метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0] гексан-2-карбоксилата гидрохлорид (7,59 г, 36,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C на протяжении по меньшей мере 30 минут. Перемешивание останавливали, и слои разделялись. В отдельную емкость 28 мас./мас.% водный натрия гидроксид (4,19 мл, 38,3 ммоль) и тетрагидрофуран (71 мл) добавляли с перемешиванием при 40°C. Добавляли 25% органического слоя, содержащего раствор метил (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата в тетрагидрофуране их разделения, и в раствор добавляли затравку из натрия (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0,1182 г, 0,7336 ммоль - предварительно полученного из аналогичной процедуры). Смесь выдерживали при 40°C на протяжении по меньшей мере 15 минут, и медленно добавляли остаточные 75 % органического слоя. Смесь выдерживали с перемешиванием при 40°C на протяжении 16 часов, затем охлаждали медленно до 20°C и выдерживали на протяжении по меньшей мере 4 ч. Полученный в результате твердый натрия (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат выделяли путем фильтрования, промывали раствором, состоящим из тетрагидрофурана (43 мл) и воды (2,25 мл). Твердое вещество сушили при 70°C в вакууме, получая 6,13 г (93,8%) натрия (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат в виде кристаллического твердого вещества. PXRD определяли в соответствии со способами, как описывается выше.

Выбраны пики PXRD кристаллического натрия (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата.

Угол, градусы $2-\Theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2-\Theta$	Относительная интенсивность	Угол, градусы $2-\Theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2-\Theta$	Относительная интенсивность	Угол, градусы $2-\Theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2-\Theta$	Относительная интенсивность
5,5	19	19,0	15	29,8	4
5,9	9	19,3	100	30,3	8
6,6	59	21,3	45	30,8	8
10,7	2	23,2	12	32,0	3
16,0	9	23,5	17	32,5	5
16,3	6	24,2	20	33,8	7
16,7	10	25,8	11	34,6	4
17,0	52	26,0	8	35,8	6
17,3	42	26,7	4	36,6	8
17,7	15	28,1	3	36,9	7
18,5	7	28,9	6	37,6	3

Выбраны пики PXRD (с)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутановой кислоты (C91)

Угол, градусы $2-\Theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2-\Theta$	Относительная интенсивность	Угол, градусы $2-\Theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2-\Theta$	Относительная интенсивность	Угол, градусы $2-\Theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2-\Theta$	Относительная интенсивность
9,7	27	28,1	4	37,7	1
11,8	6	28,7	2	38,2	2

## 046321

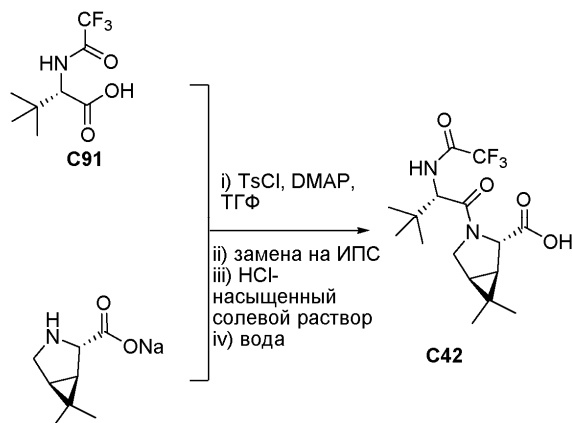
12,6	3	28,9	5	38,7	2
13,2	20	29,7	4	39,3	3
14,7	28	29,9	4	39,6	1
15,6	69	30,3	10	40,0	1
17,2	4	30,8	3	40,5	5
17,9	2	31,0	1	40,7	3
18,3	2	31,3	1	40,9	3
19,5	100	32,6	3	41,5	1
20,0	14	33,5	2	41,8	1
20,4	2	34,0	1	42,4	3
21,5	22	34,2	2	43,1	1
23,2	8	34,7	3	44,2	1
23,3	11	36,2	2	44,8	1
23,8	6	36,4	3	45,7	1
25,2	1	36,7	2	45,9	3
25,4	17	37,1	1	46,4	1
25,7	2	37,2	2	47,0	1
26,6	7	37,4	1	47,3	2
26,7	6	37,6	3	49,5	2

Уточнение данных и структуры кристалла для (с)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутановой кислоты (С91).

Идентификационный код	E178	
Эмпирическая формула	C8 H12 F3 N O3	
Масса по формуле	227,19	
Температура	173(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Система кристалла	Тетрагональная	
Пространственная группа	P4 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2	
Параметры элементарной ячейки	a = 9,9168(6) Å	a = 90°.
	b = 9,9168(6) Å	b = 90°.
	c = 22,721(2) Å	g = 90°.
Объем	2234,5(4) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Плотность (рассчитанная)	1,351 мг/м <sup>3</sup>	

Коэффициент поглощения	1,184 мм <sup>-1</sup>
F(000)	944
Размер кристалла	0,200 x 0,170 x 0,080 мм <sup>3</sup>
Тета-диапазон для сбора данных	от 4,866 до 70,114°.
Диапазоны индексов	-11<=h<=10, -12<=k<=12, -27<=l<=27
Собранные отражения	48160
Независимые отражения	2122 [R(int) = 0,0392]
Полнота до тета = 67,679°	99,8 %
Коррекция поглощения	Эмпирические
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении на F <sup>2</sup>
Данные / ограничения / параметры	2122 / 9 / 158
Критерий согласованности на F <sup>2</sup>	1,010
Конечные R индексы [I>2сигма(I)]	R1 = 0,0408, wR2 = 0,1012
R индексы (все данные)	R1 = 0,0429, wR2 = 0,1039
Параметр абсолютной структуры	0,03(4)
Коэффициент экстинкции	n/o
Наибольший диф. пик и яма	0,280 и -0,215 е.Å <sup>-3</sup>

На стадии 2 полученный в результате натрия (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат затем сочетают с (с)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутановой кислотой в присутствии тозилхлорида и диметиламинопиридина в тетрагидрофуране. Тетрагидрофуран удаляют и замещают изопропилацетатом с последующей обработкой HCl в насыщенном солевом растворе с последующей обработкой водой и гептаном с получением C42.



