



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 44694

(13) C2

(51) 6 C07D413/12, 215/48,

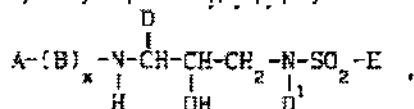
C07C311/18, 311/41,

A61K31/16, 38/55

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СУЛЬФОНАМІДНІ ІНГІБІТОРИ НІВ-АСПАРТИЛ ПРОТЕАЗИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ,  
СПОСІБ ЛІКУВАННЯ, СПОСІБ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ІНГІБІТОРА

1

- (21) 95048318  
 (22) 07 09 1993  
 (24) 15 03 2002  
 (86) PCT/US93/08458, 07 09 1993  
 (31) 07/941982  
 (32) 08 09 1992  
 (33) US  
 (46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.  
 (72) Танг Роджер Д., US, Мерко Марк А., US,  
 Бісетті Говінда Рао, US  
 (73) ВЕРТЕКС ФАРМАС'ЮТИКАЛС  
 ІНКОРПОРЕЙТІД, US  
 (56) WO № 9208701, 29 05 1992  
 (57) 1 Сульфонамиди формули I



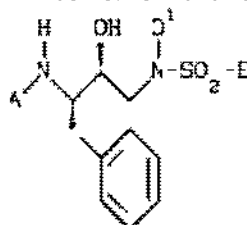
где А выбран из группы, включающей Н, Het, -R<sup>1</sup>-Het, -R<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, который может быть необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, Het, -O-Het, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>2</sup>) (R<sup>2</sup>) и -CO-N(R<sup>2</sup>) (R<sup>2</sup>), и -R<sup>1</sup>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, который может быть необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гидрокси и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, каждый R<sup>1</sup>, независимо, выбран из группы, состоящей из -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O-C(O)-, -NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>-C(O)- и -NR<sup>2</sup>-C(O)-C(O)-, каждый Het независимо, выбран из группы, включающей C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, 5-7 членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из N, N(R<sup>2</sup>), O и S, где указанный гетероцикл может быть необязательно конденсирован с бензольным кольцом и где любой член из указанных Het может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей оксо, -OR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>) (R<sup>2</sup>), -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>) (R<sup>2</sup>), -N(R<sup>2</sup>)-C(O)-R<sup>2</sup>, -C(O)-R<sup>2</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>Ar, метилendioкси, галоген, -CF<sub>3</sub> и -NO<sub>2</sub>, каждый R<sup>2</sup>, независимо, выбран из группы, состоящей из Н и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного Ar,

2

В, если присутствует, представляет - N(R<sup>2</sup>)-C(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), C(O)-, x=0 или 1, каждый R<sup>3</sup>, независимо, выбран из группы, включающей Н, Het, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, где любой член из указанных R<sup>3</sup>, за исключением Н, может быть, необязательно, замещен одним или несколькими -C(O)-NH-R<sup>2</sup>, D и D', независимо, выбраны из группы, включающей Ar, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, который может быть необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, -OR<sup>2</sup> и Ar, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенил и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, каждый Ar, независимо, выбран из группы, включающей фенил, 3-6 членное карбоциклическое кольцо и 5-6 членное гетероциклическое кольцо, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N, S и N(R<sup>2</sup>), где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным и необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из группы, содержащей -OR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>, и -N(R<sup>2</sup>) (R<sup>2</sup>).

Е выбран из группы, включающей Het, Het-Het, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, который может быть, необязательно, замещен одной или несколькими группами, выбранными из R<sup>4</sup> и Het, и каждый R<sup>4</sup>, независимо, выбран из группы, включающей -OR<sup>2</sup>, -C(O)-NHR<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NHR<sup>2</sup>, галоген, -NR<sup>2</sup>-C(O)-R<sup>2</sup> и -CN

2 Соединение по п 1, где указанное соединение имеет структурную формулу XXII



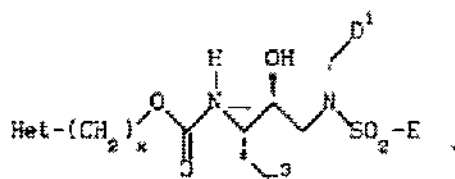
где А, D' и Е имеют указанные в п 1 значения

3 Соединение по п 1, где указанное соединение имеет структурную формулу XXIII

(13) C2

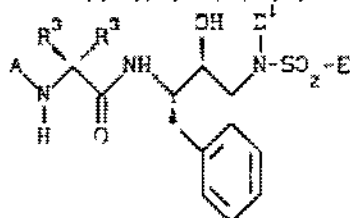
(11) 44694

(19) UA



где  $x$ , Het,  $R^3$ ,  $D^1$  и  $E$  имеют указанные в п. 1 значения

4 Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет структурную формулу XXXI



где  $A$ ,  $R^3$ ,  $D^1$  и  $E$  имеют указанные в п. 1 значения

5 Соединение формулы I, где  $A$  выбран из группы, включающей H,  $R^1$ -Het,  $R^1$ - $C_1$ - $C_6$ алкил, который может быть необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гидрокси,  $C_1$ - $C_4$ алкокси, и  $R^1$ - $C_2$ - $C_6$ алкенила, который может быть, необязательно, замещен одной или несколькими группами, выбранными из гидрокси,  $C_1$ - $C_4$  алкокси, Het и -O-Het,

каждый  $R^1$ , независимо, выбран из группы, включающей -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O-C(O)- и -NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-,

каждый Het, независимо, выбран из группы, включающей  $C_6$ - $C_{10}$ арил и 5-7 членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и S, который может быть необязательно конденсирован с бензольным кольцом, где любой член из указанных Het может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей оксо, -OR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> и -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

каждый  $R^2$ , независимо, выбран из группы, состоящей из H и  $C_1$ - $C_3$  алкила,

$B$ , если присутствует, представляет -NH-CH(R<sup>3</sup>)-C(O)-,

$x=0$  или 1,

$R^3$  выбран из группы, включающей Het,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, где любой член указанного  $R^3$  может быть необязательно замещен одним или несколькими -C(O)-NH-R<sup>2</sup>,  $D$  и  $D'$ , независимо, выбраны из группы, включающей Ar,  $C_1$ - $C_4$ алкил, который может быть необязательно замещен  $C_3$ - $C_6$  циклоалкилом или Ar,  $C_2$ - $C_4$ алкенил и  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,

Ar выбран из группы, включающей фенил, 3-6 членное карбоциклическое кольцо и 5-6 членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным и, необязательно, замещено одной или несколькими группами, выбранными из OR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup> и -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

$E$  выбран из группы, включающей Het, -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sup>4</sup> или Het, каждый  $R^4$ , независимо, выбран из группы, вклю-

чающей -OR<sup>2</sup>, -C(O)-NHR<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NHR<sup>2</sup>, галоген и CN,

каждый  $R^5$ , независимо, выбран из группы, состоящей из H и R<sup>3</sup>

6 Соединение по п. 2, где  $A$  представляет R<sup>1</sup>-Het и  $D'$  выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил и который может быть необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, -OR<sup>2</sup> и Ar, и  $C_3$  алкенил

7 Соединение по п. 3, где  $R$  выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_5$ - $C_6$  циклоалкил, где любой член указанного  $R^3$  может быть, необязательно, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей -C(O)-NH-R<sup>2</sup>,

$D'$  выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил, который может быть, необязательно, замещен одной или несколькими группами, выбранными из  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила, -OR<sup>2</sup> и Ar, и  $C_3$ алкенил

8 Соединение по п. 4, где  $A$  представляет R<sup>1</sup>-Het, каждый  $R^3$  представляет, независимо,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей -C(O)-NH-R и  $D'$  представляет  $C_1$ - $C_4$ алкил, который может быть, необязательно, замещен группой, выбранной из  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, -OR<sup>2</sup> и Ar, и  $E$  выбран из группы, состоящей из Het, Het-Het и -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

9 Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

(S)-N-1-(3-((3-ацетиламино-4-фторбензолсульфонил)-бензиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил-2-((хинолин-2-карбонил)-амино) сукцинамид и (S)-N-1-(3-((4-ацетиламино-3-фторбензолсульфонил)-бензиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 2),

(S)-N-1-(3-((5-ацетиламино-3-метилтиазол-2-сульфонил)бензиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)сукцинамид (соединение 5),

(S)-N-1-(1-бензил-3-(бензил-(5-изоксазол-3-илтиофен-2-сульфонил)-амино)-(1S, 2 син)-2-гидроксипропил-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 6),

(S)-N-1-(3-((бензо(1,2,5)оксадиазол-4-сульфонил)бензиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 9),

N-1-(1-(S)-бензил-3-(бензил-(3-сульфамойл бензолсульфонил)-амино-2-(син)-гидроксипропил-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 10),

(S)-N-1-(1-(S)-бензил-2-(син-гидроксил-3-(изобутил-(5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)амино)пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино) сукцинамид (соединение 12),

(S)-N-1-(3-((4-бензолсульфонилтиофен-2-сульфонил) изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 13),

(S)-N-1-(1-(S)-бензил-3-((4-фторбензолсульфонил)-изобутиламино)-2-(син)-гидроксипропил-2-((хинолин-2-карбонил)амино)-сукцинамид (соединение 14),

(S)-N-1-(3-((4-ацетиламино-3-фторбензолсульфонил)-изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)сукцинамид (соединение 15),  
(S)-N-1-(3-((3-ацетиламино-4-фторбензолсульфонил)-изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)сукцинамид (соединение 16),  
(S)-N-1-(1-(S)-бензил-3-((4-ацетиламинобензолсульфонил)изобутиламино)-2-(син)-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 17),  
(S)-N-1-(3-((5-ацетиламино-3-метилтиазол-2-сульфонил)изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)сукцинамид (соединение 18),  
(5)-M-1-(3-((3-ацетиламинобензолсульфонил)изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 19),  
(S)-N-1-(3-((бензо(1,2,5)оксадиазол-4-сульфонил)-изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 20),  
N-1-((1S, 2 син)-1-бензил-2-гидрокси-3-(1-изобутил-3,3-диметилсульфамид)пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 21),  
N-1-(3-((4-ацетиламинобензолсульфонил)изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-(пиридин-2-илметоксикарбониламино)-3-5-метилбутирамид (соединение 22),  
N-1-(3-((4-ацетиламинобензолсульфонил)изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-(пиридин-4-илметоксикарбониламино)-3-S-метилбутирамид (соединение 23),  
N-1-(3-((4-фторбензолсульфонил)изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-(пиридин-2-илметоксикарбониламино)-3-5-метилбутирамид (соединение 26),  
4-фтор-N-((2 син, 3S)-2-гидроксид-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 35),  
3,4-дихлор-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 37),  
N-((4-2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-илметоксикарбониламино)бутил)изобутилсульфамид(фенил)-ацетамид (соединение 44),  
(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-(2 син, 3S)-2-гидроксид-4-фенилбутил)изобутиламид, 4-диметилтиазол-5-сульфонокислоты (соединение 46),  
N-((4-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутилсульфамид(фенил) ацетамид (соединение 48),  
4-фтор-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(P)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид(соединение 52),  
((2 син, 3S)-2-гидроксид-4-фенил-3-(пиридин-3-илметоксикарбониламино)-

но)бутил)изобутиламидбензо(1,2,5) оксадназол-5-сульфоновой кислоты (соединение 82), N-(4-(((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((R)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутилсульфамойл)фенил) ацетамид и N-(4-(((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутилсульфамойл)фенил) ацетамид (соединение 86), N-(2-фтор-5-(((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((5)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутилсульфамойл)фенил)ацетамид (соединение 88), N-(3-(((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутилсульфамойл)-фенилацетамид (соединение 91), 4-фтор-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((R)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид(соединение 93), N-(4-(((син)-2-гидрокси-(S)-4-фенил-3-(тетрагидрофуран)-(R)-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутилсульфамойл)фенил)ацетамид (соединение 94), 4-фтор-N-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((тетрагидрофуран-(R)-3-илметоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид и 4-фтор-N-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((тетрагидрофуран) - (S)-3-илметоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединения 97), 4-фтор-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-ил-метоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 98), 4-хлор-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутилбензолсульфонамид (соединение 99), N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((5)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутил-4-метоксикарбонилсульфонамид (соединение 100), 4-фтор-N-(2-(син)-гидрокси-3-((2-оксазолидон-(S)-4-ил)метоксикарбониламино)-4-(S)-фенилбутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 109), 1-амид-3-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(3-(S)-тетрагидрофуран-S-илоксикарбониламино)бутил)изобутиламид бензол-1,3-дисульфоновой кислоты (соединение 112), (2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((5)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил) - изобутиламид фуран-3-сульфоновой кислоты (соединение 113), N-((3-аллилоксикарбониламино)-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенилбутил)-N-циклопентилметил-4-фторбензолсульфонамид (соединение 114), N-циклопентилметил-N-((3-этоксикарбонил амина)-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенилбутил) -4-фторбензолсульфонамид (соединение 115), 4-хлор-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((3)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)бензолсульфонамид (соединение 116),

4-хлор-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-илметоксикарбонил)бутил)бензолсульфонамид (соединение 118),  
 N-(4-(циклопентилметил)-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-сульфамоил)-фенил)ацетамид (соединение 125),  
 3-хлор-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 138),  
 4-хлор-N-циклопентилметил-N-(2-(син)-гидрокси-3-((2-оксазолон-4-(S)-илметил) оксикарбониламино)-4-фенилбутил)-бензолсульфонамид (соединение 139),  
 N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 140),  
 N-((3-аллилоксикарбониламино)-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенилбутил)-N-циклопентилметил-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 141),  
 N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(3-пиридин-3-илметоксикарбониламино)бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 142),  
 трифторуксусная соль ((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутиламида пиридин-3-сульфоновой кислоты (соединение 144),  
 ((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутиламид 5-изоксазол-3-илтиофен-2-сульфоновой кислоты (соединение 145),  
 N-(4-((3-аллилоксикарбониламино)-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенилбутил)-циклопентил метилсульфамоил)фенил) ацетамид (соединение 146),  
 N-(4-(циклопентилметил)-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-илметоксикарбониламино)бутил)сульфамоил)-фенил)ацетамид (соединение 147),  
 N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)бензолсульфонамид (соединение 148),  
 циклопентилметил-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)амидпиридин-3-сульфоновой кислоты (соединение 149),  
 ((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутиламидпиперидин-1-сульфоновой кислоты (соединение 150),  
 N-(4-((2-(син)-гидрокси-3-метоксиметилаллилоксикарбониламино)-4-(S)-фенилбутил)изобутилсульфамоил)фенил)-ацетамид (соединение 155),  
 ((аллилоксикарбониламино)-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-бутил)-циклопентилметиламид 1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-6-сульфоновой кислоты (соединение 156),  
 циклопентилметил-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-

илоксикарбониламино)бутил)амид 1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-6-сульфоновой кислоты (соединение 157),  
 N-циклогексилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 158),  
 N-циклогексилметил-4-фтор-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)бензолсульфонамид (соединение 159),  
 N-(4-(циклогексилметил)-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)сульфамоилфенил)ацетамид (соединение 160),  
 N-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-4-илметилоксикарбониламино)бутил)-N-изобутил-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 163),  
 N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((син)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутил-4-метилбензолсульфонамид (соединение 165),  
 N-циклопентилметил-4-гидрокси-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-илметоксикарбониламино)бутил)-бензолсульфонамид (соединение 166),  
 N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((3)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутил-4-нитробензолсульфонамид (соединение 167),  
 4-амино-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 168),  
 N-циклопентилметил-4-гидрокси-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-бензолеульфонамид (соединение 169),  
 N-циклопентилметил-N-((2 син, 3 S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-4-нитробензолсульфонамид (соединение 170),  
 4-амино-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-4-бензолсульфонамид (соединение 171),  
 2,4-диамино-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-бензолеульфонамид (соединение 173),  
 4-гидрокси-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((3)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 175),  
 4-фтор-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)бензолсульфонамид (соединение 182),  
 3,4-дихлор-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-бензолеульфонамид (соединение 183),  
 бензилоксикарбонил-(L)-изолейцин-N-(5-((3-амино)-(2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенилбутил)изобутилсульфамоил)-2-фторфенил)-ацетамид (соединение 187) и N-((2 син, 3S)-4-

циклогексил-2-гидрокси-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-циклопентилметил-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 195)

10 Соединение по п. 9, где указанное соединение выбрано из группы, включающей (S)-N-1-(1-(S)-бензил-2-(син)-гидроксил-3-(изобутил-5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)амино)пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 12), (S)-N-1-(1-(S)-бензил-3-((4-фторбензолсульфонил)-изобутиламино)-2-(син)-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 14), (S)-N-1-(3-((4-ацетиламино-3-фторбензолсульфонил)-изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 15), (S)-N-1-(3-((бензо(1,2,5)оксадиазол-4-сульфонил)-изобутиламино)-(1S, 2 син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 20), N-1-((1S, 2 син)-1-бензил-2-гидрокси-3-(1-изобутил-3,3-диметилсульфамид)пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)амино)сукцинамид (соединение 21), N-4-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((5)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)изобутилсульфамид(фенил)ацетамид (соединение 48), N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-м-изобутил-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 100), 4-хлор-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)бензолсульфонамид (соединение 116), N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 140), N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(3-пиридин-3-илметоксикарбониламино)бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 142), N-циклопентилметил-N-((син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)бензолсульфонамид (соединение 148), N-циклогексилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 158), N-4-(циклогексилметил)-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((3)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-сульфамид(фенил)ацетамид (соединение 160), N-циклопентилметил-4-гидрокси-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-илметоксикарбониламино)-бутил)бензолсульфонамид (соединение 166), 4-амино-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((5)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 169), 4-амино-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-

гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)бензолеульфонамид (соединение 171),

2,4-диамино-N-циклопентилметил-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((5)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-бензолеульфонамид (соединение 173),

4-гидрокси-N-((2 син, 3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((5)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид(соединение 175) и N-((2 син, 3S)-4-циклогексил-2-гидрокси-3-((5)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)бутил)-N-циклопентилметил-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 195)

11 Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет молекулярную массу менее или равную 700 г/моль

12 Соединение по п. 11, где указанное соединение имеет молекулярную массу менее или равную 600 г/моль

13 Способ идентификации, конструирования или предсказания ингибитора ВИЧ протеазы, включающий стадии а) выбора соединения-кандидата определенной химической структуры, содержащего первый и второй акцепторные фрагменты водородной связи, по крайней мере один из которых более сильно поляризуется, нежели карбонил, причем указанные фрагменты одинаковы или различны, третий образующий водородную связь фрагмент, который может быть либо донором, либо акцептором водородной связи, и по крайней мере два существенно гидрофобных фрагмента,

б) определение низкоэнергетической конформации для связывания указанного соединения с активным сайтом ВИЧ аспартилпротеазы, в) оценки способности указанного первого и второго акцепторных фрагментов, образующих водородные связи, образовывать водородные связи со щитковыми молекулами воды указанной ВИЧ аспартилпротеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации, d) оценки способности указанных существенно гидрофобных фрагментов к ассоциации с P<sub>1</sub> и P<sub>1'</sub>, связывающими карманами указанной ВИЧ аспартил-протеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации, e) оценки способности указанного третьего фрагмента, образующего водородную связь, к образованию водородных связей с Asp 25 и Asp 25' указанной ВИЧ аспартил-протеазы, если указанное соединение с ней связано в указанной конформации, f) оценки перекрывания объема, занятого указанным соединением, если указанное соединение связано с указанной ВИЧ аспартил-протеазой в указанной конформации, и объема, занятого нативным субстратом ВИЧ аспартил-протеазы или ее негидролизуемым изомером, если указанный полипептид связан с указанной ВИЧ аспартил-протеазой, g)

оценки энергии деформации связывания указанного соединения с указанной ВИЧ аспартил-протеазой, h) оценки вклада энтальпии суммы всех электростатических взаимодействий указан-

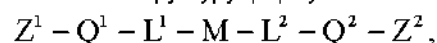
ного соединения и указанной ВИЧ аспартил-протеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации и i) принятия или отклонения указанного соединения - кандидата в качестве ингибитора ВИЧ протеазы на основании определений и оценок, осуществленных на стадиях (b)-(h)

14 Соединение, обладающее свойствами ингибитора ВИЧ протеазы и имеющее следующие структурные и физико-химические характеристики 1) первый и второй акцепторные фрагменты водородной связи, по крайней мере один из которых более сильно поляризуется, нежели карбонил, причем указанные фрагменты одинаковы или различны и способны образовывать водородные связи с атомами водорода "щитковых" молекул воды аспартил-протеазы, если соединение с ней связано, 2) существенно гидрофобные фрагменты, которые ассоциируются с P<sub>1</sub> и P<sub>1</sub>', связывающими карманами указанной ВИЧ аспартил-протеазы, если соединение с ней связано 3) третий связывающий водород фрагмент, который может быть либо донором, либо акцептором водородной связи, способный одновременно образовывать водородные связи с Asp 25 и Asp 25' указанной аспартил-протеазы, если соединение с ней связано, 4) дополнительно занятый объем пространства, по

крайней мере  $100 \text{ \AA}^3$ , если соединение связано с активным сайтом указанной ВИЧ аспартил-протеазы, причем указанное пространство перекрывается с объемом пространства, который должен быть заполнен нативным субстратом указанной ВИЧ аспартил-протеазы или ее негидролизуемым изостером, 5) энергия деформации связывания соединения с указанной ВИЧ аспартил-протеазой не более чем 10 ккал/мол и 6) нейтральный или благоприятный вклад энтальпии от суммы всех электростатических взаимодействий соединения и протеазы, если соединение связано с указанной ВИЧ аспартил-протеазой

15 Соединение по п. 14, обладающее свойствами ингибитора ВИЧ протеазы, идентифицированное, сконструированное или предсказанное по способу п. 13

16 Соединение по п. 14, где указанное соединение имеет структуру формулы XL



где Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> независимо, представляют акцепторные фрагменты водородной связи, способные связываться с атомами водорода "щитковой" молекулы воды ВИЧ аспартил-протеазы, при условии, что по крайней мере один из Q<sup>1</sup> или Q<sup>2</sup> поляризуется сильнее, чем поляризуется карбонил,

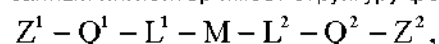
M представляет связывающий водород фрагмент, который может быть либо донором, либо акцептором водородной связи, способный одновременно образовывать водородные связи с Asp 25 и Asp 25' указанной ВИЧ аспартил-протеазы,

L<sup>1</sup> и L<sup>2</sup> независимо, представляют ациклические или циклические линкерные фрагменты и

каждый из Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> может, необязательно, присутствовать, и, если присутствует, он независимо выбран из группы, которая занимает объем пространства, перекрывающийся с объемом пространства, который должен быть заполнен нативным субстратом указанной ВИЧ аспартил-протеазы

17 Соединение по п. 16, где по крайней мере один из Q<sup>1</sup> или Q<sup>2</sup> представляет замещенный сульфонамид

18 Соединение по п. 15 или 16, обладающее свойствами ингибитора ВИЧ протеазы, где указанный ингибитор имеет структуру формулы XL



где Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> представляют независимо акцепторные фрагменты, образующие водородные связи с атомами водорода "щитковых" молекул воды ВИЧ аспартил-протеазы, при условии, что по

крайней мере один из Q<sup>1</sup> или Q<sup>2</sup> поляризуется более сильно, нежели карбонил,

M представляет фрагмент, образующий водородную связь, который может быть либо донором, либо акцептором водородной связи, способным к одновременному образованию водородных связей с Asp 25 и Asp 25' указанной ВИЧ аспартил-протеазы,

L<sup>1</sup> и L<sup>2</sup>, независимо, представляют ациклические или циклические линкерные фрагменты и

каждый из Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> может необязательно присутствовать, и, если присутствует, то его независимо выбирают из группы, которая занимает объем пространства, перекрывающийся с объемом пространства, который должен быть заполнен нативным субстратом указанной ВИЧ аспартил-протеазы

19 Соединение по любому из пп. 1-4 и 14-16 в качестве терапевтического агента против вирусной инфекции, если указанному вирусу для осуществления обязательных актов жизненного цикла необходима аспартил-протеаза

20 Соединение по п. 19, где указанным вирусом является ВИЧ-1, ВИЧ-2 или HTLV

21 Соединение по любому из пп. 1-4 и 14-16 для ингибирования энзиматической активности аспартил-протеазы

22 Соединение по п. 21, где указанной аспартил-протеазой является ВИЧ протеаза

23 Фармацевтическая композиция, эффективная против вирусной инфекции, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-4 и 14-16, и фармацевтически приемлемый носитель

24 Фармацевтическая композиция по п. 23, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антивирусный агент, адъювант или наполнитель

25 Способ предотвращения или лечения ВИЧ инфицирования у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 23 или 24

26 Способ по п. 25, отличающийся тем, что ука-

занная стадия введения включает пероральное

введение или введение за счет инъекции

Изобретение относится к новому классу сульфонамидов, которые являются ингибиторами аспартил-протеазы. В одном варианте настоящее изобретение относится к новому классу ингибиторов HIV аспартил-протеазы, отличающихся специфическими структурными и физикохимическими характеристиками. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения. Соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения особенно хорошо подходят для ингибирования HIV-1 и HIV-2 протеазной активности, и, соответственно, могут быть с выгодой использованы в качестве вирусных Агентов против HIV-1 и HIV-2 вирусов. Настоящее изобретение относится также к способам ингибирования активности HIV аспартил-протеазы за счет использования соединений настоящего изобретения и способам скринирования соединений по поводу их анти-HIV активности.

Вирус иммунодефицита человека ("HIV") является Агентом, вызывающим синдром приобретенного иммунодефицита ("AIDS") - заболевания, характеризующегося разрушением иммунной системы, особенно CD4<sup>+</sup> Т-клеток, сопровождающегося подверженностью другим инфекциям - и его предшественник AIDS-связанный комплекс ("ARC")-синдром, характеризующийся такими симптомами как персистентная общая лимфаденопатия, лихорадка и потеря веса.

Как и в случае некоторых других ретровирусов, HIV кодирует продуцирование протеазы, которая осуществляет посттрансляционное расщепление предшественников полипептидов в процессе, необходимом для образования инфекционных вирионов (S Crawford et al, "A Deletion Mutation in 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Blocks Proteolytic Processing of the gag and pol Polyproteins", J Virol, 53, p 899 (1985)). Эти генные продукты включают pol, который кодирует вирион РНК-зависимую ДНК полимеразу (обратную транскриптазу), эндонуклеазу, HIV протеазу и gag, который кодирует кор-протеины вирионов (H Toh et al, "Close Structural Resemblance Between Putative Polymerase of *Drosophila* Transposable Genetic Element 17,6 and pol gene product Moloney Murine Leukemia Virus", EMBO J, 4, p 1267 (1985), L H Pearl et al, "A Structural Model for the Retroviral Protease", Nature, pp 329-351 (1987), M D Power et al, "Nucleotide Sequence of SRV-1, Type D, Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus", Science, 231, p 1567 (1986)).

Ряд синтетических антивирусных Агентов был сконструирован для того, чтобы отметить различные стадии в цикле репликации HIV. Эти Агенты включают соединения, которые блокируют вирусное связывание CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (например, растворимых CD4), и соединений, которые меша-

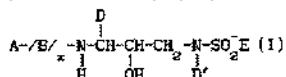
ют вирусной репликации за счет ингибирования вирусной обратной транскриптазы (например, диданозин и зидовудин (AZT)) и ингибируют интеграцию вирусной ДНК в клеточную ДНК (M S Hirsch and P J D'Agulio, "Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection", N Eng. J Med, 328, p 1686 (1993)). Однако, такие Агенты, которые направлены, главным образом, на ранние стадии вирусной репликации, не предотвращают продуцирование инфекционных вирионов в хронически инфицированных клетках. Более того, введение некоторых таких Агентов в эффективных количествах приводит к клеточной токсичности и нежелательным побочным эффектам, таким как анемия и подавление костного мозга.

Позднее все внимание по конструированию антивирусных лекарств было сосредоточено на создании соединений, которые ингибируют образование инфекционных вирионов за счет нарушения процессинга вирусных полипротеиновых предшественников. Процессинг этих предшественников протеинов требует действия вирус-кодирующих протеаз, которые существенны для репликации (Kohl, N b et al, "Active HIV Protease is Required for Viral Infectivity", Proc Natl Acad Sci USA, 85, p 4686 (1988)). Антивирусный потенциал HIV протеазного ингибирования был продемонстрирован с использованием пептидных ингибиторов. Такие пептидные соединения, однако, обычно являются крупными и сложными молекулами, которые имеют тенденцию демонстрировать слабую биодоступность и обычно не годятся для орального приема. См также международную патентную заявку WO-A-92 08701 и J R Huff, Journal of Medicinal Chemistry, 34/8/ pp 2305-14 (1991). Соответственно, все еще существует необходимость в соединениях, которые могут эффективно ингибировать действие вирусных протеаз, для использования в качестве Агентов для предотвращения и лечения хронических и острых вирусных инфекций.

В настоящем изобретении предложен новый класс соединений и их фармацевтически приемлемых производных, которые полезны в качестве ингибиторов аспартил-протеаз, в частности, HIV аспартил-протеаз. Эти соединения можно использовать отдельно или в сочетании с другими терапевтическими или профилактическими Агентами, такими как антивирусные Агенты, антибиотики, иммуномодуляторы или вакцины, для лечения или профилактики вирусной инфекции.

В соответствии с предпочтительным вариантом соединения настоящего изобретения способны ингибировать HIV вирусную репликацию в CD4<sup>+</sup> Т-клетках человека. Эти соединения пригодны в качестве терапевтических и профилактических Агентов для лечения или предотвращения инфицирования HIV-1 и родственными вирусами, что может привести к асимптоматической инфек-

ции, AIDS-связанным комплексом ("ARC"), синдрому приобретенного иммунодефицита ("AIDS"), или аналогичным заболеваниям иммунной системы. Основной целью настоящего изобретения является создание нового класса сульфонамидов, которые являются ингибиторами аспартил-протеазы, и особенно ингибиторами HIV аспартил-протеазы. Этот новый класс сульфонамидов представлен формулой I



A выбирают из группы, состоящей из H, Het, -R<sup>1</sup>-Het, -R<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, Het-O-, Het-, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>) и -CO-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>) и -R<sup>1</sup>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенила, который может необязательно быть замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси, Het-, O-Het-, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>) и -CO-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>).

каждый R<sup>1</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из -C(O)-, -S(O)-, -C(O)-C(O)-, -O-C(O)-, -O-S(O)-, -NR<sup>2</sup>-S(O)-, -NR<sup>2</sup>-C(O)- и NR<sup>2</sup>(O)-C(O), каждый Het независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкила, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкенила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арила, и 5 - 7 членного насыщенного или ненасыщенного гетероцикла, содержащего один или более из гетероатомов, выбранных из N, N(R<sup>2</sup>), O, S и S(O)<sub>n</sub>, где указанный гетероцикл может быть необязательно конденсирован с ароматическим кольцом и где любой член указанного Het может быть необязательно замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо-, -OR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>, N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>), -R<sup>2</sup>-OH, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>), -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>), -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-R<sup>2</sup>, -C(O)-R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-Ar, метилпептидиокси-, -N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>), галоида, -CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Ag и -O-Ag.

каждый R<sup>2</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, необязательно замещенного Ag,

B, если присутствует, представляет -N(R<sup>3</sup>)-C(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>)-C(O)-,

x представляет 0 и 1,

каждый R<sup>3</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, Met, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенила, причем любой из членов указанного R<sup>3</sup>, за исключением H, может быть необязательно замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из -OR<sup>2</sup>, -C(O)-NH-R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>), Het-, -CN, -SR<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>-C(O)-R<sup>2</sup>,

каждый n независимо представляет 1 или 2,

D и D' независимо выбирают из группы, состоящей из Ag, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, -OR<sup>2</sup>, -R<sup>3</sup>, O-Ag и Ag, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, -OR<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, -O-Ag и Ag, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, который может быть необязательно замещен или конденсирован с Ag, и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-

циклоалкенила, который может быть необязательно замещен или конденсирован с Ag,

каждый Ag независимо выбирают из группы, состоящей из фенила, 3 - 6 членного карбоциклического кольца и 5 - 6 членного гетероциклического кольца, содержащего один или более из гетероатомов, выбранных из O, N, S, S(O)<sub>n</sub> и N(R<sup>2</sup>), причем указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным, и необязательно замещенным одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из оксо-, -OR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>, -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>), -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-R<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>-OH, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>2</sup>), галоида и -CF<sub>3</sub>.

E выбирают из группы, состоящей из Het, O-Het, Het-Het, -O/R<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из R<sup>4</sup> и Het, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из R<sup>4</sup> и Het, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> насыщенного карбоцикла, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из R<sup>4</sup> и Het, и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> ненасыщенного карбоцикла, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из R<sup>4</sup> и Het, и

каждый R<sup>4</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из -OR<sup>2</sup>, -C(O)-NHR<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NHR<sup>2</sup>, галоида -NR<sup>2</sup>-C(O)-R<sup>2</sup> и -CN

Целью настоящего изобретения является также создание фармацевтических композиций, содержащих сульфонамиды формулы I, и способы их использования в качестве ингибиторов HIV аспартил-протеазы

Еще одной целью настоящего изобретения является создание нового класса HIV аспартил-протеазы ингибирующих соединений, отличающихся новым сочетанием структурных и физико-химических характеристик

(1) первый и второй акцепторный фрагмент водородной связи, по крайней мере, один из которых более сильно поляризуем, нежели карбонил, причем указанные фрагменты одинаковы или различны, и способны образовывать водородную связь с атомами водорода "щитковой" молекулы воды HIV аспартил-протеазы, если это соединение с ней связано,

(2) существенно гидрофобные фрагменты, которые связаны с P<sub>1</sub> и P<sub>1</sub>' связывающими "карманами" указанной HIV аспартил-протеазы, если это соединение с ней связано,

(3) третий фрагмент, осуществляющий водородную связь, который может быть либо донором, либо акцептором водородной связи, способный одновременно образовывать водородную связь с Asp25 и Asp25' указанной HIV аспартил-протеазы, если это соединение с ней связано,

(4) дополнительно занятый объем пространства, величиной, по крайней мере 100Å<sup>3</sup>, если это соединение связано с активным сайтом указанной HIV аспартил-протеазы, причем указанное пространство перекрывается с объемом пространства, которое должно быть заполнено нативным субстратом указанной HIV аспартил-протеазы или



ее негидролизуемой изостерой (isostere),

(5) энергия деформации связывания соединения с указанной HIV аспартил-протеазой не более 10 ккал/моль, и

(6) нейтральный или благоприятный вклад энтальпии за счет суммы всех электростатических взаимодействий между этим соединением и протеазой, если это соединение связано с указанной HIV аспартил-протеазой

Целью настоящего изобретения является создание фармацевтических композиций, содержащих соединения, обладающие указанными характеристиками, и способов их использования в качестве ингибиторов HIV аспартил-протеазы

Еще одной целью настоящего изобретения является создание способа идентификации, конструирования или предсказания ингибиторов HIV аспартил-протеазы, включающий следующие стадии

(a) отбора соединений-кандидатов с определенной химической структурой, содержащих первый и второй акцепторный фрагмент водородной связи, по крайней мере, один из которых более сильно поляризуется, нежели карбонил, причем указанные фрагменты одинаковы или различны, третий фрагмент, образующий водородную связь, который может быть либо донором, либо акцептором водородной связи, и по крайней мере, два существенно гидрофобных фрагмента,

(b) определения низкоэнергетической конформации для связывания указанного соединения с активным сайтом HIV аспартил-протеазы,

(c) оценки способности указанных первого и второго акцепторных фрагментов водородной связи к образованию водородных связей с "щитовыми" молекулами воды указанной HIV аспартил-протеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации,

(d) оценки способности указанных существенно гидрофобных фрагментов к ассоциации с  $P_1$  и  $P_1'$  связывающими карманами указанной HIV аспартил-протеазы, если указанное соединение с ней связано в указанной конформации,

(e) оценки способности указанного третьего фрагмента, образующего водородную связь, к образованию водородных связей с Asp25 и Asp25' указанной HIV аспартил-протеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации,

(f) оценки перекрытия объема, занимаемого указанным соединением, если указанное соединение связано с указанной HIV аспартил-протеазой в указанной конформации, и объема, занимаемого субстратом HIV аспартил-протеазы или ее негидролизуемым изостером, если указанный полипептид связан с указанной HIV аспартил-протеазой,

(g) оценки энергии деформации связывания указанного соединения с указанной HIV аспартил-протеазой,

(h) оценки вклада энтальпии за счет суммы всех электростатических взаимодействий между указанным соединением и указанной HIV аспартил-протеазой, если указанное соединение с ней связано в указанной конформации, и

(i) принятия или отклонения указанного соеди-

нения-кандидата в качестве ингибитора HIV протеазы, на основании определения и оценок, осуществленных на стадиях (b)-(h)

Краткое описание рисунков

Фиг 1 представляет собой стереоизображение низкоэнергетической конформации соединения 140, предложенного в результате компьютерного моделирования

На фиг 2 предложено стереоизображение реальной кристаллической структуры соединения 140 по данным рентгено-кристаллографии

На фиг 3 представлено стереоизображение корреляции между предсказанной (тонкая линия) и наблюдаемой (жирная линия) конформацией соединения 140

Подробное описание изобретения

Для более полного описания настоящего изобретения предлагается подробное описание. В этом описании использованы следующие сокращения

Обозначение - Реагент или фрагмент

Ac - ацетил

Me - метил

Et - этил

Bzl - бензил

Trityl - трифенилметил

Asn D или Z-аспарагин

Ile D- или Z-изолейцин

PheD- или Z-фенилаланин

Val D- или Z-валин

Boc - трет-бутоксикарбонил

Cbz - бензилоксикарбонил (карбобензилокси)

Fmoc - 9-фторенилметиноксикарбонил

DCC - дициклогексилкарбодиимид

DJC - диизопропилкарбодиимид

EDC - 1-/3-диметиламинопропил-/3-этилкарбодиимида гидрохлорид

HoBt - 1-гидроксибензотриазол

HoSu - 1-гидроксисукцинимид

TFA - трифторуксусная кислота

DJEA - диизопропилэтиламин

DBU - 1,8-дизабицикло/5,4,0/ундец-7-ен

EtOAc - этилацетат

Использованы следующие термины. Если нет других указаний, термины "SO<sub>2</sub>-" и "S(O)<sub>2</sub>-" относятся к сульфону или производному сульфона (то есть, обе группы связаны с атомом серы), но не к сложному эфиру-сульфинату

Для соединений формулы I и их промежуточных соединений стереохимия, указанная для гидроксила, определяется относительно D на соседнем атоме углерода, если молекула представлена в виде растянутого зигзага (так как это показано для соединений формул XI, XV, XXII и XXXI). Если OH и D находятся по одну сторону от плоскости, определяемой растянутой основной цепью соединения, стереохимия гидроксила определяется как "син" (syn). Если OH и D расположены по разные стороны от этой плоскости, стереохимия гидроксила указывается как "анти". Термин "гетероцикл" относится к стабильным 5 - 7 членным моноциклическим или 8 - 11 членным бициклическим гетероциклам, которые могут быть либо насыщенными, либо ненасыщенными и которые в случае моноциклических гетероциклов могут быть конденсированы с бензольным кольцом. Каждый ге-

тероцикл состоит из гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В том смысле, как здесь использован, термин "гетероатомы - азот и сера" включает любые окисленные формы азота и серы, и четвертичные кватернизованные формы любого основного азота. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено за счет любого гетероатома цикла, что приводит к образованию стабильной структуры. Предпочтительные гетероциклы, определенные выше, включают, например, бензимидазолил, имидазолил, имидазолиноил, имидазолидинил, хинолил, изохинолил, индолил, пиридил, пирролил, пирролинил, пиразолил, пиразинил, хиноксолил, пиперидинил, морфолинил, тиамфолинил, фурил, тиенил, триазолил, тиазолил,  $\beta$ -карболинил, тетразолил, тиазолидинил, бензофураноил, тиаморфолинилсульфон, бензоксазолил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, оксоацепинил, азапинил, изоксазолил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тиадиазолил, бензодиоксолил, тиофенил, тетрагидротиофенил и сульфоаланил.

Термины "HIV протеаза" и "HIV аспартил-протеаза" используют взаимозаменяемо, и они относятся к аспартил-протеазе, кодируемой вирусом иммунодефицита человека типа 1 или 2. В предпочтительном варианте изобретения эти термины относятся к аспартил-протеазе вируса иммунодефицита человека типа 1. Термин "гидрофобный" относится к фрагменту, который плохо растворим в воде и часто бывает растворим в жирах. Гидрофобные фрагменты включают (но не ограничиваются ими) такие углеводороды, как алканы, алкены, алкины, циклоалканы, циклоалкены, циклоалкины и ароматические углеводороды, такие как арилы, некоторые насыщенные и ненасыщенные гетероциклы, и фрагменты, которые практически аналогичны боковым цепям гидрофобных природных и синтетических  $\alpha$ -аминокислот, включая валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин,  $\alpha$ -аминоизобутилкасанную кислоту, аллоизолейцин, тирозин и триптофан.

Термин "существенно гидрофобный" относится к гидрофобному фрагменту, который может необязательно содержать полярные атомы или группы на том участке фрагмента, который экспонирован растворителю, если соединение связано в активном сайте аспартил-протеазы.

Термин "линкерный фрагмент" относится к группе внутри соединения, причем указанная группа состоит из скелета из 1 - 6 атомов, выбранных из группы, состоящей из C, N, O, S и P, причем указанный скелет замещен или конденсирован с, или каким-либо другим образом ассоциирован с существенно гидрофобной группой, способной к ассоциации с  $P_1$  или  $P_1'$  связывающим "карманом" HIV аспартил-протеазы, если указанное соединения с ней связано. В альтернативных вариантах настоящего изобретения такие линкерные фрагменты могут быть необязательно замещены группой или группами, которые занимают объем пространства, перекрывающийся с объемом пространства, которое должно быть заполнено нативным субстратом HIV аспартил-протеазы,

или ее негидролизуемым изостером.

Термин "более сильно поляризуемый нежели карбонил" относится к фрагменту, обладающему более высокой поляризуемостью (а) нежели у карбонильной группы соответствующего альдегидного, кетонного, сложноэфирного или амидного фрагмента.

Термин "фармацевтически эффективное количество" относится к количеству, которое эффективно при лечении HIV инфекции у пациента. Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, которое эффективно для предотвращения HIV инфицирования пациента. В том смысле, как здесь использован, термин "пациент" относится к млекопитающим, включая человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель или адъювант" относится к нетоксичному носителю или адъюванту, который можно вводить пациенту вместе с соединением настоящего изобретения, и который не нарушает его фармакологической активности.

В том смысле, как здесь использовано, соединения настоящего изобретения, включая соединения формулы I, включают и их фармацевтически приемлемые производные. Термин "фармацевтически приемлемое производное" означает любую фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или соль такого эфира соединения настоящего изобретения или любого другого соединения, которое, после его введения реципиенту, способно обеспечить (прямо или косвенно) соединение настоящего изобретения или его антивирусноактивный метаболит или остаток.

Фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего изобретения включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примеры подходящих кислот включают соляную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-парасульфокислоту, винно-каменную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфокислоту. Такие другие кислоты, как щавелевая, можно использовать (хотя они сами и не являются фармацевтически приемлемыми) для получения солей, пригодных в качестве промежуточных соединений для получения соединений настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот.

Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия), соли щелочноземельных металлов (например, магния), аммония и  $N-(C_{14}$ -алкил) $_4^+$  соли.

Термин "тиокарбаматы" относится к соединениям, содержащим функциональную группу  $N-SO_2-O$ .

Соединения настоящего изобретения содержат один или более асимметричных атомов углерода и существуют в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, смесей диастереоизомеров и отдельных диастереоизо-

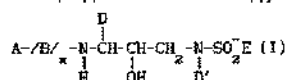
меров. Все такие изомерные формы этих соединений включены в настоящее изобретение. Каждый стереогенный углерод может иметь как R, так и S конфигурацию. Предпочтительно также, чтобы идентифицированный гидроксил был в положении "син" к D, в растянутой зигзагообразной конформации между азотами, указанными в соединениях формулы I.

Комбинациями заместителей и переменных, предусматриваемыми настоящим изобретением, являются лишь те, которые приводят к образованию стабильных соединений. Термин "стабильный" в том смысле, как здесь использован, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для того, чтобы обеспечить изготовление и введение млекопитающему в соответствии со способами, известными специалистам. Обычно такие соединения стабильны при температуре 40°C или меньше, в отсутствии влаги или других химически реактивных условий, в течение, по крайней мере, одной недели.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в форме солей, полученных из органических или неорганических кислот. Можно указать, среди других таких солей кислот, например, следующие: ацетат, адипат, алыгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюконогептаноат, глицерофосфат, полу-сульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и унлеканоат.

Настоящее изобретение охватывает также кватернизованные формы любых основных азотсодержащих групп соединений, обсуждавшихся ранее. Основной азот может быть кватернизован за счет любых агентов, известных специалистам, включая, например, такие галоиды низших алкилов, как метил-, этил-, пропил- и бутил-хлориды, бромиды и иодиды, такие диалкилсульфаты, как диметилдизтил-, дибутил- и диамил-сульфаты, такие длинноцепочечные галоиды, как децил-, лаурил-, миристил и стеарил-хлориды, бромиды и иодиды, и аралкилгалоиды включая бензил и фенэтилбромид. В результате такой кватернизации можно получать маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Новые сульфонамиды настоящего изобретения представлены следующей формулой I:



где A выбирают из группы, состоящей из H, Het, -R<sup>1</sup>-Het, -R<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из гидроксид, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, Het, -O-, Het, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>) и -CO-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>), и -R<sup>1</sup>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, который может быть необязательно замещен одной или

более из групп, выбранных из группы, состоящей из гидроксид, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, Het, -O-Het, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>) и -CO-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>),

каждый R<sup>1</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из -C(O)S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-C(O)-, -O-C(O)-, -O-S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>-C(O) и -NR<sup>2</sup>-C(O)-C(O)-,

каждый Het независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкенила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, и 5-7 членных насыщенных или ненасыщенных гетероциклов, содержащих один или более из гетероатомов, выбранных из N, N(R<sup>2</sup>), O, S и S(O), причем указанный гетероцикл может необязательно быть сконденсирован с бензольным кольцом, и где любой член из указанных Het может быть необязательно замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, -OR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>), -R<sup>2</sup>-OH, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>), -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>), -N(R<sup>2</sup>)-C(O)-R<sub>2</sub>, -C(O)-R<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-Ar, метилendioкси, -N(R<sup>2</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>), гапоида, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, Ag и -O-Ag,

каждый R<sup>2</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного Ar, B (если присутствует) представляет -N(R<sup>2</sup>)-C(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>)-C(O)-, x равен 0 или 1,

каждый R<sup>3</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, Het, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенила, причем каждый член из указанной группы R<sup>3</sup>, за исключением H, может быть необязательно замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из -OR<sup>2</sup>, -C(O)-NH-R<sup>2</sup>, -S(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>), Het, -CN, -SR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>-C(O)-R<sup>2</sup>,

каждый n независимо равен 1 или 2.

D и D' независимо выбирают из группы, состоящей из Ar, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, -OR<sub>2</sub>, -R<sup>3</sup>, -O-Ag и Ag, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, -OR<sup>2</sup>, -R<sup>3</sup>, -O-Ag и Ag, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, который может быть необязательно замещен или конденсирован с Ar, и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенила, который может быть необязательно замещен или конденсирован с Ar, каждый Ag независимо выбирают из группы, состоящей из фенила 3-6 членного карбоциклического кольца и 5-6 членного гетероциклического кольца, содержащего один или более из гетероатомов, выбранных из группы O, N, S, S(O)<sub>n</sub> и N(R<sup>2</sup>), причем указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным, и необязательно замещенным одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из оксо, -OR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>), -N(R<sup>2</sup>)-C(O)R<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>-OH, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>), гапоида и -CF<sub>3</sub>,

E выбирают из группы, состоящей из Het, O-Het, Het-Het, -O-R<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из R<sup>4</sup> и Het, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из R<sup>4</sup> и Het, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> насыщенного карбоцикла, который может быть необязательно замещен одной или бо-

лее из групп, выбранных из группы, состоящей из  $R^4$  и Het, и  $C_5-C_6$  ненасыщенного карбоцикла, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из  $R^4$  и Het, и

каждый  $R^4$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NHR^2$ ,  $-S(O)-NHR^2$ , галоида,  $-NR^2-C(O)-R^2$  и  $-CN$

За исключением тех случаев, когда имеются другие указания, определения переменных A,  $R^1$ ,  $R^4$ , Het, B, x, n, D, D', Ag и E соответствуют вышеприведенным значениям, указанным для соединений формулы I

В соответствие с одним вариантом изобретения подклассом соединений являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, где

A выбирают из группы, состоящей из H,  $-R^1$ , Het,  $-R^1-C_1-C_6$ -алкила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из гидрокси,  $C_1-C_4$  алкокси, Het и  $-O$ -Het, и  $-R^1-C_2-C_6$  алкенила, который может быть необязательно замещен одной или более из групп, необязательно выбранных из гидрокси,  $C_1-C_4$  алкокси, Het и  $-O$ -Het,

каждый  $R^1$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $-C(O)-S(O)_2$ ,  $-C(O)-C(O)-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-O-S(O)_2-$  и  $NR^2-S(O)_2$ ,

каждый Het независимо выбирают из группы, состоящей из  $C_3-C_7$  циклоалкила,  $C_5-C_7$  циклоалкенила,  $C_6-C_{10}$  арила, и 5 - 7 членного насыщенного или ненасыщенного гетероцикла, содержащего один или более из гетероатомов, выбранных из N, O и S, который может быть необязательно сконденсирован с бензольным кольцом, причем каждый член указанного Het может быть необязательно замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-R^2-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$  и  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ , каждый  $R^2$  независимо выбирают из группы, состоящей из H и  $C_1-C_3$  алкила

B (если присутствует) представляет  $-NH-CH(R^3)-C(O)-$ ,

x равно 0 ил и 1,

$R^3$  выбирают из группы, состоящей из Het,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_2-C_6$  алкенила,  $C_3-C_8$  циклоалкила и  $C_5-C_6$  циклоалкенила, причем любой член из указанных  $R^3$  может быть необязательно замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)-N(R^2)_2$ , Het и  $-CN$ ,

n равно 1 или 2,

D и D' независимо выбирают из группы, состоящей из Ag,  $C_1-C_4$  алкила, который может быть необязательно замещен  $C_3-C_6$  циклоалкилом или Ag,  $C_2-C_4$  алкенила, который может быть необязательно замещен  $C_3-C_6$  циклоалкилом или Ag,  $C_3-C_6$  циклоалкила, который может быть необязательно замещен или сконденсирован с Ag, и  $C_5-C_6$  циклоалкенила, который может быть необязательно замещен или сконденсирован с Ag, при условии, что если D присоединен к N, D не может быть метилом или  $C_2$ -алкенилом,

Ag выбирают из группы, состоящей из фенила, 3 - 6 членного карбоциклического кольца и 5 - 6

членного гетероциклического кольца, содержащего один или более из гетероатомов, выбранных из O, N и S, причем указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным и необязательно замещенным одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из оксо,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)R^2$ ,  $-R^2-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ , галоида и  $-CF_3$ ,

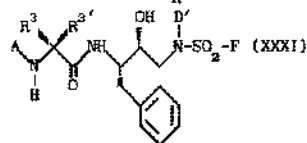
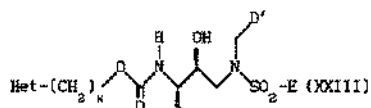
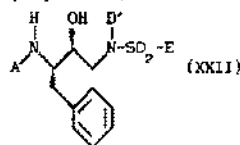
E выбирают из группы, состоящей из Het,  $-O-R^3$ ,  $-NR^2R^5$ ,  $C_1-C_6$  алкила, который может быть необязательно замещен одним или более из  $R^4$  или Het,  $C_2-C_6$  алкенила, который может быть необязательно замещен одним или более из  $R^4$  или Het,  $C_3-C_6$  насыщенного карбоцикла, который может быть необязательно замещен одним или более из  $R^4$  или Het, и  $C_5-C_6$  ненасыщенного карбоцикла, который может быть необязательно замещен одним или более из  $R^4$  или Het,

каждый  $R^4$  независимо выбирают из группы, состоящей из  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NHR^2$ ,  $-S(O)_2-NHR^2$ , галоида и  $-CN$ , и

каждый  $R^5$  независимо выбирают из группы, состоящей из H и  $R^3$ , при условии, что по крайней мере, один  $R^5$  не представляет H

Предпочтительным подклассом соединений настоящего изобретения являются соединения формулы I, с молекулярным весом менее чем около 700 г/моль. Более предпочтителен подкласс соединений формулы I с молекулярным весом менее чем около 600 г/моль

Другими предпочтительными подклассами настоящего изобретения являются соединения формул XXII, XXIII и XXXI



где A,  $R^3$ , Het, D, D', x и E имеют указанные ранее значения для соединений формулы I. Для удобства ссылок два  $R^3$  фрагмента в формуле XXXI были обозначены как  $R^3$  и  $R^{3'}$ .

Для соединений формулы XXII наиболее предпочтительны соединения, в которых A представляет  $R^1$ -Het, а D' представляет  $C_1-C_3$  алкил или  $C_3$ -алкенил, причем указанные алкил или алкенил могут быть необязательно замещены одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $-OR_2$ ,  $-O$ -Ag и Ag (причем все остальные переменные имеют значения, указанные ранее для соединений формулы I). Для соединений формулы XXIII наиболее предпочтительными соединениями являются те, в которых  $R^3$  представляет  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алке-

нил,  $C_5-C_6$  циклоалкил,  $C_5-C_6$  циклоалкенил или 5-6 членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, в котором любой член из указанных  $R^3$  может быть необязательно замещен одним или более из заместителей, выбранных из группы, состоящей из  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NHR^2$ ,  $-S(O)_nN(R^2)(R^2)$ , Het,  $-CN$ ,  $-SR^2$ ,  $-C(O)_2R^2$  и  $NR^2-C(O)-R^2$ , а  $D'$  представляет  $C_1-C_3$  алкил или  $C_3$ алкенил, причем указанный алкил или алкенил могут быть необязательно замещены одной или более из групп, выбранных из группы, состоящей из  $C_3-C_6$  циклоалкила,  $-OR_2$ ,  $-O-Ar$  и  $Ar$  (причем все остальные переменные имеют указанные ранее значения для соединений формулы I)

Для соединений формулы XXXI наиболее предпочтительны соединения, в которых  $A$  представляет  $R^1$ -Het, каждый  $R^3$  представляет независимо  $C_1-C_6$  алкил, который может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)_nN(R^2)(R^2)$ , Het,  $-CN$ ,  $SR^2$ ,  $-CO_2R^2$  и  $-NR^2-C(O)-R^2$ ,  $D'$  представляет  $C_1-C_4$  алкил, который может быть необязательно замещен группой, выбранной из группы, состоящей из  $C_3-C_6$  циклоалкила,  $-OR^2$ ,  $-O-Ar$ , а  $E$  представляет Het, Het-Het и  $-NR^2R^3$

Сульфонамиды настоящего изобретения включают следующие конкретные соединения, представленные в таблицах I-VI. В таблицах I-IV и VI  $A$  присоединен за счет правой связи, если нет других указаний. Все остальные заместители в таблицах I-VI (см. в конце описания) присоединены за счет левых связей, если нет других указаний.

Предпочтительные соединения настоящего изобретения (специалистам должно быть ясно, что возможны различные варианты наименований химических соединений, поэтому в таблицах I-VI представлены их структуры)

(S)-N-1-(3-((3-ацетиламино-4-фторбензолсульфонил)-бензиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид и (S)-N-1-(3-((4-ацетиламино-3-фторбензолсульфонил)-бензиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидрокси-пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 2),

(S)-N-1-(3-((5-ацетиламино-3-метил-тиофен-2-сульфонил)-бензиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 5),

(S)-N-1-(1-бензил-3-(бензил)-5-изоксазол-3-ил-тиофен-2-сульфонил)-амино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 6),

(S)-N-1-(3-((бензо-[1,2,5]-оксадиазол-4-сульфонил)-бензиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидрокси-пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 9),

N-1-(1-(S)-бензил-3-(бензил-3-сульфамойл-бензолсульфонил)-амино)-2-(син)-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 10),

(S)-N-1-(1-(S)-бензил-2-(син)-гидроксил-3-(изобутил)-5-пиридин-2-ил-тиофен-2-сульфонил)-амино)-пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 12),

(S)-N-1-(3-((4-бензолсульфонил-тиофен-2-сульфонил)-изобутил-амино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 13),

(S)-N-1-(1-(S)-бензил-3-((4-фторбензолсульфонил)-изобутиламино)-2-(син)-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 14),

(S)-N-1-(3-((4-ацетиламино-3-фторбензолсульфонил)-изобутил-амино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 15),

(S)-N-1-(3-((3-ацетиламино-4-фторбензолсульфонил)-изобутиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 16),

(S)-N-1-(1-(S)-бензил-3-((4-ацетиламино-бензолсульфонил)-изобутиламино)-2-(син)-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 17),

(S)-N-1-(3-((5-ацетиламино-3-метил-тиофен-2-сульфонил)-изобутил-амино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 18),

(S)-N-1-(3-((3-ацетиламино-бензолсульфонил)-изобутиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 19),

(S)-N-1-(3-((бензо-[1,2,5]-оксадиазол-4-сульфонил)-изобутиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 20),

N-1-((1S,2син)-1-бензил-2-гидрокси-3-(1-изобутил-3,3-диметилсульфонилмочевина)-пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 21),

N-1-(3-((4-ацетиламино-бензолсульфонил)-изобутиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-(пиридин-2-ил-метоксикарбонил)-сукцинамид (соединение 22),

(N)-1-(3-((4-ацетиламино-бензолсульфонил)-изобутиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-пиридин-4-ил-метоксикарбонил)-сукцинамид (соединение 23),

N-1-(3-((4-фтор-бензолсульфонил)-изобутиламино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-(пиридин-2-ил-метоксикарбонил)-сукцинамид (соединение 26),

4-фтор-N-((2-син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 35),

3,4-дихлор-N-(22син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 37),

N-(4-(((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-ил-метоксикарбониламино)-бутил)-изобутил-сульфамойл)-фенил)-ацетамид (соединение 44),

2,4-диметил-тиазол-5-сульфокислоты (1,1-диметил-этоксикарбониламино)-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-бутил)-изобутиламид (соединение 46),

N-[4-(((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-

изобутил-сульфамойл)-фенил]-ацетамид (соединение 48),

4-фтор-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((R)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид и 4-фтор-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((R)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 52),

бензо-[1,2,5]-оксадиазол-5-сульфокислоты ((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-ил)-метоксикарбониламино)-бутил)-изобутиламид (соединение 66),

N-(4-(((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((R)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутил-сульфамойл)-фенилацетамид и N-(4-(((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутил-сульфамойл)-фенил)-ацетамид (соединение 86),

N-(2-фтор-5-(((2-син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутилсульфамойл)-фенил)-ацетамид (соединение 88),

N-(3-(((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутилсульфамойл)-фенил)-ацетамид (соединение 91),

4-фтор-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((R)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 93),

N-(4-(((син)-2-гидрокси-(S)-4-фенил-3-((тетрагидрофуран-(R)-3-ил)-оксикарбониламино)-бутил)-изобутил-сульфамойл)-фенил)-ацетамид (соединение 94),

4-фтор-N-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((тетрагидрофуран-(R)-3-илметоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид и 4-фтор-N-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((тетрагидрофуран-(S)-3-илметоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 97),

4-фтор-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-ил-метоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 98),

4-хлор-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутилбензолсульфонамид (соединение 99),

N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутил-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 100),

4-фтор-N-(2-(син)-гидрокси-3-((2-оксазолон)-5-ил)-метоксикарбониламино)-4-(S)-фенил-бутил)-N-изобутил-бензолсульфонамид (соединение 109),

бензол-1,3-дисульфокислоты 1-амид-3-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(3-(S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутил-амид (соединение 112),