Кристаллическая C42 была охарактеризована с использованием PXRD и дополнительную форму получали от длительного высушивания, или идентифицировали высшую температуру.

Выбраны пики PXRD для C42-кристаллическую форму получали путем высушивания на протяжении длительного времени или при более высокой температуре.

Угол градусы 2- $\Theta \pm 0,2$ °2- $\Theta$	Относительная интенсивность	Угол градусы 2- $\Theta \pm 0,2$ °2- $\Theta$	Относительная интенсивность	Угол градуса 2- $\Theta \pm 0,2$ °2- $\Theta$	Относительная интенсивность
10,2	3	25,7	11	33,7	1
10,8	100	26,1	3	34,1	1
12,6	22	26,8	2	34,6	4
13,3	21	27,1	2	35,1	3
13,8	88	27,4	7	35,5	1
16,3	59	27,8	7	36,3	4
17,1	39	28,0	3	36,9	6
18,7	5	28,2	3	38,2	6
18,9	2	29,0	2	38,8	2
19,5	20	29,5	4	39,3	1
19,9	18	29,8	2	39,6	2
20,3	2	30,1	2	39,8	2
20,6	26	30,6	7	40,2	2
20,8	63	30,9	3	42,2	3
21,7	6	31,2	3	44,2	2
22,2	20	32,0	8	44,7	3
23,4	8	32,7	4	47,0	2
23,7	18	32,9	4	47,3	2
24,5	7	33,1	5		
25,4	9	33,5	1		

Противовирусная активность от инфекции SARS-CoV-2.

Способность соединения к предотвращению гибели клеток или цитопатическому эффекту, вызванному коронавирусом SARS-CoV-2, может оцениваться с помощью жизнеспособности клеток, используя формат анализа, который использует люциферазу для измерения внутриклеточной АТФ как конечной точки. Коротко говоря, клетки VeroE6, обогащенные относительно экспрессии hACE2, были серийно инокулированы SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020) с кратностью инфекции 0,002 в лаборатории BSL-3. Клетки, инокулированные вирусом, затем добавляли в планшеты готовые для анализа соединений с плотностью 4000 клеток/лунок. После 3-дневного инкубирования, время, по которому индуцированный вирусом цитопатический эффект составляет 95% в необработанных, инфицированных контрольных условиях, жизнеспособность клеток оценивали, используя Cell Titer-Glo (Promega), в соответствии с протоколом производителя, который количественно определяет уровни АТФ. Цитотоксичность соединений оценивали в параллельных неинфицированных клетках. Исследуемые соединения исследуют или самостоятельно или в присутствии ингибитора Р-гликопротеина (P-gp) CP-100356 в концентрации 2 мкМ. Включение CP-100356 преследует цель оценить, вытекают ли исследуемые соединения из клеток VeroE6, имеющих высокий уровень экспрессии Р-гликопротеина. Процент эффекта при каждой концентрации исследуемого соединения рассчитывали на основе значений для контрольных лунок без вирусов и контрольных лунок, содержащих вирус, в каждом исследуемом планшете. Концентрация, необходимая для значения 50% ответа ( $EC_{50}$ ) была определена из этих данных, используя 4-параметрическую логистическую модель. Кривые  $EC_{50}$  отвечали наклону Хилла 3, когда  $>3$  и максимальная доза достигала  $\geq 50\%$  эффекта. Если цитотоксичность была обнаружена при эффекте большем, чем 30%, соответствующие данные про концентрацию извлекали из определения  $EC_{50}$ .

Для планшетов с цитотоксичностью, процентный эффект при каждой концентрации исследуемого соединения рассчитывали на основе значений для контрольных лунок, содержащих только клетки, и контрольных лунок, содержащих гиамин, в каждом исследуемом планшете. Значения  $CC_{50}$  ( $CC_{50}$  означает: 50% концентрация цитотоксичности, которая представляет собой концентрацию исследуемого соединения, необходимую для снижения жизнеспособности клеток на 50%) были рассчитаны, используя 4-параметрическую логистическую модель. Затем TI (терапевтический индекс) рассчитывали путем деления значения  $CC_{50}$  на значение  $EC_{50}$  (представляет собой концентрацию соединения, при воздействии которой наблюдается эффект, равный половине его максимального эффекта).

Исследование и анализ FRET 3C-протеазы коронавируса SARS-CoV-2.

Протеолитическую активность основной протеазы, 3CLpro, SARS-CoV-2 контролировали, используя анализ непрерывного резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET). Анализ SARS-CoV-2 3CLpro измеряет активность полноразмерной протеазы SARS-CoV-2 3CL относительно расщепления

синтетического флуорогенного субстратного пептида со следующей последовательностью: Dabcyl-KTSAVLQ-SGFRKME-Edans по модели консенсусного пептида (V. Grum-Tokars et al. Evaluating the 3C-like protease activity of SARS-coronavirus: recommendations for standardized assays for drug discovery. *Virus Research* 133 (2008) 63-73). Флуоресценцию расщепленного пептида Edans (возбуждение 340 нм/излучение 490 нм) измеряют, используя протокол интенсивности флуоресценции на ридере Flexstation (Molecular Devices). Флуоресцентный сигнал уменьшается в присутствии PF-835231, мощного ингибитора 3CL<sup>pro</sup> SARS-CoV-2. Реакционный буфер для анализа содержал 20 mM Tris-HCl (pH 7,3), 100 нM NaCl, 1 mM EDTA и 25 мкM пептидного субстрата. Ферментные реакции инициировали путем добавления 15 нM 3CL-протеазы SARS-CoV-2, и давали проходить на протяжении 60 минуты при 23°C. Процент ингибирования или активности рассчитывали на основе контрольных лунок, которые не содержат никакого соединения (0% ингибирования/100% активности) и контрольного соединения (100% ингибирования/0% активности). Значения IC<sub>50</sub> были сгенерированы с использованием четырех параметрических моделей сглаживания, используя программное обеспечение ABASE (IDBS). Значения K<sub>i</sub> отвечали уравнению Моррисона с параметром концентрации фермента, фиксированным на 15 нM, параметром K<sub>m</sub>, фиксированным на 14 мкM, и параметром концентрации субстрата, фиксированным на уровне 25 мкM с использованием программного обеспечения ABASE (IDBS).