фуран-3-сульфокислоты (2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутил-амид (соединение 113),

N-((3-аллилоксикарбониламино)-(2син,3S)-2-

гидрокси-4-фенил-бутил)-N-циклопентилметил-4-фторбензолсульфонамид (соединение 114),

N-циклопентилметил-N-((3-этоксикарбониламино)-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-бутил)-4-фторбензолсульфонамид (соединение 115),

4-хлор-N-циклопентил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 116),

4-хлор-N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-илметоксикарбонил)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 118),

N-(4-(циклопентилметил)-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-сульфамойл)-фенил)-ацетамид (соединение 125),

3-хлор-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутил-бензолсульфонамид (соединение 138),

4-хлор-циклопентилметил-N-(2(син)-гидрокси-3-((2-оксазолон-4-(S)-илметил)-оксикарбониламино)-4-фенил-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 139),

N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-4-метокси-бензолсульфонамид (соединение 140),

N-((3-аллилоксикарбониламино)-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-бутил)-N-циклопентилметил-4-метокси-бензолсульфонамид (соединение 141),

N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(3-пиридин-3-ил-метоксикарбониламино)-бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 142),

пиридин-3-сульфокислоты ((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутиламид, соль трифторуксусной кислоты (соединение 144),

5-изоксазол-3-ил-тиофен-2-сульфокислоты ((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутил-амид (соединение 145),

N-(4-3-аллилоксикарбониламино)-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенилбутил)-циклопентилметилсульфамойл)-фенил)-ацетамид (соединение 146),

N-(4-(циклопентилметил)-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-илметоксикарбониламино)-бутил)-сульфамойл)-фенил)-ацетамид (соединение 147),

N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 148),

пиридин-3-сульфокислоты циклопентилметил-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-амид (соединение 148),

пиперидин-1-сульфокислоты ((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутиламид (соединение 150),

N-4-((2-(син)-гидрокси-3-((2-метоксиметил-

аллилоксикарбониламино)-4-(S)-фенилбутил)-изобутилсульфамоил)-фенил)-ацетамид (соединение 155),

1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-6-сульфонокислоты ((аллилоксикарбониламино)-(2-син,3S)-2-гидрокси-4-фенилбутил)-циклопентилметил-амид (соединение 156),

1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-6-сульфонокислоты циклопентилметил-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-амид (соединение 157),

N-циклогексилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 158),

N-циклогексилметил-4-фтор-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензол сульфонамид (соединение 159),

N-4-(циклогексилметил)-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-сульфамоилфенил)-ацетамид (соединение 160),

N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-4-илметоксикарбониламино)-бутил)-изобутил-4-метокси-бензолсульфонамид (соединение 163),

N-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((син)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутил-4-метилбензолсульфонамид (соединение 165),

N-циклопентилметил-4-гидрокси-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-ил-метоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 166),

N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутил-4-нитробензолсульфонамид (соединение 167),

4-амино-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 168),

N-циклопентилметил-4-гидрокси-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 169),

N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-4-нитробензол-сульфонамид (соединение 170),

4-амино-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 171),

2,4-диамино-N-циклопентилметил-N-((2-син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензол сульфонамид (соединение 173)

4-гидрокси-N-(2-син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамид (соединение 175)

N-циклопентилметил-4-фтор-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-

бензолсульфонамид (соединение 182)

3,4-дихлор-N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 183),

бензилоксикарбонил-(S)-изолейцин-N-(5-((3-амино-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенилбутил)-изобутил)-сульфамоил)-2-фтор-фенил)-ацетамид (соединение 187) и

N-((2-син,3S)-4-циклогексил-2-гидрокси-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-циклопентилметил-4-метокси-бунолсульфонамид (соединение 195)

Наиболее предпочтительные соединения настоящего изобретения

(S)-N-1-(1-S)-бензил-2-(син)-гидрокси-3-(изобутил-(5-пиридин-2-ил-тиофен-2-сульфонил)-амино)-пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 12),

(S)-N-1-(1-(S)-бензил-3-((4-фторбензолсульфонил)-изобутиламино)-2-(син)-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 14),

(S)-N-1-(3-((4-ацетиламино-3-фторбензолсульфонил)-изобутил-амино)-(1S,2син)-1-бензил-2-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 15),

(S)-N-1-(3-((бензо-[1,2,5]-оксидиазол-4-сульфонил)-изобутиламино)-(1S,2син)-1-бензил-гидроксипропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 20),

N-1-((1S,2син)-1-бензил-2-гидрокси-3-(1-изобутил-3,3-диметилсульфонилмочевина)-пропил)-2-((хинолин-2-карбонил)-амино)-сукцинамид (соединение 21),

N-[4-(((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-изобутилсульфамоил)-фенил) ацетамид (соединение 48),

N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутил-3-метоксибензолсульфонамид (соединение 100),

4-хлор-N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 116),

N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-4-метокси-бензолсульфонамид (соединение 140),

N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(3-пиридин-3-ил-метоксикарбониламино)-бутил)-4-метоксибензол сульфонамид (соединение 142),

N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 148),

N-циклогексилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-4-метоксибензолсульфонамид (соединение 158),

N-(4-(циклогексилметил)-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-сульфамоил-

фенил)-ацетамид (соединение 160),

N-циклопентилметил-4-гидрокси-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-(пиридин-3-ил-метоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 166),

4-амино-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутил-бензолсульфонамид (соединение 168),

4-амино-N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 171),

2,4-диамино-N-циклопентилметил-N-((2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-бензолсульфонамид (соединение 173),

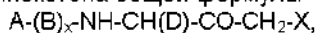
4-гидрокси-N-(2син,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-1-изобутилбен-золсульфонамид (соединение 175), и

N-((2син,3S)-4-циклогексил-2-гидрокси-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-циклопентилметил-4-метокси-бензолсульфонамид (соединение 195)

Сульфонамиды настоящего изобретения можно получить, используя обычные методики. Удобно синтезировать эти соединения обычными способами, синтезируя их из легко доступных исходных материалов. Соединения настоящего изобретения относятся к наиболее легко синтезируемым HIV протеазным ингибиторам (из уже известных). Описанные ранее ингибиторы HIV протеазы часто содержат четыре или более центра, ряд пептидных связей и/или требуют антисмысловых реагентов (таких, как металлоорганические комплексы), для осуществления их синтеза. Относительная простота, с которой можно получать соединения настоящего изобретения, представляет ряд преимуществ при крупномасштабном производстве этих соединений.

Обычно, сульфонамиды формулы I удобно получать из производных  $\alpha$ -аминокислот общей формулы  $A-(B)_x-NH-CH(D)-COOH$ , где символы A, B, X и D имеют указанные ранее значения для соединений формулы I. Такие производные  $\alpha$ -аминокислот часто являются коммерчески доступными или их можно легко получить из коммерчески доступных производных  $\alpha$ -аминокислот известными способами. См., например, J. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991). Хотя в объем изобретения входят использование рацемических смесей таких исходных материалов (если  $x = 0$ ), предпочтительны отдельные энантиомеры в S конфигурации.

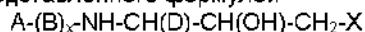
Используя известные методики, производные  $\alpha$ -аминокислот общей формулы  $A-(B)_x-NH-CH(D)-COOH$  можно легко превратить в производные аминокетона общей формулы



где X представляет отщепляемую группу, которая подходящим образом активирует  $\alpha$ -углерод (т.е. переводит метилен в состояние, доступное для нуклеофильной атаки). Подходящие отщепляемые группы хорошо известны специалистам и

включают галиды и сульфаты, такие как метансульфонат, трифторметансульфонат или 4-толуолсульфонат. X может также представлять гидроксильную группу, который in situ превращается в отщепляемую группу (например, за счет обработки триалкил- или триалкилфосфином в присутствии диалкилазодикарбоксилата). Способы получения таких производных аминокетона также хорошо известны специалистам (см., например, Fittkau, J. Prakt. Chem., 315, p. 1037 (1973)). В другом варианте некоторые производные аминокетонов коммерчески доступны (например, от Bachem Bioscience, Inc., Philadelphia, Pennsylvania).

Затем производное аминокетона можно восстановить до соответствующего аминспирта, представленного формулой



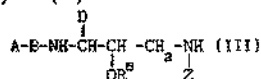
Специалистам известны многие методики восстановления производных аминокетонов, таких как  $A-(B)_x-NH-CH(D)-CO-CH_2-X$  (Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations", p. 527-547, VCH Publishers, Inc., 1989 и приведенные там ссылки). Предпочтительным восстанавливающим агентом является боргидрид натрия. Реакцию восстановления ведут при температуре от около -40°C до около 40°C (предпочтительно при температуре от около 0°C до около 20°C) в подходящем растворителе или системе растворителей, например в водном или чистом тетрагидрофуране или низшем спирте, таком как этанол или метанол. Хотя настоящее изобретение охватывает как стереоспецифичное, так и нестереоспецифичное восстановление производного аминокетона общей формулы  $A-(B)_x-NH-CH(D)-CO-CH_2-X$ , предпочтительно стереоспецифичное восстановление. Стереоселективное восстановление можно осуществить за счет использования хиральных реагентов, которые известны специалистам. В настоящем изобретении стереоселективного восстановления достигают, например, в условиях нехелатирующего восстановления, когда хиральное индуцирование вновь образуемых гидроксильных групп задается стереохимией D группы (т.е. присоединение гидрида по Felkin-Ahn). Особенно предпочтительно стереоселективное восстановление, когда образующийся гидроксил находится в син-положении по отношению к D. Было обнаружено, что если гидроксил находится в син-положении по отношению к D, конечный сульфонамид является ингибитором HIV протеазы, обладающим большей эффективностью, нежели антидиастереоизомер.

Гидроксильная группа аминспирта может быть необязательно защищена любой из известных защищающих кислород групп (таких, как триалкилсил, бензил или алкилоксиметил) до получения защищенного аминспирта формулы  $A-(B)_x-NH-CH(D)-C(OR^6)-CH_2-X$ , где  $R^6$  представляет H или любую подходящую гидроксизащищенную группу. Некоторые подходящие защитные группы описаны у T. W. Greene и P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" 2nd Ed., John Wiley and Sons, 1991).

Затем аминспирт можно подвергнуть взаимодействию с нуклеофильным соединением амина до получения промежуточного соединения

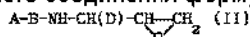


формулы (III)



где D и R<sup>a</sup> имеют указанные ранее значения, а Z представляет либо D' (как указано для соединений формулы I), либо водород

В наиболее выгодной схеме синтеза одновременную активацию метилена и защиту спирта можно осуществить за счет образования N-защищенного аминоксепоксида из кислорода и соседнего с ним метилена до получения промежуточного соединения формулы



где A, B и D имеют указанные ранее значения для соединений формулы I. Подходящие системы растворителей для получения N-защищенного аминоксепоксида включают этанол, метанол, изопропанол, тетрагидрофуран, диоксан, диметилформамид и т.п. (включая их смеси). Подходящими основаниями для получения оксепоксида являются гидроксиды щелочных металлов, трет-бутоксид калия, DBU и т.д. Предпочтительным основанием является гидроксид калия.

Реакцию N-защищенного аминоксепоксида или другого подходящим образом активированного промежуточного соединения с амином ведут в чистом (то есть без растворителя) виде или в таком полярном растворителе, как низшие спирты, вода, диметилформамид или диметилсульфоксид. Реакцию удобно вести при температуре от 0°C до 120°C и предпочтительно от около 20°C до 100°C. В другом варианте реакцию можно вести в присутствии активирующего агента, такого как активированная окись алюминия, в инертном растворителе, предпочтительно в эфире, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан или трет-бутилметилэтиловый эфир, обычно при температуре от комнатной до около 110°C, по способу Posner and Rogers, J Am Chem Soc, 99, p 8208 (1977).

Другие активирующие реагенты включают такие низшие соединения триалкилалюминия, как триэтилалюминий или диалкилалюминий - галиды, например диэтилалюминийхлорид (Overman and Flippin, Tetrahedron Letters, p 195 (1981)). Реакции, которые включают эти соединения, обычно ведут в таких инертных растворителях, как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, толуол или ацетонитрил, при температуре от 0°C до около 110°C. Другие способы удаления защитных групп или раскрытия оксепоксидов аминами или их эквивалентами, такими как азиды или триметилсилилцианид (Gassman and GuggenheN, J Am Chem Soc, 104, p 5849 (1982)), известны и очевидны для специалистов.

Соединения формул II и III, а также их функционально-защищенные производные пригодны в качестве промежуточных соединений для получения соединений формулы I. В тех случаях, когда Z представляет D', соединения формулы III можно превратить в соединения формулы I за счет реакции с сульфонил-активированными соединениями до получения сульфонамидов, сульфонилмочевин, тиокарбаматов и т.п. Способы получения таких сульфонил-активированных соединений

хорошо известны специалистам. Обычно для получения сульфонамидов используют сульфонилгаллоиды. Многие сульфонилгаллоиды коммерчески доступны, другие можно легко получить, используя обычные методики синтеза (Gilbert, B E "Recent Development in Preparative Sulfonation and Sulfation", Synthesis, 1969 3 (1969) и в указанных там ссылках Hoffman, R V "M-Trifluoromethylbenzenesulfonyl Chloride", Org Synth Coll Vol VII, John Wiley and Sons/1990/, Hartman, G D et al, "4-Substituted Thiophene- and Furan-2-Sulfonamides as Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors", J Med Chem, 35, p 3822 (1992) и в указанных там ссылках. Сульфонилмочевины обычно получают в результате взаимодействия амина с сульфурилхлоридом или с подходящим эквивалентом, таким как сульфурил-бис-имидазол или сульфурил-бис-N-метилимидазол. Тиокарбаматы обычно получают при взаимодействии спирта с сульфурилхлоридом или таким подходящим эквивалентом, как сульфурил-бис-имидазол или сульфурил-бис-N-метилимидазол.

В случае соединений формулы III, где Z представляет водород, конверсию полученного первичного амина во вторичный амин можно осуществить известными способами. Такие методики включают реакцию с алкилгаллоидом или алкилсульфонатом, или за счет восстановительного алкилирования альдегида или карбоновой кислоты или ее активированного производного с использованием, например каталитического гидрирования, или с помощью цианоборгидрида натрия (Borch et al, J Am Chem Soc, 93 p 2897 (1971)). В другом варианте первичный амин можно ацилировать, а затем восстановить с помощью борана или другого подходящего восстанавливающего агента, например, по способу Cushman et al, J Org Chem, 56, p 4161 (1991). Эта методика особенно подходит для соединений формулы III, в которых B отсутствует, а A представляет такую защитную группу, как трет-бутоксикарбонил (Boc) или бензилоксикарбонил (Cbz).

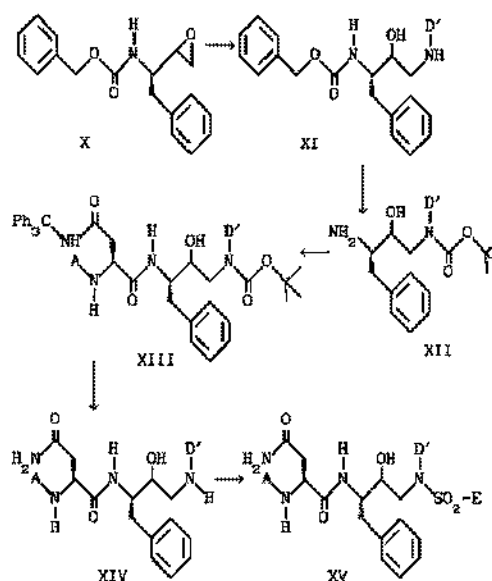
Если переменная A в конкретном соединении формулы I представляет удаляемую защитную группу, удаление этой защитной группы с последующей реакцией полученного амина с соответствующим активированным реагентом приведет к получению другого соединения формулы I. Так, например, реакция с активированным карбоксилатом, таким как ацилгаллоид, (например, фторангидридом, хлорангидридом и бромангидридом), таким активированным сложным эфиром, как нитрофениловый сложный эфир или сложный эфир I-гидроксисукцинимид (HOSU), или таким ангидридом, как симметричный ангидрид или изобутил-ангидрид, или смешанные угольно-фосфорный или угольно-фосфиновый ангидриды, приведет к получению соответствующего амида. Мочевины можно получить при взаимодействии с изоцианатами или аминами в присутствии бис-активированных производных угольной кислоты, таких как фосген или карбонилдиимидазол. Карбаматы можно получить при взаимодействии хлоркарбонатов с карбонатами, этерифицированными такими отщепляемыми группами, как 1-гидроксибензотриазол (HOBT) или HOSU, или со

спиртами в присутствии производных бисактивированной угольной кислоты, таких как фосген или карбонилдиимидазол. Легко понять, что для облегчения специфических реакций может понадобиться защита одной или более из потенциально реакционноспособных групп, с последующим удалением этих групп. Такие модификации схем реакций, указанных ранее, очевидны для специалистов.

Если переменная В в конкретном соединении формулы I отсутствует, а переменная А представляет удаляемую защитную группу, удаление А с последующей реакцией полученного амина с аминокислотой или с соответствующим образом N-защищенным производным, с последующей реакцией свободного α-амин, если он присутствует, как указано ранее, приводят к получению соединения формулы I. Присоединение аминокислот и их производных осуществляют хорошо известными способами пептидного синтеза. Некоторые из этих способов раскрыты Bonanszky и Bodanszky в "The Practice of Peptide Synthesis" Springer-Verlag, Berlin, Germany/1984/, и в книге "The Peptides" Gross and Meinhofer/Eds/, Academic Press, 1979, Vol. I-III (включены сюда по ссылке).

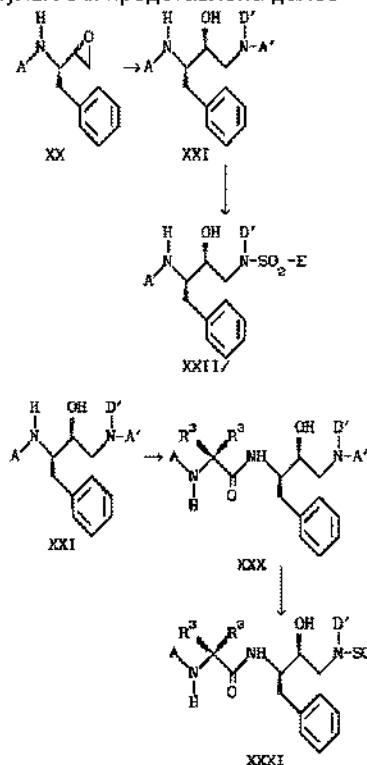
Обычно для синтеза пептидов в растворе α-амин подлежащей присоединению аминокислоты защищают Boc, Cbz, аллилкарбонил (Alloc) или 9-фторенилметоксикарбонил (Fmoc), в то время как свободный карбоксил активируют за счет взаимодействия с таким карбодиимидом, как дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (EDC), или диизопропилкарбодиимид (DIC), необязательно в присутствии такого катализатора как HOBT, HOSU или диметиламинопиридин (DMAP). Можно использовать и другие способы, которые включают применение активированных сложных эфиров, хлорангидридов, энзим-активированных аминокислот и ангидридов, включая N-карбокси-ангидриды, симметричные ангидриды, смешанные угольные ангидриды, угольно-фосфоновые и угольно-фосфорные ангидриды. После образования пептида защитные группы можно удалить такими способами, известными из приведенных ранее ссылок, как гидрирование в присутствии палладиевого, платинового или родиевого катализаторов, за счет обработки натрием в жидком аммиаке, соляной, фтористоводородной, бромистоводородной, муравьиной, трифторметансульфоновой или трифторуксусной кислотой, вторичными аминами, ионами фтора, триметилсилилгалогенидами, включая бромид и иодид, или щелочью.

Одна из наиболее подходящих схем для получения сульфонамидов формулы XV, представлена далее.



Соединения формулы X можно с успехом получить из легко доступных исходных материалов (см. D. P. Getman, J. Med. Chem., 36, p. 288 (1983)). Каждую стадию вышеприведенной схемы синтеза можно вести, как описано ранее.

Наиболее подходящая схема синтеза для получения предпочтительных сульфонамидов формулы XXII представлена далее.



Соединения формулы XX можно с успехом получить из легко доступных исходных материалов (см. B. E. Evans et al., J. Org. Chem., 50, p. 4615 (1985)).

Каждую стадию вышеприведенной схемы синтеза можно осуществлять в соответствии с приведенным описанием.

После превращения соединения формулы XX

в соединение формулы XXI, как подробно раскрыто в предшествующей схеме, соединение формулы XXI можно альтернативно подвергнуть взаимодействию с аминокислотой или производным аминокислоты, как раскрыто ранее, до получения предпочтительного соединения формулы XXXI. Наиболее подходящая схема синтеза, в которой используется такой подход, представлена на стр 83.

Как должно быть очевидно специалистам, вышеуказанные схемы синтеза не должны включать исчерпывающий список всех способов, с помощью которых описанные и заявленные соединения могут быть синтезированы. Специалистам должны быть очевидны и другие способы.

Соединения настоящего изобретения можно модифицировать, вводя соответствующие функциональности для улучшения селективных биологических характеристик. Такие модификации известны специалистам и включают те, которые повышают биологическое проникновение в биологическую систему (то есть, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают доступность при пероральном приеме, повышают растворимость для того, чтобы обеспечить возможность введения за счет инъекций, меняют метаболизм и изменяют скорость выведения.

Соединения формулы I характеризуются превосходной способностью ингибировать активность HIV протеазы и вирусную репликацию. Мы считаем, что это связано со специфическими стерическими и электронными взаимодействиями между протеазой и соединениями формулы I. Это предположение основано на анализе структурных оснований для активности соединений формулы I, с учетом известных кристаллических структур HIV протеазы и таких связанных ингибиторов, как структуры, описанные Miller et al., "Structure of Complex of Synthetic HIV-1 Protease with a Substrate-Based Inhibitor at 2,3 Å Resolution", Science, Vol. 246, pp 1149-1152 (1989)), (включено сюда по ссылке), а также структур, определенных в наших лабораториях. В соответствии с этими структурами активный сайт HIV аспартил-протеазы определяют с использованием глубоких канавок, содержащих субкарманы для накопления различных боковых цепей протеазного субстрата - называемых  $P_1$ - $P_n$  и  $P_1'$ - $P_n'$ , в соответствии с обычной номенклатурой для протеазы. В центре канавки расположены два остатка аспарагиновой кислоты (Asp 25 и Asp25', в соответствии с системой нумерации Miller et al.), так как это типично для активных сайтов аспаргатов известных аспартиловых протеаз, которые, как считают, являются каталитическими остатками энзима. Канавка покрыта двумя  $C_2$ -симметрично расположенными "щитками", которые также осуществляют различные непосредственные и косвенные контакты со связанными субстратами.

Мы считаем, что заместители A, D, D' и E соединений формулы I ассоциируются с HIV протеазой за счет гидрофобных сил в связывающих карманах энзима. Мы также считаем, что водород сульфонамидной группы прочно связывается с молекулой воды, удерживаемой за счет водород-

ных связей на "щитках" протеазы ("молекулы воды на щитках", молекулы воды 511, в соответствии с системой нумерации Meller et al.).

С учетом этого открытия, альтернативный вариант настоящего изобретения относится к новым ингибиторам HIV протеазы, обладающим определенными структурными и физико-химическими особенностями. Мы обнаружили, что соединения, обладающие следующими новыми сочетаниями отличительных черт, удивительно эффективны в качестве ингибиторов HIV протеазы.

(1) первый и второй фрагмент-акцептор водородной связи, по крайней мере, один из которых более сильно поляризуется, нежели карбонил, причем указанные фрагменты одинаковы или различны и способны образовывать водородную связь с атомами водорода молекулы воды "щитка" HIV аспартил-протеазы, если соединение с ней связано,

(2) существенно гидрофобные фрагменты, которые связаны с  $P_1$  и  $P_1'$ , связывающими карманами указанной аспартил-протеазы, если соединение с ней связано,

(3) третий фрагмент, связывающий водород, который может быть донором или акцептором водородной связи, способный к одновременному водородному связыванию с Asp25 и Asp25', указанной аспартил-протеазы, если соединение с ней связано,

(4) дополнительно занятый объем пространства, по крайней мере,  $100\text{\AA}^3$ , если соединение связано с активным сайтом указанной аспартил-протеазы, причем указанное пространство перекрывается с объемом пространства, который должен заполниться нативным субстратом указанной HIV аспартил-протеазы или ее негидролизующим изостером,

(5) энергия деформации связи соединения указанной HIV аспартил протеазы с указанным соединением не превышает  $10\text{ ккал/моль}$  и

(6) нейтральный или благоприятный вклад энтропии от суммы всех электростатических взаимодействий между соединением и протеазой, когда соединение связано с указанной HIV аспартил-протеазой.

Соединения, обладающие вышеперечисленными особенностями, можно легко идентифицировать или сконструировать известными специалистам способами, используя сочетания химических соображений и расчетных способов. Так, например, специалисты могут легко идентифицировать или выбрать связывающие водород и гидрофобные фрагменты или группы, отвечающие условиям п (1) - (3), при этом особенности (4) - (6) можно определить, используя хорошо известные расчетные способы определения структур (например, конформацией) и энергетические свойства молекул.

Более того, соединения, характеризующиеся особенностями (1) - (6), перечисленными ранее, можно получить, используя обычные методики, включая химический синтез и выделение природных продуктов. Мы предпочитаем схему синтеза, подробно описанную ранее для соединений формулы I.

Мы обнаружили, что если ингибитор HIV про-

теазы образует водородные связи с молекулой воды "щитка" за счет двух связывающих водород фрагментов, по крайней мере, один из которых более сильно поляризуется нежели карбонил, способность этих соединений ингибировать активность HIV протеазы очень сильно возрастает по сравнению с обычными ингибиторами HIV протеазы

Без какого-либо желания ограничиваться теорией мы считаем, что сильные водородные связи, которые создаются между молекулой воды "щитка" и двумя связывающими водород фрагментами, по крайней мере, один из которых более сильно поляризуется, нежели карбонил, снижает полную связывающую энергию ингибитора. Большинство ингибиторов HIV протеазы из известных специалистам используют только карбонильные группы для связывания с молекулой воды щитка и поэтому хуже ингибиторов настоящего изобретения. Мы считаем, что возрастание поляризации за счет большего дипольного момента сильно поляризуемого связывающего водород фрагмента (по сравнению с дипольным моментом карбонильного фрагмента) создает более сильную и прочную водородную связь с молекулой воды щитка. Мы предпочитаем использовать четырехвалентную окисленную серу, шестивалентную окисленную серу и пентавалентный окисленный фосфор в качестве сильно поляризуемого связывающего водород фрагмента. Наиболее предпочтительны четырехвалентная окисненная сера и шестивалентная окисненная сера в качестве сильно поляризуемого связывающего водород фрагмента. Шестивалентная окисненная сера ( $-SO_2-$ ) наиболее предпочтительна.

Мы обнаружили, что если сильно поляризуемый связывающий водород фрагмент представляет сульфонамид, полная энергия связывания ингибитора особенно низка. Мы считаем, что такое увеличение стабильности связано с конкретными конформационными характеристиками сульфонамидной S-N связи.

Конкретно, сульфонамидная S-N связь существует только в двух низко-энергетичных ротамерах (см. J. B. Nicholas et al., J. Phys. Chem., 95, p. 9803 (1991) и R. D. Bindas et al., J. Am. Chem. Soc., 112, p. 7861 (1990)). Это оказывает эффект фиксации этой части молекулы в благоприятной конформации, где один или оба сильно поляризуемых S=O кислорода могут быть включены во взаимодействия водородных связей со щитковой водой.

Остальные пять структурных и физико-химических особенностей, перечисленных ранее (т.е. особенностей (2) - (6)) обычно рассматриваются специалистами, как повышающие способность соединения к конкурирующей активности и ингибированию HIV протеазы. Хотя существуют несколько других отличительных особенностей, которые, как считают, улучшают ингибирующую особенность (как, например, связывание основной цепи ингибитора с энзимом), мы обнаружили, что комбинация только пяти вышеуказанных элементов, вместе с новым элементом (1), типифицирует эффективные HIV протеазные ингибиторы. Вообще, энергия связывания конкретного ингибитора

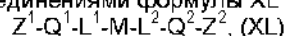
протеазы понижается, если гидрофобные фрагменты ингибитора расположены так, чтобы ассоциировать с гидрофобными связывающими карманами энзима. В случае HIV-1 протеазы расположение и природа  $P_1$  и  $P_1'$  связывающих карманов известны специалистам (см., например, M. Miller et al. ранее). Существенно гидрофобные боковые цепи, которые входят в хорошо определенные  $P_1$ ,  $P_1'$  связывающие карманы, также известны специалистам. Предпочтительные боковые цепи расположены внутри 4Å энзима, если связаны с HIV протеазой. Предпочтительные гидрофобные боковые цепи включают те, которые практически аналогичны цепям гидрофобных природных и синтетических  $\alpha$ -аминокислот, включая аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин,  $\alpha$ -аминоизобутилкумасляную кислоту, аллоизолейцин, тирозин и триптофан. До тех пор, пока часть этой боковой цепи находится в контакте с объемным растворителем, или простирается наружу из энзима, нельзя считать, что она полностью находится в  $P_1$  или  $P_1'$  и может содержать такую полярную функциональность, как заряженный амин в этом положении.