Протеолитическую активность 3CL-протеазы коронавируса SARS-CoV-2 измеряют, используя анализ непрерывного резонансного переноса энергии флуоресценции. Анализ FRET 3CL<sup>pro</sup> SARS-CoV-2 измеряет катализируемое протеазой расщепление TAMRA-SITSAVLQSGFRKMK-(DABCDI)-OH до TAMRA - SITSAVLQ и SGFRKMK(DABCDI)-OH. Флуоресценцию расщепленного пептида TAMRA (возбужд. 558 нм/облуч. 581 нм) измеряли, используя планшетный ридер флуоресценции TECAN SAFIRE на протяжении 10 мин. Типичные реакционные растворы содержали 20 mM HEPES (pH 7,0), 1 mM ЕДТО, 4,0 мкM субстрат FRET, 4% ДМСО и 0,005% Tween-20. Исследования начали с добавления 25 нM 3CL<sup>pro</sup> SARS (нуклеотидная последовательность 9985-10902 штамма Urbani полной геномной последовательности коронавируса SARS (номер доступа NCBI AY278741)). Процент ингибирования определяли в двух повторениях при уровне ингибитора 0,001 mM. Процент ингибирования определяли в двух экземплярах при уровне ингибитора 0,001 mM. Данные анализировали с помощью программы нелинейного регрессионного анализа Kalidagraph с использованием уравнения:

$$FU = \text{смещение} + (\text{ограничение})(1 - e^{-(k_{obs})t}),$$

где FU - это единицы флуоресценции, смещение равно сигналу флуоресценции нерасщепленного пептидного субстрата, и ограничение равно флуоресценции полностью расщепленного пептидного субстрата. K<sub>obs</sub> представляет собой константу скорости первого порядка для данной реакции, и при отсутствии какого-либо ингибитора представляет собой использование субстрата. В реакции запуска фермента, включающей необратимый ингибитор и где рассчитанное ограничение составляет менее чем 20% от теоретического максимального ограничения, рассчитанный k<sub>obs</sub> представляет скорость инактивации 3C-протеазы коронавируса. Наклон (k<sub>obs</sub>/I) графика k<sub>obs</sub> по отношению к [I] представляет собой меру avidности ингибитора для фермента. Для очень быстрых необратимых ингибиторов k<sub>obs</sub>/I рассчитывается на основе наблюдений только одного или двух [I], а не как наклон.

Таблица 2

Биологические активности и названия по IUPAC для примеров 1-84.

Номер примера	Геометрическое среднее K <sub>i</sub> (мкM)	Количество использованных K <sub>i</sub> (мкM)	Геометрическое среднее EC <sub>50</sub> (мкM)	Количество использованных EC <sub>50</sub> (мкM)	Название по IUPAC
1	0,013	4	0,246	7	(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-((3S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-6,6-диметил-3-[N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид



2	1,08	3	7,52	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>N</i> <sup>2</sup> -(пирролидин-1-илацетил)-L-лейцинамид, трифторацетатная соль
3	0,439	2	6,74	6	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -(2,6-дихлорбензоил)-4-метил-L-лейцинамид
4	0,026	3	1,36	15	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
5	>0,351	2	>3,33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
6	0,023	2	0,279	4	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
7	0,798	1	43,1	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метилимидазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]тиазол-2-карбоксамид
8	0,917	3	5,75	2	<i>N</i> -{1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамид, DIAST-1
9	0,254	4	0,970	4	<i>N</i> -{1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -[циклогексил(метокси)ацетил]-4-метил-L-лейцинамид, DIAST-2
10	0,056	4	2,09	4	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
11	0,297	3	4,78	4	<i>N</i> <sup>2</sup> -[(4-бром-1-этил-3-метил-1 <i>H</i> -пирозол-5-ил)карбонил]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил-L-лейцинамид
12	0,539	3	6,33	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -[(3,3-дифторциклобутил)ацетил]-4-метил-L-лейцинамид

13	0,003	6	0,075	18	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
14	0,302	2	N.D,1		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-5,5,5-трифтор-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
15	0,002	1	0,360	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
16	0,018	2	>2,53	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
17	0,053	1	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3-фтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
18	0,019	2	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5,7-дифтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
19	0,208	2	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-3,5-дифтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
20	0,005	1	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-фтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
21	Н.О.	Н.О.	>3,17	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-фтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
22	0,066	1	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-фтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид

23	0,021	1	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5,7-дифтор-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
24	1,93	2	6,30	6	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>N</i> <sup>2</sup> -{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}- <i>L</i> -лейцинамид
25	Н.О.		37	2	<i>N</i> -{1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -(циклогексилкарбонил)-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид, DIAST-1
26	Н.О.		>100	1	<i>N</i> -{1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -(циклогексилкарбонил)-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид, DIAST-2
27	4,50	2	44,9	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>N</i> <sup>2</sup> -[(пропан-2-илокси)ацетил]- <i>L</i> -лейцинамид
28	1,79	2	7,26	4	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -[(циклогексилокси)ацетил]-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид
29	2,23	2	28,1	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>N</i> <sup>2</sup> -(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)- <i>L</i> -лейцинамид
30	>10,8	1	9,37	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -[(2 <i>S</i> )-2-(диметиламино)-2-фенилацетил]-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид
31	0,606	3	40,7	2	<i>N</i> <sup>2</sup> -[( <i>транс</i> -4-цианоциклогексил)карбонил]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид или <i>N</i> <sup>2</sup> -[( <i>транс</i> -4-цианоциклогексил)карбонил]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид
32	0,690	3	4,90	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -[2-(циклогексилокси)пропаноил]-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид или <i>N</i> -{(1 <i>R</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -[2-(циклогексилокси)пропаноил]-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид

33	0,068	2	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-гидрокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
34	0,074	2	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-гидрокси-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
35	0,176	3	3,56	4	<i>N</i> <sup>2</sup> -[(4-хлор-1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид
36	0,241	4	1,03	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -[(2 <i>R</i> )-2-(диметиламино)-2-фенилацетил]-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид
37	0,168	1	>3,33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
38	0,023	1	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
39	0,111	1	>3,33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,7-бис(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
40	0,131	1	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,5-бис(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
41	0,104	1	>0,333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,6-бис(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид <sup>2</sup>
42	>0,356	1	>0,333	1	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -{(2 <i>R</i> )-2-(диметиламино)-2-[3-(трифторметил)фенил]ацетил}-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид
43	>0,356	1	>0,333	1	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>N</i> <sup>2</sup> -{(2 <i>R</i> )-2-(диметиламино)-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетил}-4-метил- <i>L</i> -лейцинамид