Было также установлено специалистами, что наличие гидроксильной группы внутри водородной связи вблизи к двум каталитическим остаткам аспарагиновой кислоты HIV протеазы (Asp25 и Asp25'), является важной особенностью для эффективного ингибитора HIV протеазы (см., например, R. Bone et al., "X-ray Crystal Structure of the HIV Protease Complex with L-700417 an Inhibitor with Pseudo  $C_2$  Symmetry", J. Am. Chem. Soc. 113, p. 9382-84 (1991)). Кроме того, следует учитывать, что геометрия Asp-связанного водородной связи фрагмента является особенно важной. Хотя мы и предпочитаем использовать в этом положении гидроксильную группу, приемным может быть любой фрагмент, образующий водородную связь, который способен образовывать водородные связи с Asp остатками. Такие образующие водородные связи фрагменты хорошо известны специалистам (например, фосфиновая кислота (D. Grobelhy et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 169 p. 1111 (1990))). Следует также учитывать, что связывание конкурирующих ингибиторов с HIV протеазой оптимальным образом осуществляется за счет наличия ингибиторного пересечения объема, перекрывающего объем, занятый нативным полипептидным субстратом, если он связан с активным сайтом энзима. Эффективные ингибиторы HIV протеазы обычно имеют относительно небольшую разницу в энергии между их связью и свободным состоянием (то есть, небольшую энергию деформации связывания). Наиболее предпочтительные ингибиторы HIV протеазы настоящего изобретения имеют энергию деформации связывания не более чем 10 ккал/моль (предпочтительно не более 7 ккал/моль). Однако, следует отметить, что ингибиторы HIV протеазы могут взаимодействовать с HIV протеазой более чем в одной конформации, которая аналогична полной энергии связывания (см. K. H. Murthy, J. Ho. Chem. 267 (1992)). В этих случаях энергия деформации связывания принимается равной разности между энергией свободного соединения и средней энер-

гией конформацией, наблюдаемых в тех случаях, когда ингибитор связан с энзимом

Кроме того, следует учитывать, что большинство эффективных ингибиторов протеазы не имеет отталкивающих электростатических взаимодействий с целевой протеазой в их связанном состоянии. Такие некомплементарные (например, электростатические) взаимодействия включают отталкивающие заряд-заряд, диполь-диполь и заряд-диполь взаимодействия. Более конкретно, в большинстве предпочтительных ингибиторов HIV протеазы настоящего изобретения сумма всех электростатических взаимодействий между соединением и энзимом, если соединение связано с энзимом, составляет нейтральный или благоприятный вклад в энтальпию связывания.

Предпочтительные соединения, отличающиеся вышеуказанными чертами (1) - (6), являются соединениями формулы XL



где  $Q^1$  и  $Q^2$  независимо представляют акцепторный фрагмент водородной связи, способный связываться с атомами водорода молекулы воды щитка HIV аспартил-протеазы, при условии, что, по крайней мере, один из  $Q^1$  или  $Q^2$  более сильно поляризуется, нежели карбонил.

$M$  является связывающим водород фрагментом, который может быть либо донором, либо акцептором водородной связи, способным к одновременному связыванию с Asp25 и Asp25' указанной HIV аспартил-протеазы,

$Z^1$  и  $Z^2$  являются независимо ациклическими или циклическими линкерными фрагментами и

каждый из  $Z^1$  и  $Z^2$  может присутствовать необязательно, и, если присутствует, его независимо выбирают из групп, которые занимают объем пространства, перекрывающийся с объемом пространства, которое должно быть занято нативным субстратом указанной HIV аспартил-протеазы.

Более предпочтительные соединения формулы XL содержат, по крайней мере, одну группу  $Q^1$  или  $Q^2$ , содержащую  $-SO_2-$ . Наиболее предпочтительные соединения формулы XL содержат, по крайней мере, одну группу  $Q^1$  или  $Q^2$ , содержащую замещенный сульфонамид.

В одном варианте настоящего изобретения соединения формулы XL могут быть дополнительно "затруднены" "конформационными блокировками", такими как макроциклические кольцевые структуры. Такие затруднения хорошо известны специалистам пептидомиметики и могут привести к соединениям с высокой биологической активностью. См., например, Dhanoa, D. S. et al. "The Synthesis of Potent Macrocyclic Renin Inhibitors" *Tetrahedron Lett.* 33, 1725 (1992) and Flynn, G. A. et al. "An Acyl-Ninium Ion Cyclization Route to a Novel Conformationally Restricted Dipeptide MNic Applications to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition" *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7914 (1989).

Настоящее изобретение включает также новые способы для точной идентификации, конструирования или предсказания HIV ингибиторов, отличающихся структурными и физико-химическими отличительными особенностями (1) - (6). С помощью этих способов специалисты могут

легко предсказать и получить особенно эффективные ингибиторы HIV протеазы.

Мы обнаружили, что наиболее эффективны следующие способы идентификации, конструирования или предсказания эффективных ингибиторов HIV протеазы:

(a) выбор соединения-кандидата определенной химической структуры, которое содержит первый и второй акцепторный фрагмент для образования водородной связи, причем, по крайней мере, один из них более поляризуем, нежели карбонил, и указанные фрагменты одинаковы или различны, третий фрагмент, образующий водородную связь, который может быть либо донором, либо акцептором водородной связи, и по крайней мере, два существенно гидрофобных фрагмента,

(b) определение низкоэнергетической конформации для связывания указанного соединения с активным сайтом HIV аспартил-протеазы,

(c) оценка способности указанных первого и второго акцепторных фрагментов, образующих водородную связь, к образованию водородной связи с молекулой воды щитка указанной HIV аспартил-протеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации,

(d) оценка способности указанных существенно гидрофобных фрагментов к ассоциации с  $P_1$  и  $P_1'$  связывающими карманами указанной аспартил-протеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации,

(e) оценка способности указанного третьего образующего водородную связь фрагмента образовывать водородные связи с Asp25 и Asp25' указанной HIV аспартил-протеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации,

(f) оценка перекрывания объема, занятого указанным соединением, если указанное соединение связано с указанной HIV аспартил-протеазой в указанной конформации, и объема, занятого нативным субстратом HIV аспартил-протеазы или ее негидролизующим изостером, если указанный полипептид связан с указанной аспартил-протеазой,

(g) оценка энергии деформации связывания указанного соединения с указанной аспартил-протеазой,

(h) оценка вклада в энтальпию суммы всех электростатических взаимодействий указанного соединения и указанной HIV аспартил-протеазы, если указанное соединение связано с ней в указанной конформации, и

(i) принятие или отклонение указанного соединения-кандидата в качестве ингибитора HIV протеазы, на основании определений и оценок, осуществленных в п. (b) - (h).

Используя новые комбинации изложенных ранее стадий в способе скринирования, специалисты могут с успехом избежать потерь времени и дорогостоящих экспериментов для определения энзимативной ингибирующей активности конкретных соединений. Этот способ также пригоден для облегчения рационального конструирования ингибиторов HIV протеазы и анти-HIV-вирусных агентов, включая терапевтические и профилактические агенты против HIV инфекций.

Соответственно, настоящее изобретение относится к таким ингибиторам и антивирусным агентам, которые получают в результате описанного способа скринирования

Для осуществления вышеописанных оценок можно использовать различные обычные методики. Обычно эти способы включают определение положения и близости связывания указанного фрагмента, объем пространства, занимаемый связанным соединением, энергию деформации связывания указанного соединения и энергии электростатического взаимодействия. Примеры обычных методик, подходящих для вышеуказанных оценок, включают методы квантовой механики, молекулярной динамики, способ Монте-Карло, способы систематического поиска и дистанционной геометрии (G R Marshall, *Ann, Ref Pharmacol Toxicol*, 27, p 193 (1987)). Для осуществления этих способов были созданы специальные компьютерные программы. Примеры таких программ включают Gaussian 92, вариант C, (M J Frisch, Gaussian, Inc, Pittsburgh, PA o 1992), AMBER, version 3.0 (U C Singh, University of California at San Francisco, o 1992), QUANTA/CHARMM (Molecular Simulations, Inc, Burlington, MA o 1992), and Insight II/Discover (Biosym Technologies Inc, San Diego, CA o 1992). Эти программы можно дополнить, например, используя Silicon Graphics Workstation, IRIS 4D/35 or IBM RISC/6000 workstation model 550.

Остальные системы обеспечения и пакеты программ известны, и их применение очевидно для специалистов.

Дополнительный анализ реальных детализированных взаимодействий комплекса HIV протеаза-ингибитор можно использовать для более конкретного определения связывающих ассоциаций между энзимом и связанным ингибитором. Такой анализ можно осуществить, например, изучая раствор комплекса с помощью одномерных и многомерных методик ЯМР. Выгодно по возможности обогатить энзим и/или ингибитор такими стабильными изотопами, как  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^2\text{H}$  для более точного определения связывающей конформации и расстояний. Для повышения разрешения при наблюдении взаимодействий можно использовать такие методики, как введение изотопов.

В качестве дополнительных или альтернативных исследований комплекса HIV протеаза-ингибитор можно изучать дифракцию рентгеновских лучей. Процесс определения структур комплексов белков/ингибитор с использованием рентгеноскопических методик, описанных ранее, хорошо известен и уже использовался для многих различных комплексов (см N J Blundel and L N Johnson, *Protein Crystallography*, Academic Press (1976) and *Methods in Enzymology*, Vol 114 and 115, H W Wyckoff et al, eds, Academic Press (1985)).

Этот способ можно использовать, например, с высокой степенью очистки препаратами HIV протеазы, закомплексованными с представляющим интерес ингибитором в буферированном растворе (обычно при pH от около 4,5 до около 8,0). Комплексы дают возможность закристаллизоваться в присутствии осаждающего агента (например, сульфата аммония) в условиях, которые приводят

к образованию отдельных кристаллов комплекса. Конкретные условия для кристаллизации HIV протеазы с различными ингибиторами были хорошо документированы (см, например, G B Dreyer et al, *Biochemistry*, 31, p 6646 (1992)). Применение сфокусированного пучка рентгеновских лучей и соответствующим образом подготовленного и установленного кристалла (предпочтительно пучка рентгеновских лучей от вращающегося анодного генератора рентгеновских лучей или синхротрона) обеспечивает получение дифракционной картины от отраженного пучка рентгеновских лучей.

Определение дифракционной картины можно осуществить с помощью визуализации на фотобумаге, экспонируемой рентгеновским лучом, или в другом варианте, используя специальный детектор (такой, как изготавливаемый Siemens Analytical X-Ray Instruments, Inc (Madison, WI) или систему изображений R-axi II от Rigaku Corporation (поставляемую Molecular Structure Corporation, the Woodlands, TX). Другие системы для создания и обработки данных по дифракции рентгеновских лучей известны специалистам.

Расшифровка данных по дифракции рентгеновских лучей дает трехмерную структуру. Для этой расшифровки создана компьютерная программа (X-PLOR) Yate University, 1992, распространяемая Molecular Simulation, Inc.)

Вообще, используя вышеописанные методики с соответствующим образом подготовленным кристаллическим комплексом, можно определять структуру с точностью около 2-3 Å (при R = 0,25 или менее). Как очевидно специалистам, эти значения достаточны для определения взаимодействий между HIV протеазой и данным соединением, так что становится ясно, выполняются ли условия (1) - (6) и, соответственно, является ли данное соединение ингибитором HIV аспартил-протеазы. Итак, в соответствии с настоящим изобретением могут быть сконструированы и предсказаны дополнительные ингибиторы на основании сочетания кристаллографической структурной информации и расчетных методов.

Так, например, для того, чтобы предсказать связывание предполагаемого ингибитора по способу настоящего изобретения, этот ингибитор исследуют на предмет определения того, содержит ли эта молекула функциональности, которые не достаточно хорошо представлены в существующих моделях силового поля в CHARMM (Molecular Simulation Incorporated Burnington, MA) или AMBER (профессор P A Kollman, UC SF). Если какая-либо функциональность представлена недостаточно хорошо, мы исследуем всю опубликованную информацию по структурам для молекул, содержащих такие функциональности, и в некоторых случаях проводим высокоэффективные *ab initio* расчеты на простых молекулах, содержащих такие функциональности, для определения их предпочтительных конформаций и разностей энергий между различными конформациями. Более точные параметры, описывающие эти функциональные группы, можно затем получить для силовых полей CHARMM и/или AMBER и использовать их в дальнейших расчетах.

Далее, предполагаемый ингибитор распола-

гают в трехмерном пространстве наряду с другими, родственными ингибиторами, конформаций связей для которых были ранее определены с помощью кристаллографических исследований рентгеновских лучей. Для управления процессом сравнения используют как Ван-дер-Ваальсовский объем, так и электростатические потенциалы. Такое сравнение обычно осуществляют с помощью таких программ, как Quantal (Molecular Simulations) или Insight 11 (Biosym Technologies, San Diego, CA).

Такое сравнение можно осуществить и вручную, используя эти программы, или за счет автоматизированной процедуры в таких программах (например, методом "наложения" или Quanta или "APEX" модулей Insight 11). Результат такого сравнения является первой информацией о конформации "связей" кандидата в ингибиторы. Затем этот ингибитор помещают в активный сайт HIV протеазы и минимизируют энергию конформаций при фиксированных в пространстве атомах энзима. Такую минимизацию обычно осуществляют, используя CHARMM или AMBER силовые поля.

Так как ингибиторы могут иногда связываться в множественные или неожиданные конформации внутри активного сайта, мы часто осуществляем дополнительные поиски конформаций связей комплекса энзим-ингибитор. Так, например, можно использовать различные методики поиска Монте-Карло (как, например, в Conformational Search Module of Quanta), наряду с высокотемпературной динамикой и симулированным отжигом. Эти методы поиска позволяют определить, существуют ли альтернативные, разумные низкоэнергетические конформации, в которых ингибитор может быть связан с энзимом. Эффект сольватации и десольватации при образовании различных комплексов энзим-ингибитор может быть оценен за счет таких программ, как DEZPH1 (Biosym), Polaris (Molecular Simulations) и AMSOL (профессор C. Cramer, University of Minnesota).

В результате таких поисков получают набор из одной или более связанных конформаций для кандидата в ингибиторы.

Для каждой из таких низкоэнергетических конформаций можно затем добавить молекулы воды к активным сайтам энзима и релаксировать всю систему. И, наконец, симуляции молекулярной динамики можно использовать для изучения подробных движений энзима, ингибитора и связанных молекул воды.

Окончательный набор оставшихся низкоэнергетических конформаций (обычно их остается очень мало) представляет предполагаемые конформации связей кандидата в ингибиторы. Каждая конформация включает нашу оценку динамической гибкости всей системы (ингибитор, энзим и молекулы воды).

Для изучения первых нескольких соединений в серии обычно используют более усовершенствованную методику, если существуют очень большие неопределенности возможных типов связывания в активном сайте энзима. Для остальных соединений в серии низкоэнергетические конформеры, полученные в результате исследо-

ваний первых соединений, обеспечивают информацию для возможных энергетических конформеров ингибиторных соединений. Кроме того, кристаллографическая информация о конформации связанных комплексов первых соединений в серии часто бывает доступна. Такие предварительные расчеты и структурные исследования значительно облегчают предсказания конформаций связей молекул-кандидатов в ингибиторы.

В качестве примера указанного способа скринирования мы осуществили следующую оценку соединения 140 (таблица II), предпочтительного соединения настоящего изобретения, как указано далее.

Предсказание конформации и энергии связывания соединения 140 с HIV протеазой.

Силовое поле для бензолсульфонамидной части соединения 140 получают из *ab initio* расчетов и включают в AMBER силовое поле. Последнее CHARMM параметры силового поля для этого фрагмента, как оказалось, соответствовали результатам, полученным при исследовании минимизации энергии, и были использованы во всех Quanta/CHARMM расчетах.

Низкоэнергетические конформеры, полученные в результате конформационных исследований первых соединений в ряду сульфонамидов (таких, как соединение 16), обеспечили информацию о возможных низкоэнергетических конформерах соединения 140. Эти низкоэнергетические конформеры сравнивают в трехмерном пространстве с другими родственными ингибиторами, для которых конформации связей были ранее определены кристаллографически с использованием рентгеновских лучей. Такой процесс сравнения осуществляют с помощью Quanta и, в некоторых случаях, с помощью "конформационного поиска", необязательного для Quanta. При таком сравнении в качестве сравнительной кристаллической структуры используют комплекс HIV-1 протеазы с соединением 16. Энергию этой структуры ингибитора минимизируют в активном сайте энзима, используя Quanta/CHARMM. В процессе такой минимизации атомы энзима остаются фиксированными. Включают только воду "щитков". Последние симуляции позволяют энзиму релаксировать и используют различные диэлектрические приближения. Получают единственную низкоэнергетическую конформацию, которая согласуется со всеми полученными ранее конформационными симуляциями и кристаллографическими данными (см. фиг. 1). Как было позднее обнаружено, предсказанная конформация связывания находится практически в соответствии с результатами, полученными с помощью кристаллографии с использованием рентгеновских лучей (см. фиг. 2 и 3).

Как обсуждалось ранее, новые соединения настоящего изобретения являются превосходными лигандами для аспартил протеаз, особенно HIV-1 и HIV-2 протеаз. Соответственно, эти соединения способны метить и ингибировать последние стадии HIV репликации, то есть процессинг вирусных полипротеинов HIV кодируемыми протеазами. Такие соединения ингибируют протеолитический процессинг предшественников вирусных полипротеинов за счет ингибирования ас-

партил-протеазы. Так как аспартил-протеаза существенна для продуцирования зрелых вирионов, ингибирование такого процессинга эффективно блокирует размножение вирусов за счет ингибирования инфекционных вирионов, особенно из хронически инфицированных клеток. Соединения настоящего изобретения с успехом ингибируют способность HIV-1 вирусов инфицировать immortalized T клетки человека на протяжении дней, что определено в анализе внеклеточного p24 антигена - специфического маркера вирусной репликации. Остальные антивирусные анализы подтвердили эффективность этих соединений.

Соединения настоящего изобретения можно использовать обычным образом для борьбы с вирусами, такими как HIV и HTV, которые зависят от аспартил-протеаз для обязательных актов в их жизненном цикле. Такие способы лечения, уровни доз и другие требования могут быть подобраны специалистами на основании доступных методик и способов. Так, например, соединение настоящего изобретения можно объединить с фармацевтически приемлемым адъювантом для введения инфицированному вирусом пациенту фармацевтически приемлемым способом и в количестве, эффективном для уменьшения серьезности вирусной инфекции.

В другом варианте соединения настоящего изобретения можно использовать в вакцинах и в способах защиты индивидуумов от вирусной инфекции на протяжении длительного промежутка времени. Эти соединения можно использовать в таких вакцинах либо отдельно, либо вместе с другими соединениями настоящего изобретения способом, соответствующим обычному применению ингибиторов протеазы в вакцинах. Так, например, соединение настоящего изобретения можно объединить с фармацевтически приемлемыми адъювантами, которые обычно используют в профилактических эффективных количествах для защиты индивидуумов на протяжении длительного промежутка времени против HIV инфекции. Как таковые, новые ингибиторы протеазы настоящего изобретения можно вводить как агенты для лечения или предотвращения HIV инфицирования млекопитающих.

Соединения формулы I, особенно те, которые имеют молекулярный вес менее чем около 700 г/моль, можно легко абсорбировать в потоке крови млекопитающих при пероральном приеме. Соединения формулы I с молекулярным весом менее чем около 600 г/моль в большинстве своем, по-видимому, демонстрируют пригодность при пероральном введении. Такая столь удивительная пероральная доступность делает такие соединения превосходными агентами для лечения и профилактики с пероральным введением против HIV инфекции.

Соединения настоящего изобретения можно вводить здоровым или HIV инфицированным пациентам либо в виде единственного агента, либо в сочетании с другими антивирусными агентами, которые нарушают цикл репликации HIV. За счет введения соединений настоящего изобретения с другими антивирусными агентами, которые нацелены на различные акты жизненного цикла виру-

сов, терапевтический эффект этих соединений повышается. Так, например, совместно вводимый антивирусный агент может быть таким, который нацелен на ранние акты жизненного цикла вирусов, например, на проникновение в клетку, обратную транскрипцию и интеграцию вирусной ДНК в клеточную ДНК. Анти-HIV агенты, которые нацелены на такие ранние акты в жизненных циклах вирусов, включают диданозин (ddl), алицитабин (ddC), d4T, зидовудин (AZT), полисульфатированные полисахариды, ST4 (растворимый CD4), ганцикловир, ди-деоксицитидин, тринатрийфосфоноформат, элфорнитрин, рибавирин, ацикловир, альфа-интерферон и трименотрексам. Кроме того, не-нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как TJO или невирапин, можно использовать для усиления эффекта соединений настоящего изобретения, а также такие, как ингибиторы утраты вирусной оболочки, ингибиторы транс-активирующих протеинов, такие как tat или rev, или ингибиторы вирусной интегразы.

Объединенные терапии способа настоящего изобретения обладают синергетическим действием при ингибировании HIV репликации, так как каждый компонент-агент комбинации действует на различные сайты HIV репликации. Использование таких комбинаций также выгодно снижает дозы данного обычного антиретровирусного, которые должны были бы понадобиться для целевого терапевтического или профилактического эффекта, при сравнении с тем, если бы этот агент вводили как монотерапевтический. Эти комбинации могут снизить или исключить побочные эффекты обычных отдельных антиретровирусных терапий, и при этом не ухудшить антиретровирусную активность этих агентов. Такие комбинации снижают потенциал устойчивости при терапии за счет одного агента, минимизируя при этом сопутствующую токсичность. Эти комбинации могут также повысить эффективность обычных агентов, не повышая при этом их токсичности. В частности, мы обнаружили, что эти соединения действуют синергетически по предотвращению репликации HIV в T клетках человека. Предпочтительные комбинированные терапии включают введение соединения настоящего изобретения с AZT, ddl, ddC или d4T.

В другом варианте, соединения настоящего изобретения можно вводить совместно с другими ингибиторами HIV протеазы, такими как Ro 31-8959 (Roche), Z-735524 (Merck), XM 323 (Du-Pont Merck) и A-80987 (Abbot) для повышения эффекта лечения или профилактики против различных вирусных мутантов или членов других квази-видов HIV.

Мы предпочитаем введение соединений настоящего изобретения в виде отдельных агентов или в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы ретровирусов, например, производными AZT, или другими ингибиторами HIV аспартил-протеазы. Нам кажется, что совместное введение соединений настоящего изобретения с ингибиторами обратной транскриптазы ретровирусом или ингибиторами HIV аспартил-протеазы может оказывать существенный синергетический эффект, за счет чего наблюдается предотвращение, существенное снижение или полное исключение вирус-



ной инфекционности и связанных с этим симптомов

Соединения настоящего изобретения можно также вводить в сочетании с иммуномодуляторами (например, бропиримин, антиальфаинтерферон человека антителами, IL-2, GM-CSF, метионин-энкефалином, альфа-интерфероном, диэтилди-тиокарбаматом, фактором некроза опухоли, налтр-рексоном и ГРРО) и антибиотиками (например, пентамидинизтиоратом) для предотвращения или борьбы с инфекциями и заболеваниями, связанными с HIV инфекциями, такими как AIDS и ARC

Если соединения настоящего изобретения вводят в комбинированной терапии с другими агентами, их можно вводить последовательно или одновременно. В другом варианте фармацевтические или профилактические композиции настоящего изобретения могут содержать комбинацию ингибитора аспартил-протеазы настоящего изобретения и другого терапевтического или профилактического агента

Хотя настоящее изобретение сфокусировано на использовании раскрытых здесь соединений для предотвращения и лечения HIV инфекции, соединения настоящего изобретения можно также использовать в качестве ингибиторных агентов для других вирусов, которые зависят от аналогичных аспартил-протеаз для обязательных актов своих жизненных циклов. Эти вирусы включают также как и другие AIDS-подобные заболевания, вызываемые ретровирусами, такими как вирусы иммунодефицита sNiaip (но не ограничиваются ими) HTLV-1 и HTLV-II. Кроме того, соединения настоящего изобретения можно также использовать для ингибирования других аспартил-протеаз, и, в частности, других аспартил-протеаз человека, включая ренин, и аспартил-протеазы, которые процессируют предшественники эндотелина

Фармацевтические композиции настоящего изобретения содержит любое из соединений настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли с любыми фармацевтически приемлемыми носителями, адьювантами или разбавителями. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты и разбавители, которые можно использовать в фармацевтических композициях настоящего изобретения, включают (хотя и не ограничиваются ими) ионообменные агенты, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, протеины сыворотки, такие как альбумин сыворотки человека, такие буферные вещества, как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамин-сульфат, динатрий кислый фосфат, кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидную двуокись кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры, полиэтилен-полиоксизетилена, полиэтиленгликоль и ланолин

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить перорально, парентерально, за счет ингаляций, поверхностно, рек-

тально, через нос, под язык, вагинально или с помощью имплантаций контейнера. Предпочтительны пероральное введение и инъекции. Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут содержать любые обычные нетоксичные, фармацевтически-приемлемые носители, адьюванты или наполнители. Термин парентерально, используемый здесь, включает подкожное, внут-рикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутрисиновиальное, внутрigrудинное, внутрикапсульное, внутриязвенное и внутриопухолевое введение за счет инъекций или инфузий

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных препаратов для инъекций, например, в виде стерильных водных или масляных суспензий для инъекций. Эти суспензии могут быть получены известными специалистам способами с применением диспергирующих или смачивающих агентов (таких, как например, Твин 80) и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций могут быть также стерильными растворами или суспензиями для инъекций в нетоксичном, парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди подходящих носителей и растворителей, которые можно использовать, примерами могут служить маннит, вода, раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителей или суспендирующей среды обычно используют стерильные фиксированные масла. Для этих целей можно использовать любые смешанные масла, включая синтетические моно- и диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее диглицеридные производные, можно использовать для получения препаратов для инъекций, таких как природные фармацевтически приемлемые масла, например оливковое или касторовое масло, особенно в их полиэтоксилированном виде. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечные спиртовые растворители или дисперсанты, такие как Ph. Helv или аналогичный спирт

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить перорально в любых приемлемых для перорального приема дозовых формах, включая (но не ограничиваясь ими) капсулы, таблетки и водные суспензии и растворы. В случае таблеток для перорального применения, носители, которые обычно используют, включают лактозу и кукурузный крахмал. Такие скопляющие, как стеарат магния, также обычно добавляют. Для перорального введения в форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если перорально принимают водные суспензии, активный ингредиент соединяют с эмульгирующим и суспендирующим агентами. При желании можно добавлять подслащивающие, и/или ароматизирующие, и/или окрашивающие агенты

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно также вводить в форме суппозиторий для ректального введения. Такие композиции можно приготовить за счет перемешивания соединения настоящего изобретения с подходя-

щим нераздражающим эксципиентом, который остается твердым при комнатной температуре, но становится жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в ректуме с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают (хотя и не ограничиваются ими) масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Поверхностное нанесение фармацевтических композиций настоящего изобретения особенно подходит, если желательное лечение включает участки или органы, легко доступные при поверхностном нанесении. Для поверхностного нанесения на кожу фармацевтические композиции должны быть сформулированы с подходящими мазями, содержащими активные компоненты, суспензированные или растворенные в носителе. Носители для поверхностного введения соединений настоящего изобретения включают (но не ограничиваются ими), минеральные масла, жидкую нефть, белый петролеум, пропиленгликоль, соединения полиоксиз-тилен-полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. В другом варианте фармацевтические композиции можно получить из подходящих лосьонов или кремов, содержащих активное соединение, суспензированное или растворенное в носителе. Подходящие носители включают (но не ограничиваются ими) минеральные масла, сорбитанмонос-теарат, полисорбат 60, воск цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиновый спирт и воду. Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно также наносить поверхностно на нижнюю часть кишечного тракта с помощью композиций ректальных суппозиторий или в виде подходящих клизм. В объем настоящего изобретения включены также поверхностно-трансдермальные повязки.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить в виде аэрозолей через нос или за счет ингаляций. Такие композиции приготавливают в соответствии с хорошо известными специалистам-фармацевтам способами, и могут быть приготовлены в виде физиологических растворов с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, ускорителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродородов и/или других солюбилизующих агентов, известных специалистам.

Уровни доз от около 0,01 до около 100 мг/кг веса тела в день, предпочтительно от около 0,5 до около 50 мг/кг веса тела в день активного соединения, представляются подходящими для предотвращения и лечения вирусных инфекций, включая HIV инфекцию. Обычно фармацевтические композиции настоящего изобретения принимают от 1 до 5 раз в день, или, в другом варианте, в виде непрерывных вливаний. Такое лечение можно применять в качестве терапии острых или хронических состояний. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалами носителя для получения единичной дозовой формы, будет меняться в зависимости от подлежащего лечению хозяина и конкретного способа введения. Обычно препарат содержит от около 5% до около 95% активного соединения (вес/вес). Предпочтительно, чтобы такие препара-

ты содержали от около 20% до около 80% активного соединения.

После улучшения состояния пациента поддерживающую дозу соединения, композиции или комбинации настоящего изобретения можно вводить при желании. Соответственно, доза или частота приема или оба они могут быть уменьшены, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором улучшившееся состояние сохраняется, когда симптомы бывают снижены до нужного уровня, лечение следует прекратить. Для пациента, однако, может понадобиться промежуточное лечение на длительной основе после возврата симптомов заболевания.

Как должно быть очевидно специалистам, более низкие или более высокие дозы, нежели те, которые указаны ранее, могут понадобиться. Конкретные дозы и схему лечения для каждого конкретного пациента определяют различные факторы, включающие активность конкретно используемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время приема, скорость выведения, комбинацию лекарств, тяжесть и ход заболевания, предрасположенность пациента к инфекции и точку зрения лечащего врача.

Соединения настоящего изобретения могут быть полезны также в качестве коммерческих реагентов, которые эффективно связываются с аспартил-протеазами, особенно HIV аспартил-протеазой. В качестве коммерческих реагентов соединения настоящего изобретения и их производные можно использовать для блокировки протеолиза целевых пептидов или можно получить их производные, которые свяжутся со стабильной смолой в качестве связанного субстрата для применения в афинной хроматографии. Эти и другие применения, которые характеризуют коммерческие ингибиторы аспартил-протеазы, должны быть очевидны специалистам.

Для более полного понимания настоящего изобретения далее приводятся следующие примеры. Эти примеры даны только в иллюстративных целях и никоим образом не ограничивают объем изобретения.

#### Общие материалы и способы

Все температуры даны в градусах Цельсия. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляют, используя E Merck силикагель 60 F<sub>254</sub> пластины толщиной 0,25 мм и элюируя указанной системой растворителей. Детектирование соединений осуществляют, обрабатывая пластины соответствующим визуализирующим агентом, таким как 10% раствор фосфомолибденовой кислоты в этаноле, или 0,1% раствором нингидрина в этаноле с последующим нагреванием и/или экспонированием УФ свету или парам иода. Хроматографию на толстом слое силикагеля также осуществляют на пластинах Merck 60 F<sub>254</sub> ("преп-пластины") толщиной 0,5, 1,0 или 2,0 мм. После проявления пластины полоски силикагеля, содержащие целевое соединение, выделяют и элюируют соответствующим растворителем. Аналитическую ВЭЖХ осуществляют, используя Water Delta Pak, 5 мкм двуокись кремния, колонку с обращенной фазой C18, 3,9 мм внутр. диаметр x 15 см дли-

ны при скорости потока 1,5мл/мин, используя следующую таблицу

Подвижная фаза А = 0,1%CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в H<sub>2</sub>O

В = 0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в CH<sub>3</sub>CN

Градиент Т = 0мин, А (95%), В (5%)

Т = 20мин, А(0%), В (100%)

Т = 22,5мин, А (0%), В (100%)

Препаративную ВЭЖХ осуществляют так же, используя среду с обращенной фазой C18. Времена удерживания для ВЭЖХ фиксируют в минутах. Спектра ЯМР записаны на спектрометре Bruker AMX 500, снабженным либо обратным, либо QNP зондом, на 500МГц, и получены в указанном растворителе

Были определены константы ингибирования для каждого соединения относительно HIV-1 протеазы с использованием метода, описанного в основном M W Pennington et al, Peptides 1990, GNet, E and D. Andrew, Eds, Escrom, Leiden, Netherlands (1990)

Соединения формулы I тестируют по их анти-вирусной эффективности в нескольких вирусологических анализах. В первом анализе соединения добавляют в виде раствора в ДМСО к культуре тестовых клеток CCRM-CEM, штамма CD4<sup>+</sup> Т-клеток лимфомы человека, предварительно остро инфицированных HIV<sub>10b</sub>, в соответствии со стандартным протоколом (см MEEK, T D et al, Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues", Nature 343, p 90 (1990)). Предпочтительными соединениями являются те, которые способны ингибировать 90% вирусной инфективности при концентрациях 1мкМ или менее. Более предпочтительными соединениями являются те, которые способны ингибировать 90% вирусной инфекционности при концентрациях 100нМ или менее.

Действие соединений на ингибирование репликации вирусов измеряют, определяя концентрацию HIV внеклеточного р24 антигена, используя коммерческий энзимный иммуноанализ (от Coulter Corporation, Hialeah, F Z)

В зависимости от типа клеток и нужных значений, образование синцитий, активность обратной транскриптазы (RT) или цитопатический эффект в результате способа захвата красителя можно также использовать как величины антивирусной активности. См H. Mitsuura and S. Broder, "Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-dideoxynucleosides", Proc Natl Acad Sci USA y 83, pp 1911-1915 (1986). Действие соединений формулы I на клинические изоляты других HIV-1 штаммов определяют, получая (low-passaged) вирус от HIV-инфицированных пациентов и анализируя действие ингибиторов в плане предотвращения инфицирования HIV вирусами в свежеприготовленных моноядерных клетках периферической крови человека (PBMC).

Поскольку соединения формулы I способны ингибировать репликацию HIV вируса в Т-клетках человека, и, кроме того, их можно поставлять млекопитающим перорально, очевидно, что они имеют клиническую применимость для лечения HIV инфекции. Эти тесты предсказывают способность соединений ингибировать HIV протеазу ин

виво

#### Пример 1

А Соединение XI ((син)-ОН, D' = бензил) 184г нейтральной окиси алюминия (Brockman Super 1) суспендируют в достаточном количестве диэтилового эфира, для того, чтобы получить перемешиваемую густую суспензию, и обрабатывают 7,48мл бензиламина. После перемешивания в течение 5 минут добавляют 7,28г (1S,2S)-1-(N-бензилоксикарбонил)-амино-2-фенилэтилоксирана, и полученную смесь перемешивают в течение 15 часов. Полученную смесь обрабатывают 15,28г ди-трет-бутилпироксикарбоната и 4,70мл диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3,5 часа, затем обрабатывают 600мл метанола, оставляют выстаиваться в течение 3,5 часа и фильтруют до получения масла желтого цвета, которое очищают хроматографически на силикагеле, используя градиент от 0,5 до 1,5% метанола в метилхлориде до получения 3,88г целевого продукта в виде белого твердого вещества. После дальнейших промывок фильтровальной лепешки метанолом и 3% гидроксидом аммония в метаноле, получают 2,2г 4-бензиламино-2-N-бензилоксикарбониламино-3-гидрокси-1-фенилбутана в нескольких порциях. Каждую из этих порций обрабатывают отдельно, в виде раствора в метилхлориде, 1,1 молярными эквивалентами каждого из ди-трет-бутилпироксикарбоната и диизопропилэтиламина, с последующей обработкой водой, 10% водным KHSO<sub>4</sub> и рассолом, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Объединенные продукты этих реакций очищают хроматографически на силикагеле, используя градиент от 5% до 15% диэтилового эфира в метилхлориде. Полученные чистые фракции собирают и комбинируют с очищенным ранее продуктом, получая 5,49г белого твердого вещества. TCX R<sub>f</sub> = 0,56 метанол (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H-ЯМР/CDCl<sub>3</sub>/ соответствует структуре

В Соединение XII ((син)-ОН, D' = бензил) Раствор 5,49г полученного соединения примера 1А в 40мл этанола гидрируют при слегка избыточном давлении водорода в присутствии 380мг 10% палладия на угле в течение 16 часов. После фильтрования и концентрирования в вакууме целевой продукт получают в виде 4,03г белого твердого продукта. TCX R<sub>f</sub> = 0,21, 95 5 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (метанол) концентрированный NH<sub>4</sub>OH

С Соединение XIII ((син)-ОН, А - бензилоксикарбонил, D' = бензил) Раствор 3,02г соединения, полученного в примере 1В, в 150мл метилхлорида обрабатывают 4,35г N<sup>α</sup>-Cbz-N<sup>δ</sup>-тригидроксибензотриазол-4-гидрата и 1,64г 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, разбавляют 3 объемами диэтилового эфира и промывают последовательно водой, насыщенным бикарбонатом натрия, 10% раствором KHSO<sub>4</sub> и рассолом. После сушки над сульфатом магния и концентрирования в вакууме, получают масло желтого цвета, которое хроматографически очищают на колонке Florisil, используя градиент от 0 до 25% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента до получения 8,00г

указанного в заглавии соединения в виде белой пены TCX  $R_f = 0,51$ , 5% метанол) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )/ $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Соединение XIV ((син)-ОН, А = Н, D' = бензил)

Раствор 7,90г соединения примера 1С в 150мл этанола гидрируют при несколько избыточном давлении водорода в присутствии 550мг 10% палладия на угле в течение 2,5 часа, затем добавляют примерно 50мг 10% палладия на угле, полученную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме до получения целевого продукта в виде 6,66г белого твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки, TCX  $R_f = 0,26$ , 95:5 0,5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (метанол) концентрированный  $\text{NH}_4\text{OH}$

Е Соединение XIV ((син)-ОН, А = зинолин-2-карбонил, D' = бензил) Суспензию 1,51г хинальдиновой кислоты и 6,17г соединения, полученного в примере 1D, в 150мл ацетонитрила, обрабатывают 1,52мл диизопропилэтиламина и 3,58г ВОР реагента. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, затем концентрируют в вакууме. Смолистый остаток разделяют между эфиром и водой, органический слой промывают последовательно рассолом, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, 10%  $\text{KHSO}_4$  раствором и рассолом, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Последующая хроматографическая очистка на силикагеле с использованием от 0 до 8,5% растворителя А в метиленхлориде (где растворитель А представляет смесь 90:10:1 метиленхлорид/метанол/концентрированный гидроксид аммония), дает 5,79г указанного в заглавии соединения в виде белой пены, наряду с 800мг легка загрязненных боковых фракций TCX  $R_f = 0,41$ , 5% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР/ $\text{CDCl}_3$  соответствует структуре

Г Соединение 1 Порцию в 58мг соединения, полученного в примере 1Е, обрабатывают 1мл 90% водного TFA и оставляют выстаиваться в течение 17 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме, а остаток помещают в 3мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают 100мкл DJEA и охлаждают до 0°C. К этому раствору добавляют 26мкл бензолсульфонилхлорида, и полученную смесь перемешивают в течение 18 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. После концентрирования этой смеси в вакууме, остаток очищают с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, а затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 40 до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA для элюирования, до получения 8,3мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,50$ , 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 17,8$ мин

ЯМР( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,62 (дд, 1H), 2,76 (дд, 2H), 2,80 (дд, 1H), 3,118 (д, 2H), 3,34 (дд, 1H), 4,59 (шир с, 1H), 4,68 (шир с, 1H), 3,97 (м, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,68 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,74 (т, 1H), 6,81 (т, 2H), 6,93 (д, 2H), 7,12-7,24 (м, 6H), 7,51 (т, 2H), 7,57 (т, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,77 (т, 2H), 7,97 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,53 (д, 1H)

#### Пример 2

Соединение 2 Порцию в 150мг соединения, полученного в примере 1Е, растворяют в 1мл 90% водного TFA и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрируют в вакууме. Остаток неочищенной соли TFA растворяют в 7мл сухого метиленхлорида, и pH раствора устанавливают pH 8 с помощью 1N NaOH. 56мг смеси

4-фтор-3-ацетамидобензолсульфонилхлорида и 3-фтор-4-ацетамидобензолсульфонил хлорида (примерно 1:1) добавляют, и полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 3 часов, после чего добавляют еще 25мг, и реакции дают протекать еще 12 часов. Затем реакционную смесь разбавляют 50мл этиленхлорида, и органический слой промывают последовательно водой и рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Сырой остаток очищают, используя флеш-хроматографию на колонке с силикагелем, используя градиент от 3 до 5%  $\text{MeOH}$  в метиленхлориде в качестве элюента до получения 60мг указанных в заглавии соединений TCX  $R_f = 0,50$ , 1%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,93$ мин

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,5 (с, 1H), 8,65 (д, 0,5H), 8,58 (т, 0,5H), 8,20 (дд, 0,5H), 7,85 (д, 1H), 7,74 (м, 0,5H), 7,45 - 7,63 (м, 1,5H), 7,14 - 7,25 (м, 6H), 6,78 - 6,95 (м, 5H), 6,70 (д, 1H), 6,41 (с, 0,5H), 6,25 (с, 0,5H), 6,18 (с, 0,5H), 6,10 (с, 0,5H), 4,88 (а, 0,5H), 4,81 (м, 0,5H), 4,37 (д, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,46 (м, 0,5H), 3,35 (м, 0,5H) 3,27 (д, 0,5H), 3,16 (д, 0,5H), 3,14 (д, 1H), 2,45 - 2,75 (м, 5H), 2,16, 2,20 (2с, 3H все)

#### Пример 3

Соединение 3 Порцию в 23мг соединения, полученного в примере 1Е, обрабатывают 1мл 90% водного TFA и оставляют выстаиваться в течение 15 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме, а остаток помещают на 2мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают 6мкл DJEA и охлаждают до 0°C. К этому раствору добавляют 23мг 3,5-диметилизоксазол-4-сульфонилхлорида, и полученную смесь перемешивают в течение 18 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. После концентрирования смеси в вакууме остаток очищают с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA для элюирования, до получения 1,1мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,55$ , 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,5$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 4

Соединение 4 Порцию в 33мг соединения, полученного в примере 1Е, обрабатывают 1мл 90% водного TFA и оставляют выстаиваться в течение 15 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме, а остаток помещают в 3мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают 16мкл DJEA и охлаждают до 0°C. К этому раствору добавляют 10мкл 3-трифторметилбензолсульфонилхлорида, и полученную смесь перемешивают в течение 18 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. После концентрирования смеси в вакууме остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный гради-

ент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA для элюирования до получения 1,1мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,55$ , 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,5\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 5

Соединение 5 Порцию в 20мг соединения, полученного в примере 1Е, обрабатывают 1мл 90% водного TFA и оставляют выстаиваться в течение 18 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме, а остаток помещают в 1мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают 10мкл DJEA и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . К этому раствору добавляют 13мг 2-ацетида-4-метил-5-тиазолсульфонилхлорида, и полученную смесь перемешивают в течение 17 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. После концентрирования смеси в вакууме остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA для элюирования до получения 0,40мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,5$ , 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,8\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 6

Соединение 6 Порцию 33мг соединения, полученного в примере 1Е, обрабатывают 1мл 90% водного TFA и оставляют выстаиваться в течение 16 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме, а остаток помещают в 2мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают 16мкл DJEA и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . К этому раствору добавляют 13мг 5-(изоксазол-3-ил)-тиофен-2-сульфонилхлорида, и полученную смесь перемешивают в течение 18 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. После концентрирования смеси в вакууме, остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA для элюирования до получения 1,5мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,7$ , 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,7\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 7

Соединение 7 Порцию в 35,5мг соединения, полученного в примере 1Е, обрабатывают 1мл 90% водного TFA и оставляют выстаиваться в течение 18 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме, а остаток помещают в 3мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают 16мкл DJEA и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . К этому раствору добавляют 10мг 3-хлорсульфонилбензойной кислоты, и полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. После концентрирования смеси в вакууме, остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA для элюирования до получения 1,6мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,7$  10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,6\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 8

Соединение 8 0,04ммоль соединения примера 10А превращают в свободное основание, разделяя между EtOAc с насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Об-

работка полученного соединения избытком 1%  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  и концентрирование в вакууме дает гидрохлоридную соль в виде белого твердого вещества. Это соединение суспендируют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обрабатывают достаточным количеством DJEA для того, чтобы довести pH до более 10 (влажная pH индикаторная бумага). Полученный раствор обрабатывают 7 молярными эквивалентами хлорметилсилана и перемешивают в течение 15 часов в атмосфере азота, затем обрабатывают 0,06ммольями метансульфонилхлорида и перемешивают в течение 1 часа. Полученную смесь концентрируют до небольшого объема, наносят непосредственно на толстую пластину силикагеля и элюируют 7%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Основную поглощающую УФ полосу выделяют и далее очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой до получения указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,65$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 12,3\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Примеры 9 и 192

А Соединение XIV ((син, анти-ОН А = хинолин-2-карбонил, D' = изобутил). Раствор 317мг (0,425ммоль) соединения, полученного в примере 17В, диастереоизомера В, и 0,11мл (0,637ммоль) диизопропилэтиламина в 7мл дихлорметана обрабатывают 139,1мг (0,637ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната. Спустя 24 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном. Полученную смесь промывают водой, 5%  $\text{NaHCO}_3$ , 0,5н  $\text{HCl}$ , рассолом, а затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 20% этилацетат/дихлорметан в качестве элюента до получения 81,2мг быстро перемещающегося гидроксильного диастереоизомера, 65,8мг медленно перемещающегося гидроксил-диастереоизомера и 65,8мг смеси диастереоизомеров, TCX  $R_f = 0,67$ , 40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединения 9 и 192 Раствор 35,1мг (0,041ммоль) полученной смеси диастереоизомеров (1:1) примера 9/192А в 0,8мл дихлорметана обрабатывают 0,8мл трифторуксусной кислоты. Спустя 4 часа полученную смесь концентрируют в вакууме TCX  $R_f = 0,11$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К раствору полученной соли трифторуксусной кислоты (весь выход) в 1мл дихлорметана последовательно добавляют 0,3мл насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ , небольшое количество твердого  $\text{NaHCO}_3$  и 11,8мг (0,054ммоль) бензофуразан-4-сульфонилхлорида. Спустя 3 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном. Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают рассолом, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 2,0мг соединения 9 в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,20$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 14,2\text{мин}$ . 2,7мг соединения 192 также получают в виде белого твердого вещества, которое по данным ЯМР и ВЭЖХ содержит примерно 25% соединения 9 TCX  $R_f = 0,20$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,

ВЭЖХ,  $R_T = 14,2$  мин  $^1H$ -ЯМР соответствует структуре

Пример 10

А Соединение XV ((син)-ОН, А = хинолин-2-карбонил, D' = бензил, TFA соль) Раствор при 0°C 1,027г соединения, полученного в примере 1Е, в 5мл  $CH_2Cl_2$ , обрабатывают 5мл TFA и оставляют выстаиваться в течение 3 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме до получения 0,95г указанного в заглавии соединения, которое используют без дальнейшей очистки

В Соединение 10 Раствор 30,2мг соединения, полученного в примере 10А, в 3мл  $CH_2Cl_2$ , обрабатывают 0,33мл DJEA и 31,1мг m-бензолсульфонилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов, затем обрабатывают 2мл концентрированного водного гидроксида аммония. Двухфазную смесь перемешивают еще в течение 16 часов, концентрируют в вакууме, а остаток разделяют между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, а остаток очищают с помощью препаративной хроматографии на толстом слое силикагеля, используя 3% MeOH/ $CH_2Cl_2$  в качестве элюента до получения 4,5мг указанного в заглавии соединения. TCX  $R_f = 0,5$ , 3% MeOH/ $CH_2Cl_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,4$  мин  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

Пример 11

Соединение 11 Раствор 57,9мг соединения, полученного в примере 10А, в 5мл  $CH_2Cl_2$ , обрабатывают 30мкл DJEA и 9,3мкл диметилсульфонилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 12 часов, затем обрабатывают дополнительными 30мкл DJEA и 9,3мкл диметилсульфамойлхлорида и реакцию ведут еще 12 часов. Полученную смесь разбавляют затем  $CH_2Cl_2$  и промывают насыщенным  $NH_4Cl$ , водный слой промывают  $CH_2Cl_2$ , а объединенные органические экстракты сушат над сульфатом магния. В результате фильтрования и концентрирования получают остаток, который обрабатывают на хроматографической колонне, используя 2,5% MeOH/ЕЮАс в качестве элюента. Получают продукт с небольшими примесями, его далее очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, используя линейный градиент от 35% до 100%  $CH_3CN/H_2O$  с 0,1% TFA для элюирования. ВЭЖХ  $R_T = 13,0$  мин ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  9,15 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,16 - 7,38 (м, 5H), 7,05 (д, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,87 (т, 1H), 5,85 (шир с, 1H), 5,62 (шир с, 1H), 4,87 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,08 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,30 (м, 2H), 2,59-2,94 (м, 4H), 2,81 (с, 6H)

Пример 12

А Соединение XIV ((син)-ОН, А = хинолин-2-карбонил, D' = бензил, соль трифторуксусной кислоты) К раствору 1,027г (1,164ммоль) соединения, полученного в примере 1Е, в  $CH_2Cl_2$  (5мл), при температуре от 0 до 5°C добавляют трифторметансульфоновую кислоту (5мл). После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь концентрируют в вакууме до получения 0,95г светло-желтого, смолистого продукта, содержащего один эквивалент трифенилметанола, который используют без последующей очистки

В Соединение 12 К раствору 30,2мг (0,038ммоль) соединения, полученного в примере 12А, в  $CH_2Cl_2$  (3мл), добавляют диизопропиэтиламин (0,33мл, 0,189ммоль) и 2-(пирид-2-ил)-тиофен-5-сульфонил хлорид (13мг, 0,249ммоль). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5% - 100% градиент  $H_2O$ /ацетонитрила в качестве элюента, до получения указанного в заглавии продукта

Пример 13

Соединение 13 К раствору 30мг (0,038ммоль) соединения, полученного в примере 12А, в  $CH_2Cl_2$  (3мл) добавляют диизопропиэтиламин (0,33мл, 0,189ммоль) и 2-(3-фенилсульфонил)-тиофенсульфонилхлорид (0,113ммоль). После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь разделяют на две фазы, добавляя 30% раствор гидроксида аммония (2мл). После перемешивания в течение дополнительных 16 часов полученную смесь концентрируют в вакууме, снова растворяют в этилацетате, промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и сушат в вакууме. В результате очистки с помощью препаративной хроматографии получают целевое соединение

Пример 14

Соединение 14 Соединение, полученное в примере 17В, диастереоизомер В (170мг) обрабатывают 1мл 90% водной TFA и оставляют выстаиваться в течение 12 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме, а остаток помещают в 5мл сухого  $CH_2Cl_2$ . К этому раствору добавляют 3мл насыщенного водного бикарбоната натрия и 50мг 4-фторбензолсульфонилхлорида, и полученную смесь перемешивают в течение 3 часов. Полученную смесь разбавляют  $CH_2Cl_2$  и промывают водой, сушат над сульфатом магния и фильтруют. После концентрирования смеси в вакууме часть остатка очищают с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой  $C_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $CH_3CN/H_2O$  с 0,1% TFA для элюирования до получения 3,0мг указанного в заглавии соединения. TCX  $R_f = 0,25$ , 5%  $CH_3OH$  в  $CH_2Cl_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,78$  мин  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

Пример 15

Соединение 15 Образец смеси 4-фтор-3-ацетамидобензолсульфонилхлорида и 3-фтор-4-ацетамидобензолсульфонилхлорида (примерно, 1:1, полученный от Maybridge Chemicals) разделяют на соответствующие региоизомеры с помощью хроматографии на силикагеле, используя 10% изопропиловый спирт/гексан в качестве элюента. Раствор 4-ацетамидо-3-фторбензолсульфонилхлорида (30мг) и соединения, полученного в примере 17В, диастереоизомер В (80мг) в 10мл  $CH_2Cl_2$ , подвергают взаимодействию по способу примера 14. После обработки и очистки части продукта с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой  $C_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $CH_3CN/H_2O$  с 0,1% TFA в качестве элюента, получают указан-

ное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,25$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 12,91$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 16

Соединение 16 80мг соединения, полученного в примере 17В, диастереоизомера В, подвергают взаимодействию с 45мг 3-ацетамидо-4-фторбензолсульфонилхлорида по способу примера 14 После обработки и очистки части продукта с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, получают 1,4мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,25$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 12,91$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 17

А (2S)-2-((1S, 2R, син, анти)-3-(2-метилпропил)-амино-1-бензил-2-гидроксипропил)-N-хинолин-карбонил)-амино)-N<sup>4</sup>-третилсукцинамид Раствор 683,1мг (0,96ммоль) соединения, полученного в примере 191Д, и 1,9мл (19,2ммоль) изобутиламина в 10мл ацетонитрила в запаянной ампуле нагревают при 90 - 100°C в течение 24 часов После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрируют в вакууме Остаток помещают в дихлорметан и промывают водой, рассолом, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 783,8мг смеси диастереоизомеров TCX  $R_f = 0,11$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XIII (син, анти)-ОН, А = хинолин, -2-карбонил, D' = изобутил Раствор 583,3мг соединения, полученного в примере 17А, и 0,2мл диизопропилэтиламина в 10мл дихлорметана, обрабатывают 256мг ди-трет-бутилдикарбоната Спустя 24 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном Полученную смесь промывают водой, 5%  $\text{NaHCO}_3$ , 0,5н HCl, рассолом, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя 20% этилацетат/дихлорметан в качестве элюента до получения 154,6мг быстрого перемещающегося диастереоизомера А, который, как было обнаружено позднее, обладает антиконфигурацией по гидроксильному центру, 98,8мг более медленно перемещающегося диастереоизомера В, обладающего син-конфигурацией по гидроксильному центру, и 204,6мг смеси диастереоизомеров А и В TCX  $R_f = 0,60$ , 0,67, 40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

С Соединение 17 Раствор 64,6мг соединений, полученных в примере 17В, диастереоизомера В в 1,5мл дихлорметана обрабатывают 1,5мл трифторуксусной кислоты Спустя 4 часа полученную смесь концентрируют в вакууме до получения соли амина и трифторуксусной кислоты, TCX  $R_f = 0,11$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  К раствору 17,8мг полученной соли трифторуксусной кислоты в 1мл дихлорметана последовательно добавляют 0,3мл насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ , небольшое количество твердого  $\text{NaHCO}_3$  и 10,7мг 4-ацетамидобензолсульфонилхлорида Спустя 3

часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном Объединенный слой промывают рассолом, а затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 14,4мг указанного в заглавии соединения в виде белого вещества TCX  $R_f = 0,54$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,58$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 18

Соединение 18 К раствору 20,8мг (0,041ммоль) неочищенной соли трифторуксусной кислоты, полученной, как в примере 17В, диастереоизомера В, в 1мл дихлорметана последовательно добавляют 0,3мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , небольшое количество твердого  $\text{NaHCO}_3$  и 13,6мг (0,054ммоль) 2-ацетамидо-4-метил-5-тиазолсульфонилхлорида Спустя 3 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном Объединенный органический слой промывают рассолом, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 4,8мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,50$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,35$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 19

А 3-Ацетамидобензолсульфонат натрия Раствор 118,6мг (0,55ммоль) 3-ацетамидобензолсульфоновой кислоты в 0,5мл воды обрабатывают 0,55мл (0,55ммоль) 1,0н NaOH при 0°C После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов полученную смесь концентрируют досуха и используют без дальнейшей очистки

В 3-Ацетамидобензолсульфонилхлорид Неочищенную смесь примера 19А охлаждают до 0°C, и добавляют 0,29г (1,38ммоль) пятихлористого фосфора Полученную смесь твердую перемешивают в течение 3 часов, затем добавляют 5мл дихлорметана Спустя 24 часа полученную суспензию фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 81,4мг твердого продукта, который используют без дальнейшей очистки TCX  $R_f = 0,50$ , 40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

С Соединение 19 Раствор 82,7мг (0,098ммоль) диастереоизомера В, полученного в примере 17В, в 2мл дихлорметана обрабатывают 2мл трифторуксусной кислоты Спустя 4 часа полученную смесь концентрируют в вакууме до получения соли амина и трифторуксусной кислоты, которую используют без дальнейшей очистки TCX  $R_f = 0,11$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Раствор этой соли (весь выход) в 2мл дихлорметана обрабатывают последовательно 0,5мл насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ , небольшим количеством твердого  $\text{NaHCO}_3$  и раствором 81,4мг (0,046ммоль) соединения, полученного в примере 19В Спустя 3 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном Объединенный органи-



ческий слой промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 24,7 мг указанного вещества, ТСХ  $R_f = 0,42$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,8$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 20

Соединение 20. Раствор 209,0 мг (0,24 ммоль) соединения, полученного в примере 17В, диастереоизомера В, в 5 мл дихлорметана, обрабатывают 5 мл трифторуксусной кислоты. Спустя 4 часа полученную смесь концентрируют в вакууме. ТСХ  $R_f = 0,11$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К раствору этого остатка в 2 мл дихлорметана последовательно добавляют 0,5 мл насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ , небольшое количество твердого  $\text{NaHCO}_3$  и 70,2 мг (0,32 ммоль) бензофуран-4-сульфонилхлорида. Спустя 3 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном. Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 108,0 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества, ТСХ  $R_f = 0,60$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 14,95$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 21

Соединение 21. Соединение, полученное в примере 17В, диастереоизомер В, (228 мг, 0,27 ммоль) растворяют в 1 л  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$  (10 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 3,5 часа, затем концентрируют досуха до получения соли трифторуксусной кислоты в виде желтого твердого вещества, которое используют в следующей реакции без очистки. К раствору этого остатка (34,7 мг, 0,05 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавляют основание Хеунига (41 мкл, 0,24 ммоль) и диметилсульфамойлхлорида (11 мкл, 0,09 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 17 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , а органический слой сушат над сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования получают остаток, который обрабатывают на хроматографической колонке с силикагелем, используя 8%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, получая целевое соединение, которое затем очищают с помощью препаративной ВЭЖХ. ВЭЖХ  $R_T = 13,8$  мин. ТСХ  $R_f = 0,40$ , 8%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 22

А N<sup>α</sup>-изоциано-L валина метиловый сложный эфир. К соли  $\text{HCl}$  метилового сложного эфира валина (2,08 г, 12,40 ммоль) в 20 мл толуола добавляют 20% раствор фосгена в толуоле (32 мл, 62,0 ммоль), и полученный раствор нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме до получения бледно-желтой жидкости, которую используют в последующей реакции без дополни-

тельной очистки. ТСХ  $R_f = 0,88$ , 50% гексан/ $\text{EtOAc}$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В N<sup>α</sup>-2-пиридилметил-оксикарбонил-L-валина метиловый сложный эфир. Смесь 2-пиридилкарбинола (941 мкл, 9,75 ммоль) и соединения, полученного в примере 22А (1,28 г, 8,12 ммоль), оставляют при перемешивании в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 мл) в течение 12 часов, затем реакционную смесь концентрируют, а остаток обрабатывают хроматографически, элюируя 50% гексан/ $\text{EtOAc}$  до получения 2,03 г указанного в заглавии соединения в виде бесцветного масла. ТСХ  $R_f = 0,26$ , 50% гексан/ $\text{EtOAc}$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

С N<sup>α</sup>-2-пиридилметил-оксикарбонил-L-валин. Раствор соединения, полученного в примере 22В (634 мг, 2,38 ммоль) в смеси 1/1 н  $\text{HCl}/\text{TGF}$  (6 мл), содержащей 12 н  $\text{HCl}$  (0,5 мл), оставляют при перемешивании при комнатной температуре в течение 15 часов, но по данным ТСХ присутствует все еще много исходного материала. Затем добавляют 1 мл  $\text{HCl}$  (более 12 н), и реакционную смесь перемешивают еще 48 часов. Затем реакционную смесь концентрируют досуха и разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , получая целевую карбоновую кислоту в виде нерастворимой смолы, которую затем промывают дополнительной порцией  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , получая соединение 22С, которое содержит небольшие количества 22В. Этот материал используют в последующей реакции без дальнейшей очистки. ТСХ  $R_f = 0,11$ , 8%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

Д Соединение XXX (A = 2-пиридилметил-оксикарбонил, R<sup>3</sup>-изопропил, R<sup>4</sup> = H, D' = изобутил, A' = трет-бутоксикарбонил). К соединению, полученному в примере 21В (277 мг, 0,82 ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл), добавляют 1-β-диметиламинопропил-3-этилкарбодимидгидрохлорид (210 мг, 1,1 ммоль), кислоту 22С (402 мг, 1,10 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол гидрат (148 мг, 1,10 ммоль). Реакция протекает в течение 12 часов при комнатной температуре, затем реакционную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают последовательно насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{NaHCO}_3$ , а органический слой сушат над сульфатом магния. В результате фильтрования и концентрирования получают остаток, который обрабатывают на хроматографической колонке с силикагелем, используя 17%  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, в результате чего получают 396 мг продукта. ТСХ  $R_f = 0,26$ , 17%  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

Е Соединение 22. Соединение, полученное в примере 22Д (396 мг, 0,69 ммоль), растворяют в 90% водной  $\text{TFA}$  (11 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре, затем концентрируют досуха. К раствору этого остатка (231 мг, 0,33 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляют избыток твердого  $\text{NaHCO}_3$  (приблизительно 1 г) и насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (20 мкл), а затем N-ацетилсульфанилхлорид (116 мг, 0,50 ммоль), и реакцию ведут 12 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , и органический слой сушат над



сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования получают остаток, который обрабатывают на хроматографической колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 8%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученный остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (76,1 мг) ВЭЖХ  $R_T = 12,1$  минуты TCX  $R_f = 0,46$ , 8%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ), 8,76 (д, 1H), 8,40 (шир с, 1H), 8,26 (т, 1H), 7,72 (д, 2H), 7,76 (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,25 (м, 4H), 7,16 (шир д, 1H), 6,47 (д, 1H), 5,65 (д, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,91 (т, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,23 (д, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,68-3,10 (м, 3H), 2,22 (м, 3H), 2,0 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 0,85 (д, 3H), 0,80 (д, 3H), 0,71 (д, 3H), 0,65 (д, 3H).