44	0,302	2	5,88	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-6-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
45	0,227	2	6,42	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-6-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
46	0,283	1	>3,33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,7-бис(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
47	>0,359	1	>3,33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,6,7-три(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
48	>0,359	1	>3,33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-3,5,7-три(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
49	0,083	3	2,68	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-(трифторметокси)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
50	0,147	3	3,95	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-(трифторметокси)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
51	0,192	3	Н.О.		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
52	0,032	3	Н.О.		7-хлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
53	0,025	3	Н.О.		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-({(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид

54	0,049	3	Н.О.	6-хлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
55	0,104	3	Н.О.	4-хлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
56	0,151	3	Н.О.	5-хлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
57	0,052	3	Н.О.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-7-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
58	0,091	3	Н.О.	4,6-дихлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
59	0,152	3	Н.О.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
60	0,261	3	Н.О.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
61	0,034	3	Н.О.	7-хлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
62	0,029	3	Н.О.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-7-метил-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
63	0,122	3	Н.О.	6-хлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
64	0,038	3	Н.О.	4-хлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид

65	0,117	3	Н.О.		5-хлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
66	0,073	3	Н.О.		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-7-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
67	0,041	3	Н.О.		4,6-дихлор- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
68	0,092	3	Н.О.		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид
69	0,083	1	>2,67	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-3-метил-5-(трифторметил)имидазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]тиазол-2-карбоксамид
70	6,95	2	4,09	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>N</i> <sup>2</sup> -{[5-метил-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}- <i>L</i> -лейцинамид
71	0,254	3	4,99	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-метил- <i>N</i> <sup>2</sup> -{[4-метил-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]карбонил}- <i>L</i> -лейцинамид
72	0,173	3	1,35	2	<i>N</i> <sup>2</sup> -[(4-бром-1-этил-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>L</i> -лейцинамид
73	0,226	3	2,03	2	<i>N</i> <sup>2</sup> -[(4-хлор-1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}- <i>L</i> -лейцинамид
74	>0,356	1	>3,33	1	3-ацетил- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксамид

75	0,017	2	0,551	4	Диастереомер 1: (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4- <i>трет</i> -бутил- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1- <i>N</i> -[(трифторметил)сульфонил]- <i>L</i> -валил} пиперидин-2-карбоксамид или (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4- <i>трет</i> -бутил- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1- <i>N</i> -[(трифторметил)сульфонил]- <i>L</i> -валил} пиперидин-2-карбоксамид
76	>8,16	2	>100	1	Диастереомер 2: (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4- <i>трет</i> -бутил- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1- <i>N</i> -[(трифторметил)сульфонил]- <i>L</i> -валил} пиперидин-2-карбоксамид или (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4- <i>трет</i> -бутил- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1- <i>N</i> -[(трифторметил)сульфонил]- <i>L</i> -валил} пиперидин-2-карбоксамид
77	0,004	2	0,085	4	3-метил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил-(4 <i>R</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)- <i>L</i> -пролинамид
78	0,005	3	2,74	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил- <i>N</i> -(метилкарбамоил)- <i>L</i> -валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
79	0,001	4	0,080	4	метил {(2 <i>S</i> )-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2-((1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил)карбамоил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил} карбамат
80	0,037	2	0,158	3	<i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил-(4 <i>R</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)- <i>L</i> -пролинамид
81	0,003	2	0,690	3	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>R</i> )-5-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
82	0,139	1	Н.О.	Н.О.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6-(гидроксиметил)-6-метил-3-[3-метил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид



83	0,092	1	Н.О.	Н.О.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6-(гидроксиметил)-6-метил-3-[3-метил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
84	0,003	1	Н.О.	Н.О.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-(гидроксиметил)- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
85	0,004	1	0,334	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>R</i> )-2,5-диоксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
86	0,018	2	0,237	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[5,5,5-трифтор-2-(2,2,2-трифторацетамидо)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
87	0,021	2	0,230	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[(2 <i>S</i> )-2-циклогексил-2-[[[(трифторметил)сульфонил]амино]ацетил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
88	0,006	2	0,050	4	Первый элюированный диастереомер: (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-циклобутил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид или (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-циклобутил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>D</i> -аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид

89	0,007	3	0,040	4	Второй элюированный диастереомер: (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-циклобутил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид или (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[3-циклобутил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>D</i> -аланил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
90	0,015	2	0,571	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-(пиридин-2-ил)- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
91	0,007	2	0,011	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3- <i>N</i> -[(4-фторфенокси)ацетил]-3-метил- <i>L</i> -валил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
92	0,004	2	0,019	4	3-метил- <i>N</i> -[(4-метилфенил)ацетил]- <i>L</i> -валил-(4 <i>R</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)- <i>L</i> -пролинамид
93	0,014	2	0,882	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-(1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -аланил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
94	0,011	2	0,379	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-3-[(2 <i>S</i> )-4,4-дифтор-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
95	0,003	2	0,098	4	<i>N</i> -(метоксикарбонил)-3-метил- <i>L</i> -валил-(4 <i>R</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-4-(трифторметил)- <i>L</i> -пролинамид
96	0,844	1	9,190	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>R</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил- <i>N</i> -(трифторацетил)- <i>L</i> -валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид
97	0,011	5	0,082	16	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетамидо)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из <b>C86 (DIAS-2)</b>
98	0,188	1	1,738	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-1-циано-2-[(3 <i>S</i> )-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[2-(2,2,2-трифторацетамидо)-3-(трифторметил)пентаноил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, из <b>C85 (DIAS-1)</b>

1. Не определялась.

2. Региохимия примера 41 точно не определялась; другие возможные структуры для данного при-

мера представляют собой N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-5, 6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид и N-[(2S)-1-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)амино]-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил]-4-метокси-6,7-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид.

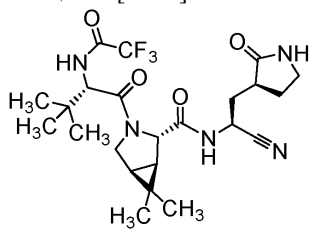
Прогнозируемые фармакокинетические параметры (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (соединения из примера 13) у людей.

Основываясь на физиологически основном фармакокинетическом (РВРК) моделировании данных *in vitro*, включающих  $CL_{int}$  из микросом печенки человека и  $CL_{желч}$  из гепатоцитов человека в условиях сэн-двич-культивирования, прогнозируемые  $CL$  и  $V_{ss}$  в плазме человека (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид составляют 5,9 мл/мин/кг и 0,97 л/кг, соответственно, обеспечивая эффективный период полувыведения,  $t_{1/2}$ , 1,9 часов. Целевой  $C_{эфф}$  0,16 мкМ (концентрация несвязанной плазмы) определялся на основе данных противовирусного ингибирования, которое получали в исследованиях *in vitro* (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид с или клетками VeroE6 в присутствии ингибитора Р-гр (значения  $EC_{90}$  0,156 мкМ) или в анализе клеток дифференцированного нормального эпителия бронхов человека (dNHBE) (значения  $EC_{90}$  0,149 мкМ). Доза 380 мг (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, который вводится перорально трижды в день (ТІД), как планируется, охватывает эффективную несвязанную концентрацию 0,16 мкМ при  $C_{min}$ .

Все патенты и публикации, описанные в данном документе выше, в полном объеме включены в данный документ в виде ссылки. Несмотря на то, что изобретение было описано с точки зрения разных предпочтительных вариантов осуществления и конкретных примеров, изобретение следует понимать как такое, что не ограничивается изложенным выше детальным описанием, но как определяется формулой, которая прилагается, и их эквивалентами.

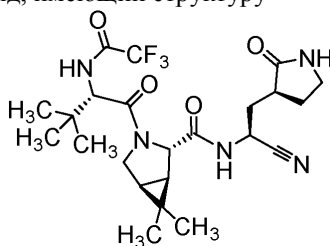
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, имеющий структуру



или его сольват.

2. Соединение по п.1, представляющее собой (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, имеющий структуру



3. Соединение по п.1, представляющее собой кристаллический (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

4. Соединение по п.3, представляющее собой (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, кристаллическую форму 1, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при 7,6, 9,8, 11,4, 11,9, 12,7, 15,7, 15,8, 17,3, 17,8, 18,3, 18,9, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,7, 22,2, 22,5, 23,1, 23,6, 24,7, 25,3, 27,0, 27,2, 27,9, 28,1, 29,5, 32,6, 35,7 и 37,0 градусах два тета, где отклонение каждого пика составляет  $\pm 0,2$  градусов два тета.

5. Соединение по п.3, которое характеризуется пиком твердотельного  $^{19}F$  ЯМР с химическим сдвигом при  $-73,3 \pm 0,1$  м.д. и пиками твердотельного  $^{13}C$  ЯМР с химическими сдвигами при  $31,0 \pm 0,1$  м.д.,

27,9 ± 0,1 м.д. и 178,9 ± 0,2 м.д.

6. Соединение по п.3, представляющее собой (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, кристаллическую форму 4, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при 7,6, 9,8, 10,8, 11,2, 11,4, 11,7, 12,0, 12,3, 12,7, 13,7, 14,9, 15,1, 15,9, 17,5, 18,0, 18,2, 18,5, 18,8, 20,0, 20,4, 20,7, 21,1, 21,6, 21,8, 22,3, 23,1, 23,4, 24,2, 24,9, 25,2, 26,1, 27,0, 27,2, 28,1, 28,9, 29,4, 29,5, 29,8, 30,0, 30,6, 30,8, 31,3, 31,8, 32,5, 32,8, 33,2, 33,4, 35,5, 35,6, 36,0, 36,4, 37,1, 38,7, 39,4, 39,5 и 39,8 градусах два тета, где отклонение каждого пика составляет ± 0,2 градусов два тета.

7. Соединение по п.3, которое характеризуется одним или несколькими пиками, выбранными из группы, состоящей из пика твердотельного <sup>19</sup>F ЯМР с химическим сдвигом при -73,6 ± 0,1 м.д. и пиков твердотельного <sup>13</sup>C ЯМР при 26,9 ± 0,1 м.д., 21,6 ± 0,1 м.д. и 41,5 ± 0,1 м.д.

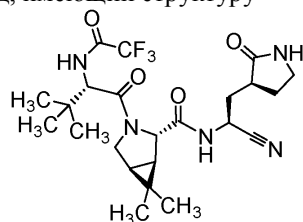
8. Соединение по п.1, представляющее собой аморфный (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

9. Соединение по п.1, представляющее собой (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, в виде сольвата с метил-трет-бутиловым эфиром.

10. Соединение по п.9, где соединение является кристаллическим.

11. Соединение по п.10, представляющее собой (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, в виде сольвата с метил-трет-бутиловым эфиром, кристаллическую форму 2, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при 7,1, 10,5, 11,3, 11,8, 12,5, 12,9, 14,2, 15,7, 16,0, 16,8, 17,0, 18,5, 18,8, 19,1, 19,9, 20,2, 20,8, 21,1, 21,4, 21,7, 22,2, 23,1, 23,4, 23,7, 25,3, 27,3, 27,9, 28,3, 28,5, 29,1, 29,4, 30,2, 30,8, 32,0, 33,3, 33,8, 35,4, 36,4 и 36,1 градусах два тета, где отклонение каждого пика составляет ± 0,2 градусов два тета.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, имеющий структуру



или его сольват и фармацевтически приемлемый носитель.

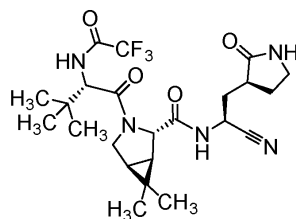
13. Фармацевтическая композиция по п.12, в которой соединение представляет собой кристаллический (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой соединение представляет собой (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, кристаллическую форму 1, которая характеризуется пиком твердотельного <sup>19</sup>F ЯМР с химическим сдвигом при -73,3 ± 0,1 м.д. и пиками твердотельного <sup>13</sup>C ЯМР с химическими сдвигами при 31,0 ± 0,1 м.д., 27,9 ± 0,1 м.д. и 178,9 ± 0,2 м.д.

15. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой соединение представляет собой (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, кристаллическую форму 4, которая характеризуется одним или несколькими пиками, выбранными из группы, состоящей из пика твердотельного <sup>19</sup>F ЯМР с химическим сдвигом при -73,6 ± 0,1 м.д. и пиками твердотельного <sup>13</sup>C ЯМР при 26,9 ± 0,1 м.д., 21,6 ± 0,1 м.д. и 41,5 ± 0,1 м.д.

16. Фармацевтическая композиция по п.12, в которой соединение представляет собой аморфный (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

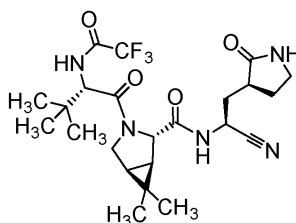
17. Фармацевтическая композиция по п.12, в которой соединение представляет собой (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, имеющий структуру



18. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой соединение представляет собой (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, кристаллическую форму 1, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при 7,6, 9,8, 11,4, 11,9, 12,7, 15,7, 15,8, 17,3, 17,8, 18,3, 18,9, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,7, 22,2, 22,5, 23,1, 23,6, 24,7, 25,3, 27,0, 27,2, 27,9, 28,1, 29,5, 32,6, 35,7 и 37,0 градусах два тета, где отклонение каждого пика составляет  $\pm 0,2$  градусов два тета.

19. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой соединение представляет собой (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, кристаллическую форму 4, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики при 7,6, 9,8, 10,8, 11,2, 11,4, 11,7, 12,0, 12,3, 12,7, 13,7, 14,9, 15,1, 15,9, 17,5, 18,0, 18,2, 18,5, 18,8, 20,0, 20,4, 20,7, 21,1, 21,6, 21,8, 22,3, 23,1, 23,4, 24,2, 24,9, 25,2, 26,1, 27,0, 27,2, 28,1, 28,9, 29,4, 29,5, 29,8, 30,0, 30,6, 30,8, 31,3, 31,8, 32,5, 32,8, 33,2, 33,4, 35,5, 35,6, 36,0, 36,4, 37,1, 38,7, 39,4, 39,5 и 39,8 градусах два тета, где отклонение каждого пика составляет  $\pm 0,2$  градусов два тета.

20. Способ лечения коронавирусной инфекции у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, имеющего структуру



или его сольвата, пациенту.

21. Способ по п.20, в котором коронавирусная инфекция представляет собой COVID-19.

22. Способ по п.20, в котором соединение представляет собой кристаллический (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

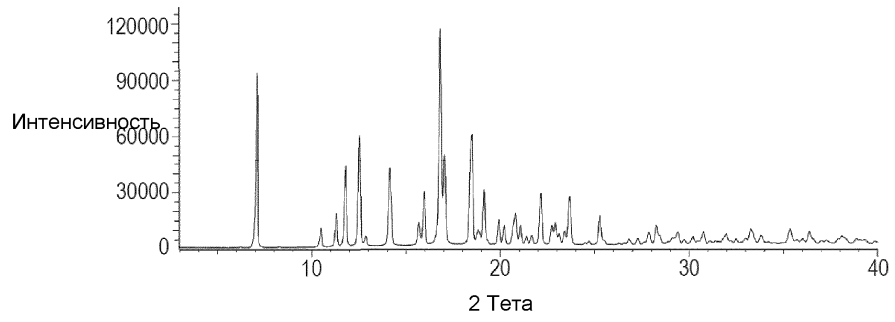
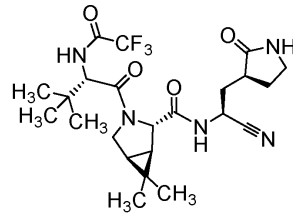
23. Способ по п.22, в котором соединение представляет собой (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, кристаллическую форму 1, которая характеризуется пиком твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР с химическим сдвигом при  $-73,3 \pm 0,1$  м.д. и пиками твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР с химическими сдвигами при  $31,0 \pm 0,1$  м.д.,  $27,9 \pm 0,1$  м.д. и  $178,9 \pm 0,2$  м.д.

24. Способ по п.22, в котором соединение представляет собой (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, кристаллическую форму 4, которая характеризуется одним или несколькими пиками, выбранными из группы, состоящей из пика твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР с химическим сдвигом при  $-73,6 \pm 0,1$  м.д. и пиками твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР при  $26,9 \pm 0,1$  м.д.,  $21,6 \pm 0,1$  м.д. и  $41,5 \pm 0,1$  м.д.

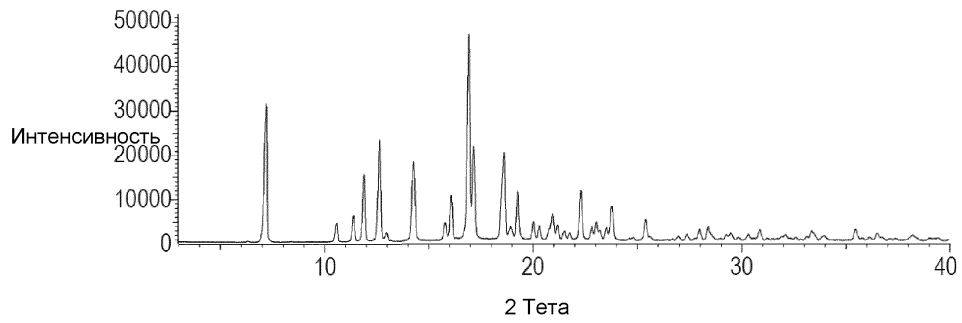
25. Способ по п.20, в котором соединение представляет собой аморфный (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид.