#### Пример 23

Соединение 23. Получают по способу примера 22, за исключением того, что 4-пиридилкарбонил используют в реакции с продуктом примера 22А ВЭЖХ,  $R_T = 12,0$  мин TCX  $R_f = 0,50$  (8%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 24

Соединение 24. Раствор соединения, полученного после удаления защиты трифторуксусной кислотой у соединения примера 22D (по способу примера 22Е, 215 мг, 0,31 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре, обрабатывают диизопропилэтиламином (214 мкл, 1,23 ммоль) и диметилсульфамоилхлоридом (40 мкл, 0,37 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрируют и обрабатывают хроматографически на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Получают целевое соединение, которое затем очищают с помощью препаративной хроматографии (ВЭЖХ, выход 9,5 мг) ВЭЖХ  $R_T = 14,4$  мин TCX  $R_f = 0,88$ , 11%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 25

Соединение 25. Это соединение получают по способу примера 22, за исключением того, что 3-пиридилкарбонил используют для реакции с соединением примера 22А, а в реакции, соответствующей 22Е, материал с удаленной защитой (трифторацетат) подвергают взаимодействию с бензофуран-4-сульфонилхлоридом ВЭЖХ  $R_T = 9,4$  мин TCX  $R_f = 0,10$ , 11%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 26

Соединение 26. Раствор соединения, полученного после удаления трифторуксусной кислотой защиты у соединения примера 22D (как указано в примере 22Е, 27 мг, 0,14 ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают избытком твердого  $\text{NaHCO}_3$  (пример 1 г), и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (7 мкл), затем интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь декантируют от твердого вещества, концентрируют, затем остаток очищают непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (3,0 мг белого твердого вещества - выход) ВЭЖХ  $R_T = 14,7$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 27

Соединение 27. Раствор 33 мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают

последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 20 мг N,N-диизопропилэтиламина и 9,3 мг аллилхлорформата. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5N HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 2:1 смесь (5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) диэтиловый эфир до получения 24 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,53$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,53$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 28

Соединение 28. Раствор 47,5 мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 28,7 мг N,N-диизопропилэтиламина и 15,2 мг изобутилхлорформата. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5N HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 2:1 смесь (5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) диэтиловый эфир до получения 45 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,60$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,58$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 29

Соединение 29. Раствор 35,6 мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 21,5 мг N,N-диизопропилэтиламина и 0,083 мл 1,0M изопропилхлорформата. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5N HCl и насыщенным NaCl, а затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 2:1 смесь (5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) диэтиловый эфир до получения 33,2 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,56$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,81$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 30

А (2-Пирролидинонил-гидроксиэтил-N-гидроксисукцинимидилкарбоната) Раствор 572 мг 1-(2-гидроксиэтил)-2-пирролидинона и 1,70 г N,N-дисукуцинимидилкарбоната в ацетонитриле обрабатывают при комнатной температуре в атмосфере азота, 1717 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов и концентрируют в вакууме. Остаток поме-

щают в этилацетат и промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 200мг белого твердого вещества  $\text{TCX } R_f = 0,56$ , 10% изопропанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 30 Раствор 68мг соединения, полученного в примере 30А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к раствору 32мг соединения, полученного в примере 40А, и 39мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 4 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 2:1 смесь (5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) диэтиловый эфир до получения 45мг остатка. Около 20мг этого остатка очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 13,5мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества  $\text{TCX } R_f = 0,47$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 12,79$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 31

Соединение 31 Раствор 39,7мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно, при комнатной температуре в атмосфере азота 24мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина и 14,5мг фенилхлорформата. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н  $\text{HCl}$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 2:1 смесь (5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) диэтиловый эфир, до получения 39,7мг указанного в заглавии соединения  $\text{TCX } R_f = 0,53$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,22$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 32

Соединение 32 Раствор 391мг соединения, полученного в примере 39А, в 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (насыщенном водном  $\text{NaHCO}_3$ ) обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 271мг 4-фторбензолсульфонилхлорида и 117мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 420мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества  $\text{TCX } R_f = 0,20$ , 5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_N = 17,41$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 33

Соединение 33 Раствор 30мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают последовательно при комнатной температуре, в

атмосфере азота 18,1мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина и 9,3мг бензилизотиоцианата. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н  $\text{HCl}$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя смесь 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 30,2мг указанного в заглавии соединения в виде белого 30,2мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества  $\text{TCX } R_f = 0,56$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,36$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 34

Соединение 34 Раствор 55мг соединения примера 40А в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре, в атмосфере азота 33,3мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина и 17,8мг 2-метоксиэтилхлорформата. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н  $\text{HCl}$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя смесь 2:1 (5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) диэтиловый эфир, до получения 48,1мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества  $\text{TCX } R_f = 0,56$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,43$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 35

А Соединение XXI ( $\text{D}' = \text{изобутил}$ ,  $\text{A}' = 4$ -фторфенил-гидрохлорид) Раствор 398мг соединения, полученного в примере 32, в этилацетате обрабатывают при  $-20^\circ\text{C}$  газообразной  $\text{HCl}$   $\text{HCl}$  барботируют через смесь в течение 20 минут, причем за это время температура повышается до  $20^\circ\text{C}$ . Затем через смесь барботируют азот в течение 15 минут, и растворитель удаляют в вакууме до получения 347мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества  $\text{TCX } R_f = 0,82$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 35 Добавляют раствор 111мг соединения, полученного в примере 35А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , при комнатной температуре и атмосферном давлении азота, к раствору 118мг соединения, полученного в примере 48А и 133мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают хроматографически с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 98,8мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества  $\text{TCX } R_f = 0,48$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,18$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 36

Соединение 36 Раствор 48мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 29,0мг N,N-диизопропиламина и 15,1мг 3-бутилхлорформата. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl, насыщенным NaCl, а затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя смесь 2:1 (5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) диэтиловый эфир, до получения 43,8мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,83$ , 5:10:85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0,24$ , 5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,76$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 37

Соединение 37 Раствор 99мг соединения, полученного в примере 51D в 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (насыщенном водном  $\text{NaHCO}_3$ ) обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 83,2мг 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорида и 29мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 107мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта. ТСХ  $R_f = 0,35$  (5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 17,27$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 38

Соединение 38 К раствору 32мг соединения, полученного в примере 35А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота 14мг бензилхлорформата и 21мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 4 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 10% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 33мг продукта, ТСХ  $R_f = 0,62$ , 10% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 17,27$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 39

А Соединение XXI ( $D' = \text{изобутил}$ ,  $A = \text{трет-бутоксикарбонил}$ ,  $A' = \text{H}$ ) Раствор 4,1г эпоксида XX ( $A = \text{Вос}$ ) в 30мл этанола обрабатывают 22,4мг изобутиламина и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. Полученную смесь концентрируют до получения указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта, который используют без последующей очистки. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,91 (д, 3H), 0,93 (д, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,68 (шир с, 2H), 2,40 (д, 2H), 2,68 (д, 2H), 2,87 (дд, 2H), 2,99 (дд, 1H), 3,46 (дд, 1H), 3,75 (шир с, 1H), 3,80 (шир с, 1H), 4,69 (д, 1H), 7,19-7,32 (м, 4H)

В Соединение 39 К раствору 514,1мг соеди-

нения, полученного в примере 39А, в дихлорметана (10мл), добавляют водный бикарбонат натрия (5мл) и N-ацетилсульфанилхлорид (428,4мг). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют этилацетатом, промывают бикарбонатом натрия, насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 20% этилацетат в дихлорметане в качестве элюента, до получения 714,4мг указанного в заглавии продукта. ТСХ  $R_f = 0,63$ , 60% этилацетат/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 15,3$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 40

А Соединение XXII ( $D' = \text{изобутил}$ ,  $A = \text{H}$ ,  $E = 4\text{-ацетамидофенил}$ ), гидрохлорид Через раствор 691,4мг (1,296ммоль) соединения, полученного в примере 39В, в 20мл этилацетата при  $-20^\circ\text{C}$  барботируют безводный газообразный HCl в течение 10 минут. Ледяную баню удаляют, и спустя еще 15 минут реакционную смесь продувают азотом, затем концентрируют в вакууме до получения 610мг указанного в заглавии продукта, который используют без дополнительной очистки

В Соединение 4 Раствор 41,5мг неочищенного соединения примера 40А в 5мл дихлорметана обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 18,1мг L-дигидрооротовой кислоты, 0,031мл (0,176 ммоль) диизопропилэтиламина, 15,5мг (0,115ммоль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата, 22мг (0,115ммоль) ЕДС. Спустя 1 час суспензию обрабатывают 1мл диметилформамида. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают водой, насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя (1/2/17 объем/объем/объем) 30% гидроксид аммония/метанол/дихлорметан/ в качестве элюента, до получения 34,2мг указанного в заглавии продукта. ТСХ  $R_f = 0,33$ , 1/2/17 объем/объем/объем 30% гидроксид аммония/метанол/дихлорметан/ ВЭЖХ  $R_T = 11,3$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 41

Соединение 41 К раствору 42,8мг соединения, полученного в примере 40А, в 5мл дихлорметана последовательно добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота 17,2мг N-трет-бутилглиоксалево́й кислоты, 0,032мл диизопропилэтиламина, 16мг гидрата 1-гидроксibenзотриазола, 22,6мг ЕДС. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают водой, 0,5н соляной кислотой, промывают бикарбонатом натрия, насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 40% этилацетат/дихлорметан в качестве элюента до получения 14,9мг указанного в заглавии продукта. ТСХ  $R_f = 0,47$ , 40% этилацетата/дихлорметан, ВЭЖХ

$R_T = 15,2$  мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

Пример 42

Соединение 42 К раствору 43,5 мг неочищенного соединения, полученного в примере 40А, в 5 мл дихлорметана, добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 13,0 мг сукциновой кислоты, 0,024 мл диизопропиламина, 15,0 мг 1-гидроксibenзотриазолгидрата и 21,3 мг ЕДС. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают бикарбонатом натрия, насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью тонкослойной препаративной хроматографии, используя 1/2/11 объем/объем/объем 30% гидроксид аммония/метанол/дихлорметан/ в качестве элюента до получения 35,3 мг указанного в заглавии продукта. ТХ  $R_f = 0,25$ , 1/2/11 объем/объем/объем 30% гидроксид аммония/метанол/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 11,6$  мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

Пример 43

Соединение 43 К раствору 42,8 мг соединения, полученного в примере 40А, в 5 мл дихлорметана добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 14,1 мг L-пироглутамовой кислоты, 0,024 мл диизопропиламина, 14,8 мг 1-гидроксibenзотриазол гидрата, 20,9 мг ЕДС. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают водой, 0,5 н соляной кислотой, промывают бикарбонатом натрия, насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 1/2/11 объем/объем/объем 30% гидроксид аммония/метанол/дихлорметан/ в качестве элюента до получения 29,9 мг указанного в заглавии соединения. ТХ  $R_f = 0,33$ , 1/2/11 объем/объем/объем 30% гидроксид аммония/метанол/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 11,7$  мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

Пример 44

А 3-пиридилметил-N-гидроксисукцинимидилкарбонат

К раствору 181,0 мг 3-пиридинкарбинола в 5 мл ацетонитрила добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 0,72 мл диизопропиламина и 354,1 мг N,N-дисукцинимидилкарбоната. Спустя 4 часа полученную смесь концентрируют в вакууме до получения твердого вещества желтого цвета, которое используют без дополнительной очистки.

В Соединение 44 К раствору 59,1 мг неочищенного соединения, полученного в примере 40А, в 3 мл дихлорметана, добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 0,075 мл диизопропиламина и 48,3 мг соединения, полученного в примере 44А. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в диэтиловый эфир и экстрагируют 3x25 мл 0,5 н HCl

Объединенные водные экстракты доводят до pH 8 твердым бикарбонатом натрия и экстрагируют 3x25 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью тонкослойной препаративной хроматографии, используя 1/2/17/20 об/об/об 30% гидроксид аммония/метанол/дихлорметан/диэтиловый эфир/в качестве элюента, до получения 10,3 мг указанного в заглавии соединения. ТХ  $R_f = 0,4$ , 1/2/17/20, об/об/об/30% гидроксид аммония/метанол/дихлорметан/диэтиловый эфир, ВЭЖХ  $R_T = 11,8$  мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

Пример 45

Соединение 45 К раствору 28,3 мг соединения, полученного в примере 39А, в 4 мл дихлорметана добавляют 1 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 9,2 мг бикарбоната натрия и 0,013 мл бензолсульфонилхлорида. Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 10% диэтиловый эфир/дихлорметан в качестве элюента до получения 19,3 мг указанного в заглавии соединения. ТХ  $R_f = 0,84$ , 25% диэтиловый эфир/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 17,2$  мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

Пример 46

Соединение 46 К раствору 47,0 мг (0,140 ммоль) соединения, полученного в примере 39А, в 4 мл дихлорметана добавляют 1 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 17,6 мг твердого бикарбоната натрия и 41,1 мг 2,4-диметилтиазол-5-сульфонилхлорида. Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 25% этилацетат/дихлорметан в качестве элюента, до получения 34,6 мг указанного в заглавии продукта. ТХ  $R_f = 0,44$ , 25% диэтиловый эфир/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 16,4$  мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

Соединение 47 К раствору 50,7 мг соединения, полученного в примере 39А, в 4 мл дихлорметана, добавляют 1 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 15,2 мг бикарбоната натрия и 2-фторбензолсульфонилхлорида 35,2 мг. Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 10% диэтиловый эфир/дихлорметан в качестве элюента, до получения 40,5 мг указанного в заглавии продукта. ТХ  $R_f = 0,44$ , 25% диэтиловый эфир/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 17,2$  мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

## Пример 48

А N-сукцинимидил-/S/-3-тетрагидрофурилкарбонат

К раствору 12,5мл 1,93М фосгена в толуоле при 0-5°C, добавляют 1,3г /S/-1-3-гидрокситетрагидрофурана. После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь продувают азотом, а затем концентрируют досуха в вакууме до получения 1,486г неочищенного хлорформата. Этот материал помещают в 10мл ацетонитрила и обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 1,17г N-гидроксисукцинимидом и 1,41мл триэтиламина. После перемешивания в течение 14 часов, реакционную смесь концентрируют в вакууме до получения 3,44г указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества.

В Соединение 48 К раствору 87,2мг соединения, полученного в примере 40А, в 5мл дихлорметана, добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 0,113мл диизопропилэтиламина, пропилэтиламина и 68мг соединения, полученного в примере 48А. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают водой, 0,5н HCl, насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя /3/6/20/65 об/об/об/об 30% гидроксид аммония/метанол/диэтиловый эфир/дихлорметан/ в качестве элюента, с последующей кристаллизацией из смеси дихлорметана, диэтилового эфира и гексана до получения 58мг указанного в заглавии продукта. TCX  $R_f = 0,17$ , 75% этилацетат/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 13,1$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

## Пример 49

Соединение 49 В соответствии со способом примера 83 раствор соединения, полученного в примере 39А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , подвергают взаимодействию с 2,4-дифторбензолсульфонилхлоридом в присутствии воды и  $\text{NaHCO}_3$ . После разбавления дополнительным количеством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обработки водой полученный продукт сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографически на силикагеле, используя соответствующую систему растворителей, до получения указанного в заглавии продукта.

## Пример 50

Соединение 50 Раствор 30мг соединения, полученного в примере 58, и 9мкл диметилсульфатомилхлорида в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию по способу примера 14. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой C, используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  и 0,1% TFA в качестве элюента, получают 6,5мг указанного в заглавии соединения. TCX  $R_f = 0,2$ , 3%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,96$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

## Пример 51

А Соединение XXI /A-трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, A' = бензилоксикарбонил/ К рас-

твору соединения, полученного в примере 39А /2,5г, 7,43ммоль/ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл), добавляют триэтиламин (2,1мл, 14,9ммоль) с последующим добавлением бензилового эфира хлоругольной кислоты (1,2мл, 8,1ммоль). Смесь оставляют при перемешивании при комнатной температуре в течение 6 часов. Раствор разбавляют 1л  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают водой. Органические слои сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют при пониженном давлении, затем чистят с помощью хроматографии на силикагеле. Система с градиентом растворителя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 3/7 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Указанный в заглавии продукт (2,97г) получают в виде бесцветного масла. TCX  $R_f = 0,14$ , 3/7 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение XXI /A = H, D' = изобутил, A' = бензилоксикарбонил, гидрохлорид/ В раствор 1,5г (3,187ммоль) соединения, полученного в примере 51А, в этил ацетате (25мл) продувают безводный газ HCl в течение 10мин. Удаляют баню со льдом, и после этого реакционную смесь дополнительно продувают в течение 15мин азотом, затем концентрируют в вакууме до получения 1,29г указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества, которое используют непосредственно для последующей реакции. TCX  $R_f = 0,14$ , 10% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

С Соединение XXI /A = /S/-3-тетрагидрофурилоксикарбонил, D' = изобутил, A' = бензилоксикарбонил/ К раствору 1,077г неочищенного соединения, полученного в примере 51В (2,647ммоль) в ацетонитриле (10мл), последовательно добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота 1,61мл (9,263ммоль) диизопропилэтиламина и 910мг (3,97ммоль) соединения, полученного в примере 48А. После перемешивания в течение 3 часов добавляют дополнительно 223мг (0,973ммоль) соединения, полученного в примере 48А. Смесь перемешивают в течение 16 часов и затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают водой, 0,5 HCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток чистят с помощью хроматографии на колонке с силикагелем при низком давлении, используя градиент от 10% до 25% этилацетата в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, с выходом 1,025г указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,10$ , этилацетат/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

Д Соединение XXI /A = (S)-3-тетрагидрофурилоксикарбонил, D' = изобутил, A' = H/ Раствор 872мг /1,799ммоль/ соединений, полученных в примере 51С, в (10мл) этилового спирта добавляют, при комнатной температуре в атмосфере азота, к суспензии 87мг (10вес %) 10% палладия на угле в (5мл) этилового спирта и гидрируют в течение 16 часов при небольшом положительном давлении водорода. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 553,2мг указанного в заглавии продукта в виде бесцветного стекла, которое используют непосредственно в последующей реакции. TCX  $R_f =$

0,46, 10% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Е Соединение 51 К раствору 72,7мг (0,207ммоль) соединения, полученного в примере 51D, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) добавляют водный раствор бикарбоната натрия (1мл), твердого бикарбоната натрия 22,6мг (0,27ммоль) и 2-пирид-2-ил-тиофен-5-сульфонилхлорида 64,6мг (0,249ммоль). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью тонкослойной препаративной хроматографии, используя 15-30% этилацетат/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 53мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества, TCX  $R_f = 0,25$ , 25% этилацетат/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,3$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР соответствует структуре

Пример 52

А N-гидроксисукцинимидил-/RS/-3-гидроксипетрагидрофурилкарбонат. Указанное в заглавии соединение получают, как описано в примере 48A, исходя из 0,1г /RS/-3-гидрокси-тетрагидрофурана и получая 2,3г твердого белого продукта

В Соединение 52 К раствору 105мг соединения, полученного в примере 35A, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота, 112мг соединения, полученного в примере 52A, и 126мг N,N-диизопропилэтиламина. Смесь перемешивают в течение 4 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, с выходом продукта 101,4мг. TCX  $R_f = 0,52$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,05$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 53

Соединение 53 К раствору 72,3мг (0,19ммоль) соединения, полученного в примере 51D, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) добавляют водный раствор бикарбоната натрия (1мл), твердый бикарбонат натрия 19,2мг (0,228ммоль), и 4-ацетамидо-3-хлорбензолсульфонилхлорид 61,1мг (0,228ммоль). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют  $\text{EtOAc}$ , промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 20-45%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 49,1мг указанного в заглавии продукта. TCX  $R_f = 0,29$ , 50%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,9$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 54

Соединение 54 Раствор 260мг соединения, полученного в примере 39A, и 45мг 3-ацетамидо-4-фторбензолсульфонилхлорида в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию по способу примера 14. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  и 0,1% TFA в качестве элюента, получают 1,4мг указанного в заглавии соединения

TCX  $R_f = 0,25$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,63$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 55

Соединение 55 35,0мг соединения, полученного в примере 54, обрабатывают 1мл 90% водного раствора TFA и оставляют на 12 часов. Смесь концентрируют в вакууме, и остаток помещают в 10мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают 34мкл DIEA (0,23ммоль) и 20мг 1-бензил-3-трет-бутил-1H-пиразол-5-карбонилхлорида. Смесь перемешивают в течение 1,5 часов, затем разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают 1N раствором HCl. После высушивания над  $\text{MgSO}_4$  и концентрирования в вакууме часть смеси очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  и 0,1% TFA для элюирования до получения 1,1мг указанного в заглавии соединения. TCX  $R_f = 0,8$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 18,25$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 56

А S/-1-фенилэтил-N-гидроксисукцинимидилкарбонат

Указанное в заглавии соединение получают из 9,5мкл S/-1-фенилэтанола и 30мг N,N-дисулфинимидилкарбоната по способу примера 44A. Полученное вещество используют без последующей очистки,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 56, 45,0мг соединения, полученного в примере 58, обрабатывают 1мл 90% водного раствора TFA и оставляют на 12 часов. Смесь концентрируют в вакууме, и остаток помещают в 15мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают смешанным ангидридом, приведенным выше, и 65мкл триэтиламина. Смесь перемешивают в течение 14 часов, затем разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Часть смеси очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  и 0,1% TFA для элюирования до получения 1,1мг указанного в заглавии соединения. TCX  $R_f = 0,5$ , 3%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 17,44$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 57

Соединение 57 30мг соединения, полученного в примере 58, обрабатывают 1мл 90% водного TFA и оставляют на 12 часов. Смесь концентрируют в вакууме, и остаток помещают в 25мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Раствор 14мг полученного свободного амина в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают 6мкл феноксиацетилхлорида и 12мкл триэтиламина. Смесь перемешивают в инертной атмосфере в течение 1 часа, затем разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают 1N раствором HCl. После высушивания над  $\text{MgSO}_4$  и концентрирования в вакууме часть смеси очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  и 0,1% TFA в качестве элюента до

получения 16,5мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,25$ , 3% MeOH в  $CH_2Cl_2$  ВЭЖХ  $R_T = 16,6$ мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 58

Соединение 58 Раствор 500мг соединения, полученного в примере 39А, и 370мг бензофуразан-4-сульфонилхлорида в 10мл  $CH_2Cl_2$  подвергают взаимодействию по способу примера 14. После обработки получают соединение, указанное в заглавии, кристаллизацией из горячего этанола, дальнейшая очистка этого вещества с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $C_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $CH_3CN/H_2O$  и 0,1% TFA в качестве элюента, дает 2,0мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,35$ , 3%  $CH_3OH$  в  $CH_2Cl_2$  ВЭЖХ  $R_T = 17,00$ мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 59

А

R/+/-1-фенилэтил-N-

гидроксисукцинимидилкарбонат

Указанное в заглавии соединение получают из по R/+/-1-фенилэтанола по способу примера 56А с получением белого твердого вещества. Полученное вещество используют непосредственно для последующей реакции,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 59 порцию в 36мг соединения, полученного в примере 58, и 0,21мг ммоль полученного соединения 59А подвергают взаимодействию по способу, описанному в примере 56В. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $C_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $CH_3CN/H_2O$  и 0,1% TFA в качестве элюента, получают 1,0мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,45$ , 3% MeOH в  $CH_2Cl_2$  ВЭЖХ  $R_T = 17,34$ мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 60

Соединение 60 К раствору 70мг соединения, полученного в примере 51D, в 10мл  $CH_2Cl_2$  добавляют 3мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 50мг бикарбоната натрия и 53мг бензофуразан-4-сульфонилхлорида. Смесь интенсивно перемешивают в течение 4 часов, затем полученную смесь разбавляют  $CH_2Cl_2$ , промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния и фильтруют. После концентрирования смеси в вакууме остаток очищают с помощью хроматографии на толстом слое силикагеля, используя 5% MeOH/ $CH_2Cl_2$  в качестве элюента до получения 80мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,80$ , 5% MeOH в  $CH_2Cl_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 14,96$ мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 61

Соединение 61 К раствору 35,5мг (0,076ммоль) соединения, полученного в примере 16, в 1мл дихлорметана, последовательно добавляют 27,6мкл (0,159ммоль) диизопропилэтиламина и 12мкл (0,083ммоль) бензилхлорформата. Спустя 1 час смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с 50% смесью этилацетат/дихлорметан в качестве элюента до

получения 38,7мг указанного в заглавии соединения, в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,63$ , 50% этилацетат/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 15,45$ мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 62

А Бензофуран-4-сульфоновая кислота К раствору 252,0мг (1,05ммоль) натриевой соли о-нитроанилин-м-сульфоновой кислоты в 1мл воды добавляют 0,52мл 2н раствора HCl. Спустя 1/2 часа добавляют 0,68мл (1,05ммоль) гидроокиси тетрабутиламмония (40% в воде). Спустя 2 часа смесь концентрируют в вакууме. Раствор остатка в 7мл уксусной кислоты подвергают обработке 488,5мг (1,10ммоль) тетраацетата свинца. Спустя 24 часа осадок фильтруют и промывают небольшим количеством уксусной кислоты. Твердое вещество далее сушат в вакууме до получения 267,9мг продукта TCX  $R_f = 0,09$ , 10%  $CH_3OH/CH_2Cl_2$

В Бензофуразан-4-сульфонилхлорид К раствору 137,0мг (0,522ммоль) трифенилфосфина в 0,5мл дихлорметана медленно добавляют 47мкл (0,594ммоль) хлористого сульфурпила при 0°C. Удаляют баню со льдом и медленно добавляют неочищенное соединение, полученное в примере 62А, в 0,5мл дихлорметана. Спустя 3 часа смесь подвергают обработке 30мл 50% смеси эфир/гексан. Декантируют надосадочную жидкость в сухую склянку и концентрируют в вакууме. Остаток очищают фильтрованием через прессованный силикагель 25% этилацетатом в качестве элюента до получения 23 мг продукта TCX  $R_f = 0,6$ , 10%  $CH_3OH/CH_2Cl_2$ ,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

С Соединение 62 К раствору 55,7мг (0,066ммоль) соединения, полученного в примере 39А, в 1мл дихлорметана последовательно добавляют 0,5мл насыщенного  $NaHCO_3$ , небольшое количество твердого  $NaHCO_3$  и соединение, полученное в примере 62В. Спустя 3 часа смесь разбавляют дихлорметаном. Разделяют два слоя, и водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают рассолом, затем сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 5,3мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,40$ , 50% этилацетат/дихлорметан, ВЭЖХ  $R_T = 16,5$ мин,  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 63

А Раствор 3,0мг (0,0058ммоль) соединения, полученного в примере 62, в 2мл этилацетата подвергают обработке газом HCl (умеренный поток) в течение 3 минут. Смесь концентрируют в вакууме до получения неочищенной гидрохлоридной соли амина TCX  $R_f = 0,20$ , 10%  $CH_3OH/CH_2Cl_2$

В Соединение 63 К раствору неочищенного соединения, полученного в примере 63А, в 1мл дихлорметана последовательно добавляют 2,1мкл (0,0121ммоль) диизопропилэтиламина и 0,9мкл (0,0064ммоль) бензилхлорформата. Спустя 1 час смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной



хроматографии 90% смесью дихлорметан/метанол в качестве элюента, до получения 2,6мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества, ТСХ  $R_f = 0,34$ , 50% этилацетат/дихлорметан, ВЭЖХ,  $R_T = 17,1$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 64

А 5-/Диметиламино/тиоксометокси-/бензофуразан К раствору 500мг (3,87ммоль) 5-гидроксibenзофуразана в 10 ДМФА добавляют 140мг (4,59ммоль) NaH небольшими порциями. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не прекратится выделение газа. Затем склянку погружают в холодную водяную баню и добавляют 540мг (4,41ммоль) диметилтиокарбамоилхлорида (от Aldrich). Спустя 5 минут водяную баню удаляют, и смесь нагревают до  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливают в 20мл 0,5н NaOH три раза и три раза в воду. Твердое вещество сушат в вакууме до получения 580мг продукта, который используют в следующей реакции без дальнейшей очистки, ТСХ  $R_f = 0,20$ , 20% этилацетат/гексан,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В

5-/Диметиламинокарбонил/тиобензофуразан

Неочищенный продукт, 510мг (2,28ммоль) из примера 64А, нагревают до  $190^\circ\text{C}$  в запаянной трубке. Спустя 5 часов его охлаждают до комнатной температуры, и добавляют этилацетат. Раствор фильтруют через протравленный силикагель и концентрируют в вакууме до получения 360мг продукта, который вновь используют в следующей реакции без дальнейшей очистки. ТСХ  $R_f = 0,20$ , 20% этилацетат/гексан.