26. Способ по п.20, в котором соединение представляет собой (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил)-6,6-диметил-3-[3-метил-N-(трифторацетил)-L-валил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, имеющий структуру

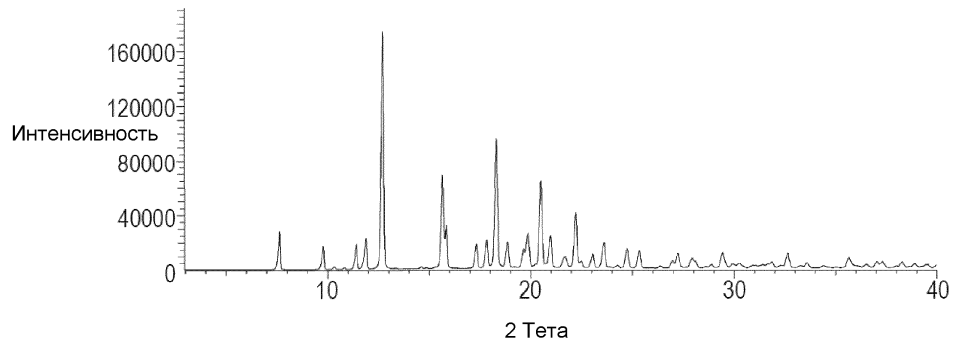
046321



Фиг. 1

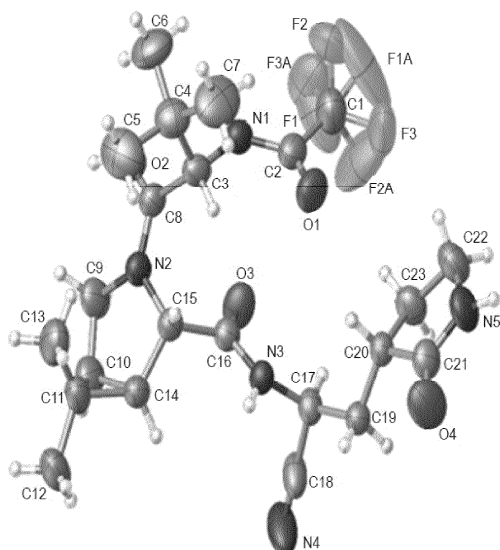


Фиг. 2

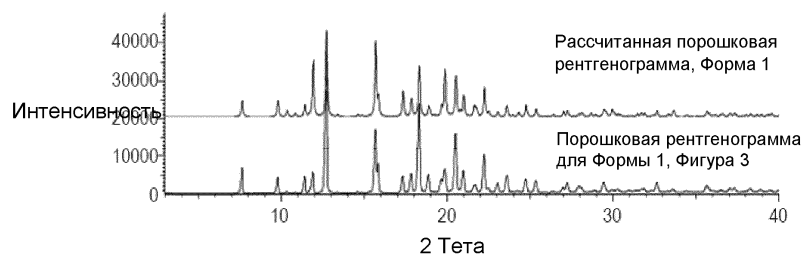


Фиг. 3

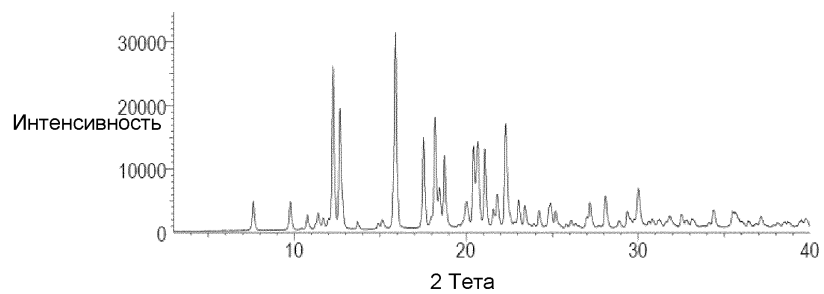
046321



Фиг. 4

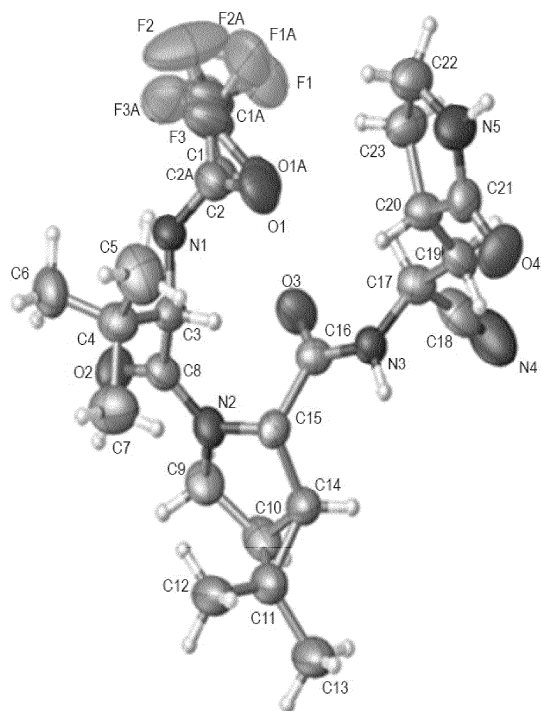


Фиг. 5

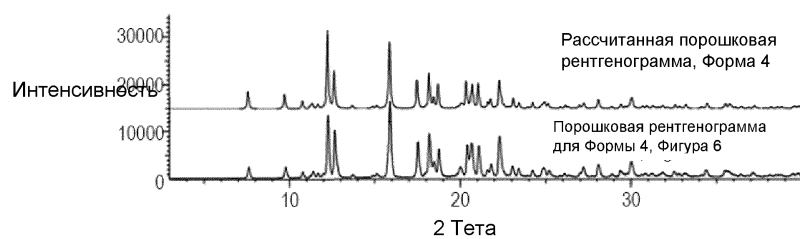


Фиг. 6

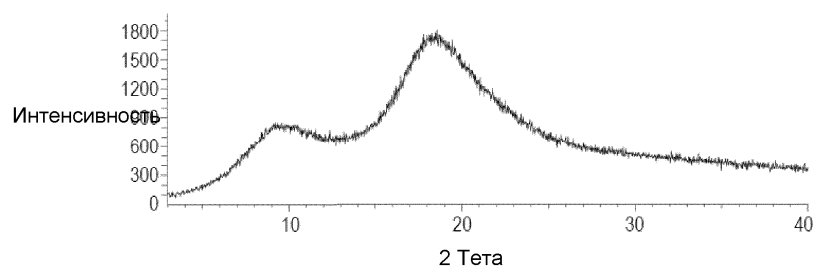
046321



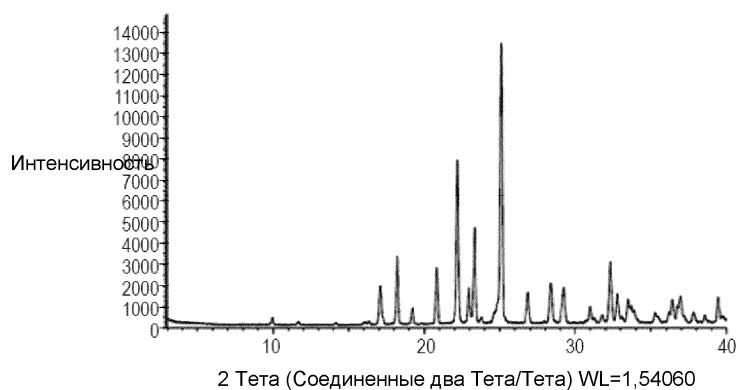
Фиг. 7



Фиг. 8



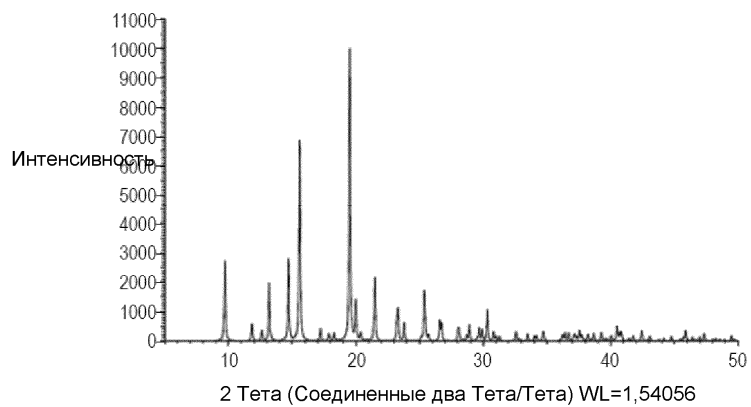
Фиг. 9



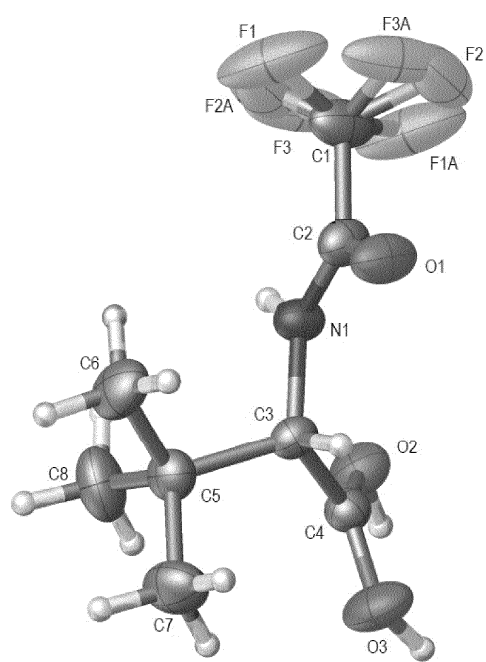
Фиг. 10



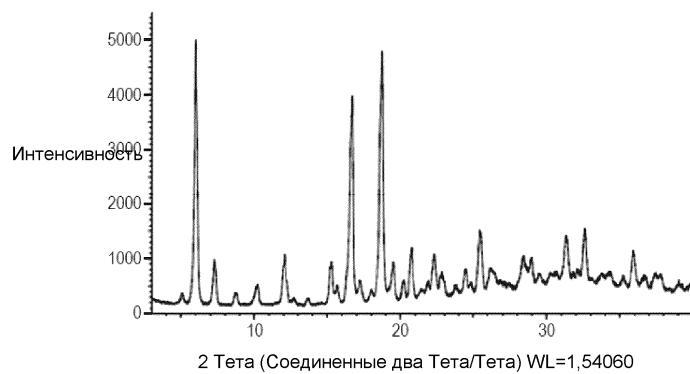
046321



Фиг. 11

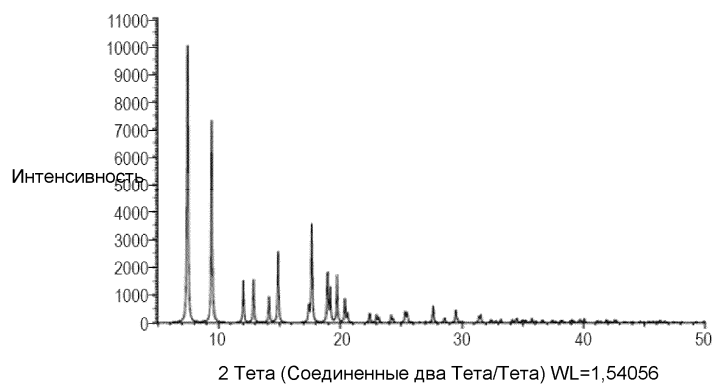


Фиг. 12

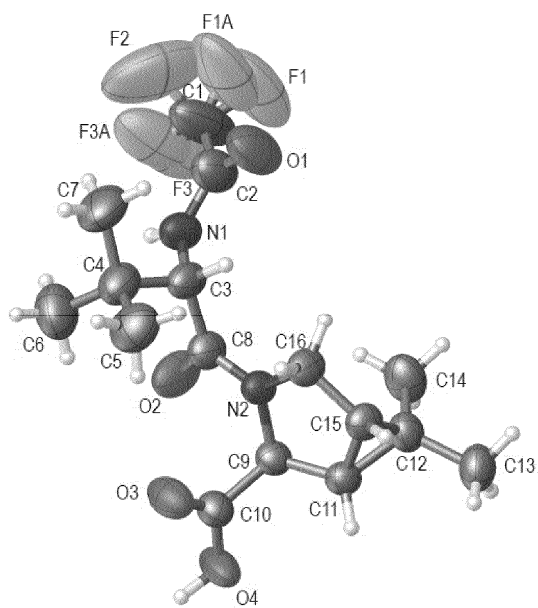


Фиг. 13

046321



Фиг. 14



Фиг. 15