С 5-Меркаптобензофуразан К раствору 357,4мг (1,60ммоль) соединения, полученного в примере 64В, в 2мл метанола добавляют 7мл 6н NaOH. Смесь нагревают до  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Смесь выливают в 100мл льда и подкисляют концентрированной HCl. Суспензию фильтруют и промывают три раза водой. Остаток сушат в вакууме до получения 145,6мл продукта. ТСХ  $R_f = 0,70$ , 20% этилацетат/гексан,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Д Бензофуразан-5-сульфонилхлорид Газообразный хлор пробулькивают через раствор 39,9мг (0,26ммоль) соединения, полученного в примере 64С, в смеси 1мл этилацетата и 0,5мл воды в течение 3 минут. Затем смесь неоднократно промывают рассолом, до тех пор, пока осадок больше не образуется. Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют до получения 30мг продукта (52%). ТСХ  $R_f = 0,22$ , 20% Этилацетат/гексан.

Е Соединение 64 Раствор соединений, полученных в примерах 52Д и 39А (суммарные выходы) в смеси 1мл дихлорметана, 0,3мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и небольшого количества твердого  $\text{NaHCO}_3$  перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор разделяют 30мл дихлорметана, и разделяют два слоя. Водный слой один раз экстрагируют дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют

Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии 90% смесью дихлорметан/эфир в качестве элюента до получения 30мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества, ТСХ  $R_f = 0,46$ , 10%  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 17,6$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (с), 1H, 7,96 (д), 1H, 7,65 (д), 1H, 7,25 (м), 5H, 4,65 (д), 1H, 3,85 (м), 1H, 3,78 (м), 1H, 3,30 (д), 2H, 3,10 (м), 2H, 2,90 (м), 2H, 1,90 (м), 1H, 1,40 (с), 9H, 0,90 (д), 6H.

Пример 65

Соединение 65 Раствор 13,1 (0,025ммоль) соединения, полученного в примере 64Е, в 1,5мл этилацетата обрабатывают газообразным HCl (равномерный поток) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 минут. Растворитель удаляют до получения твердого остатка, который используют в следующей реакции без дальнейшей очистки, ТСХ  $R_f = 0,52$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор этой гидрохлоридной соли (полный выход) в 1мл дихлорметана последовательно обрабатывают 9,2мл (0,053ммоль) диизопротиламина и 4,0мл (0,028ммоль) бензилхлорформата. Спустя 3 часа смесь концентрируют и очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии 90% смесью дихлорметан/эфир, в качестве элюента до получения 11,7 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества, ТСХ  $R_f = 0,65$ , 10%  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 17,6$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (с), 1H, 7,96 (д), 1H, 7,65(д), 1H, 7,25 (м), 10H, 5,00 (м), 2H, 4,85 (д), 1H, 3,86 (м), 2H, 3,60 (шир с) 1H, 3,25 (м), 12H, 3,05 (д), 2H, 2,96 (м), 1H, 2,98 (м), 1H, 1,88 (м), 1H, 0,90 (дд), 6H.

Пример 66

Соединение 66 Раствор 100мг (0,46ммоль) соединения, полученного в примере 64Д, и 101мг (0,286ммоль) соединения, полученного в примере 48А, в смеси 2мл дихлорметана и 0,5мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и небольшого количества твердого  $\text{NaHCO}_3$ , перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор разбавляют 50мл дихлорметана, и разделяют два слоя. Водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии 20% смесью этилацетат/гексан в качестве элюента до получения 82мг указанного в заглавии продукта в виде неочищенного светло-желтого твердого вещества. Вещество далее очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с линейным градиентом системы растворителя от 35% до 100% ацетонитрил/воды (0,1% TFA) в течение 80 минут. После удаления растворителей получают 50мг белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,46$ , 10%  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ,  $R_T = 17,6$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (с), 1H, 7,96 (д), 1H, 7,65 (д), 1H, 7,25 (м), 5H, 5,15 (м), 1H, 4,85 (д), 1H, 3,82 (м), 4H, 3,68 (д), 1H, 3,20 (м), 2H, 3,05 (д), 2H, 2,96 (м), 1H, 2,88 (м), 1H, 2,14 (м), 1H, 1,92 (м), 2H, 1,50 (шир с), 1H, 0,90 (дд), 6H.

Пример 67

Соединение 67 В соответствии со способом примера 40В, раствор соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают обработке бис-



//карбоксамидо/-амино/-уксусной кислотой, диизо-пропилэтиламин, HOBt и EDC в 1:1:1:1 молярном отношении. Смесь перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре, в то же время защищая от влаги, затем дополнительно разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и последовательно промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом, затем сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя соответствующий элюент до получения указанного в заглавии продукта.

#### Пример 68

Соединение 68. Это соединение получают в соответствии со способом, описанным в примере 26, за исключением того, что в качестве амина для взаимодействия используют соединение, полученное в примере 39А (146мг, 0,43ммоль), и в качестве ацилирующего агента 4-фторфенилсульфонилхлорид (27мг, 0,14ммоль). После хроматографической очистки на колонке с силикагелем с использованием 8%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента получают 92,8мг указанного в заглавии соединения ВЭЖХ  $R_T = 15,9$  минут ТСХ  $R_f = 0,54$  8%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 69

А. Соединение, полученное в примере 68 (72,1мг, 0,167ммоль), растворяют в 90% ТФА (3,3мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре, затем концентрируют досуха ТСХ  $R_f = 0,29$ , 8%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

В. Соединение 69. К раствору соединения, полученного в примере 69А (41,7мг, 0,09ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) добавляют диизопротилэтиламин (47мкл, 0,27ммоль) и соединение, полученное в примере 48А (33мг, 0,15ммоль), и позволяют реакции протекать в течение 14 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают хроматографически на колонке с силикагелем, используя 8% ТГФ/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, получая желаемое соединение, которое далее подвергают очистке с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 7,8мг белого твердого вещества ВЭЖХ  $R_T = 13,5$  минут ТСХ  $R_f = 0,36$ , 8% ТФА/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 70

Соединение 70. Раствор 30мг соединения, полученного в примере 54, и 17,6мг 3-ацетамидо-4-фторбензолсульфонилхлорида в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию в соответствии со способом примера 14. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  и 0,10 ТФА в качестве элюента, получают 2,0мг указанного в заглавии соединения ТСХ  $R_f = 0,5$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,74$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 71

Соединение 71. Порцию в 30мг соединения, полученного в примере 58, подвергают взаимодействию с трифторуксусной кислотой для снятия защиты, и полученное соединение подвергают

взаимодействию с 9мкл диметилсульфамойлхлорида в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в соответствии со способом примера 14. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  и 0,1% ТФА в качестве элюента, получают 6,5мг указанного в заглавии соединения ТСХ  $R_f = 0,2$ , 3%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,96$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 72

Соединение 72. К раствору соединения, полученного после снятия защиты трифторуксусной кислотой в примере 69А (31мг, 0,07ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) добавляют диизопротилэтиламин (47мкл, 0,27ммоль) и диметилсульфамойлхлорид (22мкл, 0,20ммоль), и реакция протекает в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют, и остаток подвергают хроматографированию на пластине с толстым слоем силикагеля (1,00мм), используя 5% ТГФ/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, получая желаемое соединение, которое далее подвергают очистке с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 7,8мг белого твердого вещества ВЭЖХ  $R_T = 14,8$ мин, ТСХ  $R_f = 0,44$ , 5% ТГФ/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

#### Пример 73

Соединение 73. Порцию в 43мг соединения, полученного в примере 54, подвергают обработке 1мл 90% водного раствора ТФА и оставляют на 12 часов. Смесь концентрируют в вакууме, и остаток помещают в 5мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К этому раствору добавляют 3мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 25мг 2,5-диметоксибензолсульфонилхлорида, и смесь перемешивают в течение 12 часов, позволяя медленно нагреваться до комнатной температуры. После концентрирования смеси в вакууме остаток очищают с помощью хроматографии на толстом слое силикагеля, используя 3%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100% и 0,1% ТФА в качестве элюента до получения 5,5мг указанного в заглавии соединения ТСХ  $R_f = 0,20$ , 3%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,15$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 74

А. Соединение XXI /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклопропилметил, A' = H/. К раствору соединения XX /A = трет-бутоксикарбонил/ (0,8г, 2,67ммоль) в этаноле (30мл) добавляют раствор КОН (0,18г, 3,2ммоль) в этаноле (20мл), и смесь перемешивают в течение 45 минут при комнатной температуре. В отдельной склянке к раствору циклопропилметиламингидрохлорида (1,44г, 13,3ммоль) в этаноле (20мл) добавляют КОН (0,75г, 13,3ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Растворы объединяют и нагревают при 85°C в течение 3 часов. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и остаток помещают в диэтиловый эфир и фильтруют. Эфирный слой концентрируют до получения 0,32г белого твердого вещества,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В. Соединение 74. К раствору соединения, по-

лученного в примере 74А (0,1г, 0,30ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия, с последующим добавлением твердого бикарбоната натрия (30мг, 0,36ммоль), затем 4-фторбензолсульфонилхлорида (0,07г, 0,36ммоль). Смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 часов. Органическую часть экстрагируют 250мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют при пониженном давлении, затем очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 0,5 99,5 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1 99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Получают 35мг указанного в заглавии соединения в виде бесцветной пены. ВЭЖХ  $R_T = 16,8$ мин, ТСХ  $R_f = 0,32$ , 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 75

А Соединение XXI /A = трет-бутоксикарбонил, D' = изопропил, A = H/. Раствор соединения XX /A = трет-бутоксикарбонил/ (1,67ммоль) в этаноле (10мл) подвергают обработке изопропиламином (10мл). Раствор нагревают до  $85^\circ\text{C}$  в течение 72 часов. Раствор фильтруют, затем концентрируют при пониженном давлении до получения 0,56г указанного в заглавии соединения, которое используют без последующей очистки.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение 75. К раствору соединения, полученного в примере 75А (0,2г, 0,65ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл), с последующим добавлением твердого бикарбоната натрия (0,11г, 1,31ммоль), затем р-фторбензолсульфонилхлорида (0,25г, 1,28ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Органическую часть экстрагируют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют при пониженном давлении, затем очищают с помощью хроматографии, среднего давления на силикагеле, используя систему с градиентом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1 99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Получают 200мг указанного в заглавии соединения в виде бесцветной пены. ТСХ  $R_f = 0,22$ , 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 16,48$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 76

А Соединение XXI /A = трет-бутоксикарбонил, D' = морфолинил, A = H/. К раствору соединения XX /A = Boc/ в этаноле добавляют 3 молярных эквивалента N-аминоморфолина. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждают, и смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя линейный градиент от 5% до 100% ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$  в качестве элюента, до получения указанного в заглавии соединения.

В Соединение 76. В соответствии со способом примера 81, раствор соединения, полученного в примере 76А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию с 4-фторбензолсульфонилхлоридом в присутствии воды и  $\text{NaHCO}_3$ . После разбавления дополнительной порцией  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водной обработки полученный продукт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Затем ос-

таток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя соответствующую систему растворителей, до получения указанного в заглавии продукта.

#### Пример 77

А Соединение XXI /A = трет-бутоксикарбонил, D' = 4-/N,N-диметиламино-/бензил, A' = H/, К раствору соединения XX /A = Boc/ в этаноле добавляют 3 молярных эквивалента 4-аминометил-/N,N-диметил/анилина. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждают и смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя соответствующую систему растворителя в качестве элюента, до получения указанного в названии продукта.

В Соединение 77. В соответствии со способом примера 81, раствор соединения, полученного в примере 77А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию с 4-фторбензолсульфонилхлоридом в присутствии воды и  $\text{NaHCO}_3$ . После разбавления дополнительной порцией  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водной обработки полученный продукт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Затем остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя соответствующую систему растворителей, до получения указанного в заглавии продукта.

#### Пример 78

А Соединение XXI /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклопентил, A' = H/.

К раствору соединения XX /A = Boc/ в этаноле добавляют 10 молярных эквивалентов циклопентиламина. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов, и смесь концентрируют в вакууме. Остаток используют без последующей очистки.

В Соединение 78. В соответствии со способом примера 81, раствор соединения, полученного в примере 78А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию с 4-фторбензолсульфонилхлоридом в присутствии воды и  $\text{NaHCO}_3$ . После разбавления дополнительной порцией  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водной обработки полученный продукт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Затем остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя соответствующую систему растворителей до получения указанного в заглавии продукта.

#### Пример 79

А Соединение XXI /A = трет-бутоксикарбонил, D' = 2-/4-пиридил/этил, A' = H/. К раствору соединения XX /A = Boc/ в этаноле добавляют 3 молярных эквивалента 4-аминоэтилпиридина. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждают и смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя линейный градиент от 5% до 100% ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$  в качестве элюента, до получения указанного в заглавии продукта.

В Соединение 79. По способу примера 81 раствор соединения, полученного в примере 79А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию с 4-фторбензолсульфонилхлоридом в присутствии

воды и  $\text{NaHCO}_3$ . После разбавления дополнительным количеством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обработки водой полученный продукт сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Затем остаток очищают хроматографически на силикагеле, используя соответствующую систему растворителей, до получения указанного в заглавии продукта.

#### Пример 80

А 4-цианотетрагидро-4Н-пиран В соответствии со способом Yoneda, R "Cyanophosphate Эффективные промежуточные соединения для превращения карбонильных соединений в нитрилы", Tetrahedron Lett, 30, 3681 (1989), раствор тетрагидро-4Н/пиранона (9,9г, 97,8ммоль) в сухом ТГФ (50мл) подвергают взаимодействию с цианидом лития (9,7г, 294ммоль) и диэтилцианофосфонатом (24г, 146ммоль). Смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением 100мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Продукт экстрагируют 1,5л диэтилового эфира, сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в сухом ТГФ (30мл) и третбутиловом спирте (7,25г, 97,8ммоль). Этот раствор медленно добавляют к 75мл 1М раствора  $\text{SmI}_2$ . Смесь перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением 100 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Образующуюся смесь экстрагируют диэтиловым эфиром и органические слои сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле дает указанный в заглавии продукт.

#### В 4-аминометил/тетрагидро-4Н-пиран

К раствору соединения примера 80А (10г, 8+9,9ммоль) в абсолютированном этаноле (200мл) добавляют Никель Ренея (2,0г, 50% суспензия в воде). Смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре при давлении водорода  $2,8\text{кг/см}^2$ . Раствор фильтруют через целит, и раствор концентрируют при пониженном давлении. Остаток помещают в эфир (2л) и промывают рассолом, сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , затем концентрируют при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения.

С 1S,2R/N-1-Бензил-3-/N-/4-аминометил/тетрагидро-4Н-пиран/1-2-гидроксипропил-/трет-бутоксикарбониламин

К раствору соединения примера 80В (5г, 48,5ммоль) в абсолютированном этаноле (20мл) добавляют соединение XX /A = Boc/ (2,55г, 9,7ммоль). Смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают на хроматографической колонке до получения указанного в заглавии соединения.

Д Соединение XXII /A = Boc, D' = /4-тетрагидро-4Н-пиранил/метил A' = H/. К раствору соединения XX /A = Boc/ в этаноле добавляют 3 молярных эквивалента соединения, полученного в примере 80С. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждают и смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя линейный

градиент от 5% до 100% ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$  в качестве элюента до получения указанного в заглавии соединения.

К раствору соединения XX /A = Boc/ в этаноле добавляют 3 молярных эквивалента N-аминоморфолина. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждают и смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя линейный градиент от 5% до 100% ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$  в качестве элюента, до получения указанного в заглавии соединения.

Е Соединение 80 В соответствии со способом примера 81, раствор соединения, полученного в примере 80Д, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию с 4-фторбензолсульфонилхлоридом в присутствии воды и  $\text{NaHCO}_3$ . После разбавления дополнительной порцией  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водной обработки полученный продукт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Затем остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле до получения указанного в заглавии соединения.

#### Пример 81

А Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил D' = изобутил, Е = 3,4-дихлорфенил/. Раствор 316мг соединения, полученного в примере 39А, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  последовательно подвергают обработке при комнатной температуре в атмосфере азота, 276мг 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорида и 95мг бикарбоната натрия. Смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 490мг продукта.  $\text{TCX } R_f = 0,28$ , 5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ВЭЖХ  $R_T = 18,92\text{мин}$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, Е = 3,4-дихлорфенил, гидрохлоридная соль/. Раствор 467мг соединения, полученного в примере 81А, в этилацетате подвергают обработке при  $-20^\circ\text{C}$  газообразным  $\text{HCl}$ .  $\text{HCl}$  пробулькивают через смесь в течение 20 минут, время, в течение которого температура позволяет подняться до  $20^\circ\text{C}$ . Затем через смесь пробулькивают азот в течение 15 минут, и удаляют растворитель в вакууме до получения 412мг продукта в виде белого твердого вещества, которое используют без последующей очистки.

С Соединение 81 Раствор 91мг соединения, полученного в примере 81В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  последовательно подвергают обработке при комнатной температуре в атмосфере азота 25мг аллилхлорформата и 52мг N,N-диизопропилэтиламина. Смесь перемешивают в течение 4 часов и затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н  $\text{HCl}$  и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 89мг указанного в заглавии продукта в виде белого твер-

дого вещества TCX  $R_f = 0,53$ , 5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 17,95$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 82

А /3-Пиридил-/метил-4-нитрофенил-карбонат К раствору 3,65г бис-/нитрофенил/карбоната в 25мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  последовательно добавляют 0,97мл 3-пиридилкарбинола и 1,3мл 4-метилморфина. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов полученную смесь разбавляют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают фильтрованием через прессованный силикагель, используя 0-40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 1,68г указанного в заглавии продукта. TCX  $R_f = 0,19$ , 50%  $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ .

В Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = 3,4-бензофуразан/. К раствору 498,6мг соединения, полученного в примере 39А, в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  последовательно добавляют 2мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, небольшое количество твердого бикарбоната натрия и 518, 4мг соединения, полученного в примере 64D. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов полученную смесь разбавляют 60мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя 5% диэтиловый эфир/гексан в качестве элюента, до получения 300мг белого твердого вещества, TCX  $R_f = 0,80$ , 50%  $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ .

С Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 3,4-бензофуразан, гидрохлоридная соль/. Раствор 60,3мг соединения, полученного в примере 82В, в 3мл  $\text{EtOAc}$  при  $-20^\circ\text{C}$  подвергают обработке безводным газообразным  $\text{HCl}$  в течение 5 минут. Удаляют баню со льдом, и после дополнительных 10 минут реакционную смесь подвергают барботированию азотом, а затем концентрируют в вакууме, и получающееся белое твердое вещество используют без последующей очистки для последующей реакции.

Д Соединение 82 К раствору соединения, полученного в примере 82С (полный выход), в 2мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , последовательно добавляют 45мкл диизопропилэтиламина и 35,1мг соединения, полученного в примере 82А. Смесь перемешивают в течение 24 часов и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 60% эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 40% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  и 0,1% TFA в качестве элюента. Полученную TFA соль соединения, указанного в заглавии, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия до получения 6,5мг указанного в заглавии соединения. TCX  $R_f = 0,15$ , 20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,52$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 83

А Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = 4-ацетамидо-3-хлорфенил/. Раствор 339мг соединения, полученного в примере 39А, в 41  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  последовательно подвергают обработке при комнатной температуре в атмосфере азота, 324мг 4-ацетамидо-3-хлорбензолсульфонилхлорида и 102мг бикарбоната натрия. Смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 20% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 498мг продукта, TCX  $R_f = 0,27$  /20% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 16,20$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 4-ацетамидо-3-хлорфенил, гидрохлоридная соль/. Раствор 474мг соединения, полученного в примере 83А, в этилацетате подвергают обработке при  $-20^\circ\text{C}$  газообразным  $\text{HCl}$ .  $\text{HCl}$  пробулькивают через смесь в течение 20 минут, время, в течение которого позволяют температуре подняться до  $20^\circ\text{C}$ . Затем через смесь пробулькивают азот в течение 15 минут и растворитель удаляют в вакууме до получения 421мг продукта в виде белого твердого вещества, которое используют без последующей очистки.

С Соединение 83 Раствор 92мг соединения, полученного в примере 83В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  последовательно подвергают обработке при комнатной температуре в атмосфере азота, 24мг апилипхорформата и 52мг N,N-диизопропилэтиламина. Смесь перемешивают в течение 4 часов и затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н  $\text{HCl}$  и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 106мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,38$  /20% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 15,28$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 84

Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E-3,4-дихлорфенил/. К раствору соединения, полученного в примере 51D (220мг, 0,61ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) добавляют 3,4-дихлорбензолсульфонил хлорид (300мг, 1,22ммоль) с последующим добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (3мл) и с последующим добавлением 0,1г твердого бикарбоната натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органическую часть отделяют, сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , и органическую часть концентрируют при пониженном давлении до получения 0,17г сырого продукта. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с последующей обработкой смесью 0,5/99,5 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем раствором 1/99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве системы растворителей до получения 103мг указанного в заглавии соедине-

ния в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,56$  /3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 19,78$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 85

А /3-тетрагидрофурил-/метил-4-нитрофенил карбонат К раствору 1,21г паранитрофенилхлорформата в 20мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляют последовательно 0,51г тетрагидро-3-фуранметанола и 0,66мл 4-метилморфолина. Перемешивают в течение 2 часов и смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают за счет фильтрования через лепешку силикагеля, используя 0-50%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 1,17г указанного в заглавии соединения в виде бледно-желтого твердого продукта TCX  $R_f = 0,20$ , 50%  $\text{EtOAc}$ /гексан

В Соединение 85 К раствору 70мг соединения, полученного в примере 81В, в 1мл ТГФ добавляют последовательно 56мкл диизопропилэтиламина и раствор 46,6мг соединения, полученного в примере 85А в 1мл ТГФ. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют 60мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают 5% бикарбонатом натрия и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 120мг неочищенного продукта. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 82мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,4$ , 20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 17,08$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 86

Соединение 86 Раствор 42мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 41мг продукта примера 52А и 46мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента этилацетат, до получения 43мг продукта TCX  $R_f = 0,44$  (20% этилацетата) ВЭЖХ  $R_T = 13,14$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 87

А Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 4-ацетамидо, 3-фторо/ Раствор 25мг соединения, полученного в примере 54, в  $\text{EtOAc}$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  обрабатывают безводным газообразным хлористым водородом в течение 10 минут, и оставляют выстаиваться в течение 12 часов, при этом раствор нагревается до комнатной температуры. Затем полученную смесь концентрируют в вакууме до получения соединения в виде белого твердого продукта, который используют без последующей очистки в последующей реакции

В Соединение 87 Порцию в 0,045ммоль соединения, полученного в примере 87А, помещают в 5мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К этому раствору добавляют 40мкл диизопропилэтиламина и 6мкл аллилхлорформата при  $0^\circ\text{C}$ , и полученную смесь перемешивают в

течение 12 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным рассолом, сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. После концентрирования в вакууме остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, до получения 11,6мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,20$ , 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,6$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 88

Соединение 88 Порцию в 0,033ммоль соединения, полученного в примере 87А, помещают в 5мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К этому раствору добавляют 26мкл триэтиламина и 12мг соединения, полученного в примере 48А, и перемешивают в течение 12 часов. Полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния и фильтруют. После концентрирования смеси в вакууме остаток очищают с помощью хроматографии на толстом слое силикагеля, используя 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, с последующей препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, до получения 7,5мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,30$ , 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,38$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 89

Соединение 89 Раствор 28мг соединения, полученного в примере 81В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 8мг н-пропилхлорформата и 17мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат, и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 31мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого продукта TCX  $R_f = 0,35$  /5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 18,12$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 90

Соединение 90 Раствор 28мг соединения, полученного в примере 83В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 7мг н-пропилхлорформата и 15мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 30мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,47$  /20% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 15,41$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 91

А 3-ацетамидобензосульфоновая кислота Раствор 1,48г 3-амидобензолсульфоновой кислоты в 1:1 смеси тетрагидрофуран/вода обрабаты-

вают при 0°C 1,43г бикарбоната натрия. Спустя 5 минут прикалывают 1,30г уксусного ангидрида, и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в атмосфере азота в течение 14 часов. Реакционную смесь пропускают через колонку ионообменной смолы Amberlyst 15, элюируют водой и концентрируют в вакууме до получения масла, которое после обработки бензолом и азеотропного удаления воды в вакууме получают 1,8г указанного в заглавии продукта в виде белого кристаллического твердого продукта  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В 3-ацетамидобензолсульфоновой кислоты, натриевая соль. Соединение, полученное в примере 91А, в воде обрабатывают при 0°C 8,5мл 1н гидроксида натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов и концентрируют в вакууме до получения масла, которое после обработки бензолом и азеотропного удаления воды в вакууме дает указанный в заглавии продукт в виде твердого продукта желто-коричневого цвета, который используют непосредственно в следующей реакции

С 3-ацетамидобензолсульфонилхлорид. Соединение, полученное в примере 91В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают при 0°C 4,5г пентахлорида фосфора в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и концентрируют в вакууме до получения 1,7г указанного в заглавии продукта в виде масла коричневого цвета. ТСХ  $R_f = 0,21$  /1:1 толуол/диэтиловый эфир/  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Д Соединение XXII /А = трет, буюксикарбонил, D' = изобутил, E = 3-ацетамидофенил/. Раствор 280мг соединения, полученного в примере 39А в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$ , обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 252мг соединения, полученного в примере 91С, и 105мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 60 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента 20% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 156мг указанного в заглавии продукта. ТСХ  $R_f = 0,14$  /20% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ 15,39мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Е Соединение XXII /А = H, D' = изобутил, E = 3-ацетамидофенил гидрохлорид/. Раствор 123мг соединения, полученного в примере 91Д, в этилацетате, обрабатывают при -20°C газообразным  $\text{HCl}$ .  $\text{HCl}$  барботируют через смесь в течение 20 минут, и за это время температура смеси повышается до 20°C. Затем через смесь продувают азот в течение 15 минут, растворитель удаляют в вакууме до получения 118мг указанного в заглавии продукта в виде твердого белого вещества, которое используют непосредственно в последующих реакциях

Ф Соединение 91. Раствор 49мг соединения, полученного в примере 91Е, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к

раствору 48мг соединения, полученного в примере 48А, и 54мг N,N-диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 42мг продукта. ТСХ  $R_f = 0,32$  /5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 13,27$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 92

Соединение 92. К раствору 63,5мг соединения, полученного в примере 17В, диастереоизомера В, в 1мл ТГФ добавляют последовательно 52мкл диизопропилэтиламина, и раствор 43,3мг соединения, полученного в примере 85А, в 1мл ТГФ. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют 60мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают 5% бикарбонатом натрия и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 70,7мг неочищенного продукта. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 30% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, до получения 43,9мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,29$ , 100% EtOAc. ВЭЖХ  $R_T = 13,24$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 93

А N-гидроксисукцинимидил-/R/-3-гидрокситетрагидрофурил-карбонат. Указанное в заглавии соединение получают по способу примера 48А, исходя из 81мг /R/-3-гидрокситетрагидрофурана, до получения 56мг указанного в заглавии соединения и виде белого твердого вещества  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 94. К раствору 43мг соединения, полученного в примере 35А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота 27мг соединения, полученного в примере 93А, и 39мг N,N-диизопропиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя 2%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 45мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,52$  /5%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 14,94$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 94

Соединение 94. Раствор 47мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно, при комнатной температуре в атмосфере азота 28мг продукта, полученного в примере 93А, и 39мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в

вакууме. Остаток очищают хроматографически, используя 5% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 40 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТХХ  $R_f = 0,38$  (этилацетат). ВЭЖХ  $R_T = 13,09$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 95

Соединение 95. К раствору 72,0 мг (0,189 ммоль) соединения, полученного в примере 51D, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) добавляют водный раствор бикарбоната натрия (1 мл), бикарбонат натрия (19,1 мг, 0,227 ммоль) и 57,1 мг 2,3-дихлортиофенсульфонилхлорида (0,227 ммоль). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют  $\text{EtOAc}$ , промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя от 5% до 12%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 49,1 мг указанного в заглавии продукта. ТХХ  $R_f = 0,62$ , 25%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 17,3$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 96

А. 4-ацетамидо-фенилметил-4-нитрофенилкарбонат. К раствору 242,8 мг р-нитрофенилхлорформата в 5 мл ацетонитрила при  $0^\circ\text{C}$  добавляют последовательно 165,2 мг 4-ацетамидобензилового спирта и 0,13 мл 4-метилморфолина. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают 5% бикарбонатом натрия и раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 320 мг указанного в заглавии соединения. ТХХ  $R_f = 0,23$  50%  $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ .

В. Соединение 96. К раствору соединения, полученного в примере 40А, в 1 мл THF добавляют последовательно 56 мкл диизопропилэтиламина и 63 мг соединения, полученного в примере 96А. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 10% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, с последующей обработкой с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 30% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, до получения 50,2 мг указанного в заглавии соединения. ТХХ  $R_f = 0,43$  10% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ВЭЖХ  $R_T = 13,54$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 97

Соединение 97. К раствору 60 мг соединения, полученного в примере 35А, в 1 мл THF добавляют последовательно 54 мкл диизопропилэтиламина и раствор 48,9 мг соединения, полученного в примере 85А, в 1 мл THF. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют 60 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают 5% бикарбонатом натрия и раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя в качестве элюента 20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 46,9 мг указанного в

заглавии соединения. ТХХ  $R_f = 0,31$ , 20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,18$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 98

Соединение 98. К раствору 61,0 мг соединения, полученного в примере 35А, в 1 мл THF, добавляют последовательно 49 мкл диизопропилэтиламина и раствор 44 мг соединения, полученного в примере 82А в 1 мл THF. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 5% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 61,0 мг в виде белого твердого вещества. ТХХ  $R_f = 0,19$ , 5% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,28$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 99

Соединение 99. Раствор 75 мг соединения, полученного в примере 51D, и 45 мг 4-хлорбензолсульфонилхлорида подвергают взаимодействию по способу примера 60. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , с использованием линейного градиента от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, получают 24,6 мг указанного в заглавии соединения. ТХХ  $R_f = 0,3$ , 4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,87$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 100

Соединение 100. Раствор 40 мг соединения, полученного в примере 51D, и 45 мг 4-метоксибензолсульфонилхлорида подвергают взаимодействию по способу примера 60. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, получают 21,4 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ТХХ  $R_f = 0,2$ , 4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 14,85$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 101

Соединение 101. Это соединение получают из соединения, полученного в примере 128, за счет обработки газообразным хлористым водородом и последующего взаимодействия с соединением, полученным в примере 48А по способу примера 132. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1 TFA в качестве элюента на порцию неочищенной смеси, получают 4,2 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ТХХ  $R_f = 0,2$ , 4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 11,53$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 102

Соединение 102. Раствор 36 мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно в атмосфере азота 8 мг метилхлорформата и 22 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем



сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 30% диэтиловый эфир с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 27 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,10$  (30% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 13,49$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 103

**Соединение 103** Раствор 103 Раствор 29 мг соединения, полученного в примере 81B, с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 6 мг метилхлорформата и 17 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 30% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 27 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,10$  (30% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 13,49$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Соединение 103

**Соединение 103** Раствор 29 мг соединения, полученного в примере 81B, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 6 мг метилхлорформата и 17 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 30% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 27 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,10$  (30% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 13,49$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 103

**Соединение 103** Раствор 29 мг соединения, полученного в примере 81B, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 6 мг метилхлорформата и 17 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на хроматографической колонке низкого давления на силикагеле, используя 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 29 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,24$  (5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 17,07$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 104

**Соединение 104** Раствор 31 мг соединения,

полученного в примере 85A, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 8 мг метилхлорформата и 21 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 24 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,23$  (5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 15,41$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 105

A

N-гидроксисукцинимидилметаллилкарбонат К раствору 2,9 мл 1,93М фосфогена в толуоле при  $-10^\circ\text{C}$  добавляют 857 мг метиллилового спирта. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при  $-10^\circ\text{C}$  до получения 1,9 мл раствора указанного в заглавии соединения, которое используют непосредственно в последующих реакциях

**В Сравнение 105** Раствор 39 мг соединения, полученного в примере 40A, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 0,05 мл соединения, полученного в примере 105A, и 24 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью тонкослойной хроматографии, используя этилацетат в качестве элюента, до получения 18 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,67$  (этилацетат) ВЭЖХ  $R_T = 14,97$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 106

**Соединение 106** Раствор 31 мг соединения, полученного в примере 81B, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 0,04 мл соединения, полученного в примере 105A, и 18 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления, используя 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 19 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,34$  (5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 18,24$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 107

**Соединение 107** Раствор 28 мг соединения, полученного в примере 35A, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 0,05 мл соединения, полу-



ченного в примере 105А, и 19мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 5% диэтиловый эфир в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента до получения 18мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. TCX R<sub>f</sub> = 0,25 (5% диэтиловый эфир в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 16,68мин <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 108

Соединение 108 К раствору 62,5мг 124В в 1мл THF добавляют последовательно 56мкл диизопропилэтиламина и раствор 49,6мг соединения, полученного в примере 82А, в 1мл THF. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента, с последующей обработкой с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой C<sub>18</sub>, используя линейный градиент от 30% до 100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA в качестве элюента на порцию неочищенной смеси, в результате чего получают 4,2мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. TCX R<sub>f</sub> = 0,16, 10% метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 13,67мин <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 109

А /SI-4-метоксикарбонил-оксазолидин-2-он К раствору 4,88г гидрохлорида серинового сложного эфира в 25мл воды добавляют 6,94г карбоната калия. Полученную смесь охлаждают до 0°C, и прикалывают 19,5мл фосгена. После перемешивания при 0°C в течение 3 часов воду удаляют и получают белое твердое вещество, которое промывают большим количеством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Затем органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 3,26г указанного в заглавии продукта в виде прозрачного масла, <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ = 3,82 (с, 3H), 4,43 (дд, 1H), 4,53 (дд, 1H), 4,67 (т, 1H), 6,29 (с, 1H)

В /SI-4-гидроксиметил-оксазолидин-2-он К раствору 3,26г соединения, полученного в примере 109А, в 20мл этанола при 0°C добавляют 0,85г боргидрида натрия небольшими порциями. Ледяную баню удаляют, и спустя еще 3 часа к полученной смеси добавляют 20мл 2,0н хлористого водорода, смесь концентрируют до получения масла. Остаток экстрагируют EtOAc, и органический раствор сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 2,50г указанного в заглавии соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,48 (с, 1H), 3,69 (дд, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,31 (т, 1H), 4,57 (т, 1H)

С 4-нитрофенил-/SI-4-оксазолидин-2-онил-метилкарбонат К раствору 1,04г р-нитрофенилхлорформата в 20мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C добавляют последовательно 0,5г соединения, полученного в примере 109В, и 0,6мл 4-метилморфолина. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температу-

ре, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 20% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента, до получения 0,57г указанного в заглавии соединения, TCX R<sub>f</sub> = 0,10, 50% EtOAc/гексан

Д Соединение 109 К раствору 60мг соединения, полученного в примере 35А, в 1мл THF добавляют последовательно 56мкл диизопропиламина и раствор 51,1мг соединения, полученного в примере 109С в 1мл ацетонитрила. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 5% метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента до получения 60,4мг указанного в заглавии соединения. TCX R<sub>f</sub> = 0,38 5% метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 14,11мин <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 110

Соединение 110 К раствору 60мг соединения, полученного в примере 40А, 1мл ацетонитрила добавляют последовательно 51мкл диизопропилэтиламина и раствор 46,8мг соединения, полученного в примере 109С в 1мл ацетонитрила. Полученную смесь перемешивают в течение 48 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 10% метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента, с последующей обработкой с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой C<sub>18</sub>, используя линейный градиент от 35% до 100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O с 0,1 TFA в качестве элюента, до получения 16мг указанного в заглавии соединения, TCX R<sub>f</sub> = 0,28, 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 12,47мин <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 111

К раствору 0,067ммоль соединения, полученного в примере 114Д, в 5мл тетрагидрофурана добавляют 20мкл диизопропилэтиламина, а затем прикалывают раствор соединения, полученного в примере 82А, в 5мл тетрагидрофурана в течение 1 часа. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, затем концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают с помощью хроматографии на толстом слое силикагеля, используя 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента до получения 21,8мг указанного в заглавии соединения. TCX R<sub>f</sub> = 0,45, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 112

А Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил E = 3-сульфонамидофенил/ К раствору 96,6мг (0,287ммоль) соединения, полученного в примере 39А, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4мл) добавляют водный бикарбонат натрия (1мл), бикарбонат натрия 36,2мг (0,431ммоль) и м-бензолдисульфониохлорид 86,9мг (1,08ммоль). После перемешивания в течение 1 часа добавляют 30% гидроксид аммония (10мл). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии, используя градиент

от 0% до 100% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 49,3мг указанного в заглавии продукта  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 3-сульфонамидофенил, гидрохлорид/ Раствор 49,3мг (0,089ммоль) соединения, полученного в примере 112A, в EtOAc (10мл) при  $-20^\circ\text{C}$  обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 10 минут. Ледяную баню убирают, и спустя еще 15 минут реакционную смесь продувают азотом, концентрируют в вакууме до получения 53,1мг указанного в заглавии продукта в виде соли HCl.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Соединение 112 К раствору 53,1мг соединения, полученного в примере 112B (0,089ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 0,031мл (0,177ммоль) диизопропилэтиламина и 24,3мг (0,108ммоль) соединения, полученного в примере 48A. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя градиент от 5% до 20% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 10,8мг указанного в заглавии продукта. TCH  $R_f = 0,4$  25% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,3$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 113

А 3-фурансульфонилхлорид В высушенной в пламени стеклянной колбе в атмосфере азота к раствору 428мг (2,909ммоль) 3-бромфурана в безводном тетрагидрофуране при  $-78^\circ\text{C}$  добавляют 2,0мл *n*-бутиллития (3,2ммоль при 1,6 молярном растворе в гексане). Спустя 45 минут полученный раствор через канюлю добавляют к  $20^\circ\text{C}$  раствору сульфурилхлорида в диэтиловом эфире (5мл + 2мл смолы). Через 1 час реакцию гасят 0,5н соляной кислотой, и экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 158мг указанного в заглавии продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = 3-фурил/ К раствору 289,7мг (0,861ммоль) соединения, полученного в примере 39A, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8мл) добавляют водный раствор бикарбоната натрия (2мл), твердый бикарбонат натрия (108мг, 1,292ммоль) и полученный в примере 113A продукт (157,8мг, 1,08ммоль). После перемешивания в течение 1 часа добавляют 30% гидроксид аммония (10мл). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии, используя градиент от 1% до 15% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

С Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 3-фурил, гидрохлорид/ Раствор 217,3мг (0,581ммоль) соединения, полученного в примере

113B, в EtOAc (15мл) при  $-20^\circ\text{C}$  обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 10 минут. Ледяную баню удаляют, и после еще 15 минут реакционную смесь продувают азотом, затем концентрируют в вакууме до получения 228мг указанного в заглавии продукта в виде HCl соли. TCH  $R_f = 0,52$  10% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Д Соединение 113 К раствору 85,3мг соединения, полученного в примере 113C (0,162ммоль), в 3 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 0,056мл (0,324ммоль) диизопропиламина и 44,6мг (0,194ммоль) соединения, полученного в примере 48A. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя градиент от 3% до 20% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 10,8мг указанного в заглавии продукта. TCH  $R_f = 0,6$ , 25% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,9$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 114

А Аминометилциклопентан К раствору  $\text{LiAlH}_4$  (38г, 1,0ммоль) в 2л диэтилового эфира добавляют циклопентанкарбонитрил (73,2г, 0,77ммоль) в виде раствора в 250мл эфира. Этот раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасят, добавляя органику к 3л насыщенного раствора калий, натрий тартрата. Амин экстрагируют 3 эфира, сушат над безводным  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , затем концентрируют перегонкой до примерно 400мл полного объема. Неочищенный продукт очищают перегонкой, получая 58,2г указанного в заглавии соединения в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXI /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклопентил метил, A' = H/ К полученному в примере 114A соединению (20г, 0,2ммоль) добавляют соединение XX (A-Вос) (5,84г), и полученную смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Полученный раствор концентрируют перегонкой при пониженном давлении. Остаток тщательно растирают с гексаном, и твердую часть собирают фильтрованием с подсосом и промывают гексаном до получения 7,08г белого твердого продукта, который используют без дальнейшей очистки. TCH  $R_f = 0,59$  (1:10:90 конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклопентилметил, E = 4-фторфенил/ К раствору соединения, полученного в примере 114B (200мг, 0,55ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) добавляют 4-фторбензолсульфонилхлорид (210мл, 1,1ммоль), а затем добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл), и твердый бикарбонат натрия (0,1г, 1,2ммоль). Полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органическую часть выделяют, сушат над сульфатом магния и органику концентрируют при пониженном давлении до получения 0,33

неочищенного продукта. Этот материал очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем 0,5/99,5 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , после чего 1/99 раствор метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве системы растворителей до получения 120 мг (выход 42%) указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,48$  /3/97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 18,22$  минуты,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

Д Соединение XXII /A = H, D' = циклопентилметил, E = 4-фторфенил, гидрохлорид/. Раствор 266 мг соединения, полученного в примере 114C, в этилацетате обрабатывают при  $-20^\circ\text{C}$  газообразным HCl в течение 20 минут, причем за это время температура повышается до  $20^\circ\text{C}$ . Затем через смесь продувают азот в течение 15 минут, и растворитель удаляют в вакууме до получения 224 мг белого твердого вещества, которое используют непосредственно в дальнейшей реакции.

Е Соединение 114. Раствор 31 мг соединения, полученного в примере 114D, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 9 мг аллилхлорформата и 19 мг, N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 34 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,34$  (5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 17,21$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 115

Соединение 115. Раствор 31 мг соединения, полученного в примере 114B, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 8 мг этилхлорформата и 19 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 35 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,32$  (5% диэтиловый эфир) / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 16,86$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 116

А Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклопентилметил, E = 4-хлорфенил/. Соединение, полученное в примере 114B (252 мг), подвергают взаимодействию с 4-хлорбензолсульфонилхлоридом (175 мг) по способу примера 166A. После обработки и очистки с помощью хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, получают продукт в виде белого твердого вещества,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение XXII /A = H, D' = циклопентилметил, E = 4-хлорфенил, гидрохлорид/. Раствор 320 мг соединения, полученного в примере 116A, в 20 мл EtOAc обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 5 минут. Реакционную смесь продувают азотом, затем концентрируют в вакууме

до получения белого твердого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции.

С Соединение 116. К раствору 63,4 мг соединения, полученного в примере 116B, в 1 мл THF, добавляют последовательно 54 мкл диизопропилэтиламина и раствор 39,9 мг соединения, полученного в примере 48A, в 1 мл THF. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 20% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 0,62 г указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,71$ , 40% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 16,88$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

Соединение 117. Раствор 66,1 мг соединения, полученного в примере 116B, в 1 мл THF обрабатывают последовательно 56 мкл диизопропилэтиламина и 19,3 мкл аллилхлорформата. Полученную смесь перемешивают в течение 4 часов, и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в 50 мл EtOAc, и промывают 1,0н HCl, насыщенным бикарбонатом натрия, рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 20% EtOAc в гексане в качестве элюента, до получения 69,7 мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,20$ , 20% EtOAc/гексан ВЭЖХ  $R_T = 17,83$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 118

Соединение 118. К раствору 65,3 мг соединения, полученного в примере 116B, в 1 мл THF, добавляют последовательно 55 мкл диизопропилэтилена и раствор 49,2 мг соединения, полученного в примере 82A, в 1 мл THF. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 40% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, а затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 40% до 80%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  для элюирования, в результате чего получают 70,7 мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,27$ , 40% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,85$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 119

Соединение 119. Раствор 26 мг соединения, полученного в примере 81B, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно, при комнатной температуре в атмосфере азота, 6 мг этилхлорформата и 15 мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат, и промывают 0,5н HCl, насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления, на колонке с силикагелем, используя 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 26 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,19$ /5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 17,50$  мин.  $^1\text{H}$ -

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 120

Соединение 120 Раствор 30мг соединения, полученного в примере 40А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 8мг этилхлорформата и 18мг N,N-диизопропилэтилена. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат, и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, а затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента до получения 25мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого продукта. TCX  $R_f = 0,60$  (этилацетат) ВЭЖХ  $R_T = 13,86$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 121

Соединение 121 Раствор 26мг соединения, полученного в примере 35А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают последовательно, при комнатной температуре в атмосфере азота 7мг этилхлорформата и 17мг N,N-диизопропиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 22мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,14$  (5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ВЭЖХ  $R_T = 15,95$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 122

Соединение 122 Раствор 27мг соединения, полученного в примере 35А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают последовательно, при комнатной температуре в атмосфере азота, 8 мг аллилхлорформата и 18мг N,N-диизопропиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают 0,5н HCl и насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента 5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ВЭЖХ  $R_T = 16,28$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 123

А Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = 3,4-диметоксифенил/ К раствору 401мг (1,192ммоль) соединения, полученного в примере 39А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12мл) добавляют водный бикарбонат натрия (3мл), твердый бикарбонат натрия (130мг, 1,549ммоль) и 3,4-диметоксибензолсульфонилхлорид (33,8мг, 1,43ммоль). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют EtOAc, промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента градиент от 5% до 25%

EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 440,1мг указанного в заглавии продукта. TCX  $R_f = 0,72$ , 20% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

В Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 3,4-диметоксифенил гидрохлорид/ Раствор 440мг (0,820ммоль) соединения, полученного в примере 123А, в EtOAc (15мл) при  $-20^\circ\text{C}$  обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 10 минут. Ледяную баню удаляют, и после дополнительных 15 минут, реакционную смесь продувают азотом, затем концентрируют в вакууме до получения 610мг указанного в заглавии продукта в виде соли HCl. TCX  $R_f = 0,44$ , 10% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

С Соединение 123 Раствор 38,9мг соединения, полученного в примере 123В (0,170ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) обрабатывают последовательно при комнатной температуре, в атмосфере азота, 0,49мл (0,283ммоль) диизопропилэтиламина и 66,9мг (169,6ммоль) соединения, полученного в примере 48А. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя градиентное элюирование (10% до 25% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 57,6мг указанного в заглавии продукта. TCX  $R_f = 0,39$ , 25% этиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ВЭЖХ  $R_T = 14,3$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 124

А Соединение XXII /A-трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = 3,4-дифторфенил/ К раствору 332,7мг (0,989ммоль) соединения, полученного в примере 39А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12мл), добавляют 3мл водного бикарбоната натрия, 125мг твердого бикарбоната натрия (1,483ммоль) и 3,4-дифторбензолсульфонилхлорид (231мг, 1,088ммоль). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии, используя градиентное элюирование /от 5% до 25% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / до получения 313,6мг указанного в заглавии продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 3,4-дифторфенил, гидрохлорид/ Раствор 312,6мг (0,610ммоль) соединения, полученного в примере 124А в EtOAc (15мл) при  $-20^\circ\text{C}$  обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 10 минут. Ледяную баню удаляют, и спустя еще 15 минут реакционную смесь продувают азотом, затем концентрируют в вакууме до получения 280мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,46$ , 10% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

С Соединение 124 К раствору 64,7мг соединения, полученного в примере 124В (0,144ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл), добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 0,050мл (0,288ммоль) диизопропилэтиламина и 39,6мг (172,9ммоль) соединения, полученного в примере 48А. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, а затем концентрируют в вакууме.

ме Остаток помещают в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя градиентное элюирование /от 5% до 20% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / до получения 44мг указанного в заглавии продукта. TCX  $R_f = 0,54$ , 25% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ,  $R_T = 15,4$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 125

Соединение 125 Это соединение получают из соединения, полученного в примере 146В, по способу примера 88. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , с использованием линейного градиента элюента (от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с добавлением 0,1% TFA), получают 10,5мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,4$ , 4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 14,06$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 126

А Соединение XXI /A = трет. бутоксикарбонил, D' = метил, A1 = H/. К раствору соединения XX /1,7ммоль/ в 20мл этанола добавляют газообразный метиламин при комнатной температуре, в течение 30 минут. Этот раствор перемешивают в течение ночи, концентрируют при пониженном давлении, до получения 0,47г указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки. TCX  $R_f = 0,19$ , 1:10:90  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{метанол}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение 126 К раствору продукта примера 126А /0,15г, 0,51ммоль/ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл), затем добавляют твердый бикарбонат натрия (90мг, 1,1ммоль), затем добавляют 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,25г, 1,0ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Органическую часть экстрагируют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении, а затем очищают с помощью хроматографии среднего давления на силикагеле, используя градиентную систему элюирования  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем 5:95 эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Указанное в заглавии соединение получают в виде бесцветной пены (210мг). TCX  $R_f = 0,42$  /3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /, ВЭЖХ  $R_T = 17,2$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 127

Соединение 127 К раствору продукта примера 126А /0,15г, 0,51ммоль/ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл), затем добавляют твердый бикарбонат натрия (100мг, 1,0ммоль), затем добавляют 4-фторбензолсульфонилхлорид (0,20г, 1,0ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Органику экстрагируют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении, затем очищают с помощью хроматографии среднего давления на силикагеле, используя градиентное элюирование  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем

5:95 эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Указанное в заглавии соединение получают в виде белого твердого вещества /104мг/. TCX  $R_f = 0,36$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,85$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 128

Соединение 128 К раствору продукта примера 126А (0,15г, 0,51ммоль /в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / 6мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл), затем добавляют твердый бикарбонат натрия (90мг, 1,0ммоль), затем добавляют ацетамидобензолсульфонилхлорид (0,24г, 1,02ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Органику экстрагируют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении, очищают с помощью хроматографии среднего давления на силикагеле, используя градиент системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем 5:95 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем 10:90 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Указанное в заглавии соединение получают в виде 244мг белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,13$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,47$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 129

А Соединение XXI /A = трет. бутоксикарбонил, D' = /2-тетра-гидрофурил-/метил, A' = H/. К раствору соединения XX /3,3ммоль/ в 30мл этанола добавляют тетрагидрофурилхлорид (1,03мл, 10ммоль). Полученную смесь нагревают до 85°C и перемешивают в течение ночи. Раствор фильтруют, концентрируют при пониженном давлении до получения 1,29г указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки. TCX  $R_f = 0,52$ , 1:10:90  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{метанол}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

В Соединение 129 К раствору соединения, полученного в примере 129А /200мг, 0,55ммоль/ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6мл) добавляют 4-фторбензолсульфонилхлорид (320мг, 1,6ммоль), затем насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл) и твердый бикарбонат натрия (0,1г, 1,2ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Этот раствор разбавляют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиент системы растворителей / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 5:95 эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  затем 10:90 эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 130мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,35$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 16,37$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 130

А Соединение XXI /A = трет. бутоксикарбонил, D1 = изобутил, A' = H/. К раствору соединения XX /A = трет. бутоксикарбонил/ (2,5ммоль) в 30мл этанола добавляют раствор 2-метилаллиламингидрохлорида (1,34г, 12,5ммоль) и КОН (0,70г, 12,5ммоль) в этаноле (20мл). Полученную смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Растворы объединяют и нагревают при 85°C в течение 24 часов. Полученный раствор фильтруют и концентрируют.

при пониженном давлении до получения 0,82г указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки TCX  $R_f = 0,45$ , 1 10 90 конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

В Соединение 130 К раствору продукта примера 130А (0,20г, 0,60ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл), затем твердый бикарбонат натрия (0,1г, 1,2ммоль), а затем р-фторбензолсульфонилхлорид (0,35г, 1,78ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Органику экстрагируют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении, а затем очищают с помощью хроматографии среднего давления на силикагеле, используя градиентную систему  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1 99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Указанное в заглавии соединения получают в виде белого твердого вещества (180мг) TCX  $R_f = 0,35$ , 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_t = 16,82$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 131

Соединение 131 К раствору соединения, полученного в примере 130А (200мг, 0,60ммоль), в 6мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 4-ацетамидобензолсульфонилхлорид (410мг, 1,76ммоль), затем насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл) и твердый бикарбонат натрия (0,1г, 1,2ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор разбавляют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 30 70  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 140мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,19$ , 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_t = 15,08$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 132

А Соединение XXII /A = H, D' = /2-тетрагидрофурил-/метил, E = 4-фторфенил, гидрохлорид/ К раствору соединения, полученного в примере 129В (30мг, 0,057ммоль), в 3мл  $\text{EtOAc}$  добавляют 30% вес/вес  $\text{HCl}$  в  $\text{EtOAc}$  (1мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении до получения 16мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества, которое используют без последующей очистки TCX  $R_f = 0,60$  /1 10 90/  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /

В Соединение 132 К раствору соединения, полученного в примере 132А (16мг), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) добавляют триэтиламин (0,1мл, 0,72ммоль), затем соединение примера 48А (20мг, 0,09ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления на колонке с силикагелем, используя 20 80  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве растворителя, до получения 7,4мг указанного в заглавии

соединения  $R_t = 0,37$  /3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /, ВЭЖХ  $R_t = 14,19$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 133

А Соединение XXII /A = трет. бутоксикарбонил, D' = /2-тетрагидрофурил-/метил, E = 4-ацетамидофенил/ К раствору полученного в примере 129А соединения (200мг, 0,55ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6мл) добавляют 4-ацетамидобензолсульфонилхлорид (380мг, 1,6ммоль), затем насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл) и твердый бикарбонат натрия (0,1, 1,2ммоль), полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор разбавляют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 10 90  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 30 70  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 120мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,13$ , 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = H, D' = /2-тетрагидрофурил-/метил, E = 4-ацетамидофенил, гидрохлорид/ К раствору соединения, полученного в примере 133А (120мг, 0,22ммоль) в 5мл  $\text{EtOAc}$ , добавляют 30% вес/вес  $\text{HCl}$  в  $\text{EtOAc}$  (2мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки TCX  $R_f = 0,50$ , 1 10 90  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

С Соединение 133 К раствору соединения, полученного в примере 133В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) добавляют триэтиламин (0,2мл, 1ммоль), затем соединения примера 48А (73мг, 0,32ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления на колонке, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1 99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 87,8мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,09$ , 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_t = 12,53$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 134

А Соединение XXII /A = H, D'-изобутил, E = 4-ацетамидофенил, гидрохлорид/ К раствору соединения, полученного в примере 131 /40мг, 0,075ммоль/ в  $\text{EtOAc}$  (5мл) добавляют 30% вес/вес  $\text{HCl}$  в  $\text{EtOAc}$  (2мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки TCX  $R_f = 0,38$ , 1 10 90  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

В Соединение 134 К раствору соединения, полученного в примере 134А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) добавляют триэтиламин (0,1мл, 0,72ммоль), затем соединения примера 48А (26мг, 0,11ммоль). По-

лученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают на хроматографической колонке среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1 99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 10,1 мг указанного в заглавии соединения.  $R_f = 0,11$  /3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ = 12,86 мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 135

А Соединение XXI /A = H, D' = /изобутил, E = 4-фторфенил, гидрохлорид/. К раствору соединения, полученного в примере 130B (50 мг, 0,10 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляют 30% вес/вес HCl в EtOAc (1 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки. TCX  $R_f = 0,48$ , 1 10 90  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

В Соединение 135. К раствору соединения, полученного в примере 135A, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /5 мл/ добавляют триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль), затем соединение примера 48A (35 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления на колонке, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 20 80 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве системы растворителей, до получения 12 мг указанного в заглавии продукта. TCX  $R_f = 0,34$ , 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 14,64$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 136

А Соединение XXI /A = трет.-бутоксикарбонил, D' = 2-фурил, A' = H/. К раствору соединения XX (2,5 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляют фурфуриламин (0,67 мл, 7,5 ммоль), полученную смесь нагревают до 85°C в течение 24 часов. Полученный раствор фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до получения 0,80 г указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки. TCX  $R_f = 0,38$ , 1 10 90 конц  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

В Соединение XXII /A = трет.-бутоксикарбонил, D = 2-фурил, E = 4-фторфенил/. К раствору продукта примера 136A (0,20 г, 0,609 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3 мл), затем добавляют твердый бикарбонат натрия (0,1 г, 1,2 ммоль), затем p-фторбензолсульфонилхлорид (0,32 г, 1,6 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Органику экстрагируют 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении, очищают с помощью хроматографии среднего давления на силикагеле, используя градиентную систему  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1 99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Указанное в заглавии соединение получают в виде белого твердого вещества (86,1 мг). TCX  $R_f = 0,17$ , 3 97

метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 16,5$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

С Соединение XXII /A = H, D' = 2-фурил, E = 4-фторфенил, гидрохлорид/. К раствору соединения, полученного в примере 136B (16 мг, 0,031 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляют 30% вес/вес HCl в EtOAc (1 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки. TCX  $R_f = 0,48$ , 1 10 90  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Д Соединение 136. К раствору соединения, полученного в примере 136C (5 мл) добавляют триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль), затем соединение, полученное в примере 48A (11 мг, 0,05 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 20 80 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 4,9 мг указанного в заглавии соединения. TCX  $R_f = 0,28$  /3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 14,57$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 137

А Соединение XXII /A = трет. бутоксикарбонил, D' = 2-фурил, E = 4-ацетамидофенил/. К раствору соединения, полученного в примере 136B /200 мг, 0,55 ммоль/ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) добавляют 4-ацетамидобензолсульфонилхлорид (390 мг, 1,7 ммоль), затем насыщенный раствор бикарбоната натрия (3 мл) и твердый бикарбонат натрия (0,1 г, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Этот раствор разбавляют 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, и органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 10 90 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 30 70 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 100 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,19$ , 3 97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение XXII /A = H, D' = 2 фурил, E = 4-ацетамидофенил, гидрохлорид/. К раствору соединения, полученного в примере 137A /30 мг, 0,054 ммоль/ в EtOAc (3 мл) добавляют 30% вес/вес HCl в EtOAc (1 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения, которое используют без последующей очистки. TCX  $R_f = 0,37$  /1 10 90  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /.

С Соединение 137. К раствору соединения, полученного в примере 137A, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляют триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль), затем соединение примера 48A (19 мг, 0,083 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении, и сырой



продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1/99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 3/97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 8,5 мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,11$  /3/97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /, ВЭЖХ  $R_T = 12,69$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 138

Соединение 138 Раствор 75 мг соединения, полученного в примере 51D, и 45 мг 3-хлорбензолсульфонилхлорида подвергают взаимодействию по способу примера 60. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, получая 29,7 мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,3$ , 4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,83$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 139

Соединение 139 К раствору 67,9 мг соединения, полученного в примере 116B, в 1 мл THF добавляют последовательно 57 мкл диизопропиламмина и раствор 52,6 мг соединения, полученного в примере 109C, в 1 мл THF. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной хроматографии в толстом слое силикагеля, используя в качестве элюента 7% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 70,0 мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,30$ , 5% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,78$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 140

А 3/*S*/-амино-2/*син*/-гидрокси-4-фенил-1-хлорбутанформат (соль) К суспензии 16,33 г 10% паппадия на угле /25 вес %/ в метаноле и тетрагидрофуране /400 мл, 1 /1/ добавляют в атмосфере азота 65,35 г 3/*S*/-N-бензилоксикарбонил/-амино-1-хлор-2/*син*/-гидрокси-4-фенилбутана /195,77 ммоль/ в виде раствора в метаноле и тетрагидрофуране /1,2 л/. К этой суспензии добавляют 540 мл муравьиной кислоты. Спустя 15 часов, реакционную смесь фильтруют через диатомовую землю и концентрируют досуха. Полученное масло суспендируют в толуоле и выпаривают, затем тщательно растирают последовательно в дитилловом эфире и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 47,64 г продукта в виде гранул твердого вещества желто-коричневого цвета TCX  $R_f = 0,17$ , 5% уксусная кислота/этилацетат

В 3/*S*/-N-3/*S*/-тетрагидрофурилоксикарбонил/-амино-1-хлор-2/*син*/-гидрокси-4-фенилбутан К раствору соединения, полученного в примере 140А /1,97 г, 7,95 ммоль/ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /20 мл/ добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл), затем твердый бикарбонат натрия (1,33 г, 17,9 ммоль) и полученное в примере 48А соединение (2,0 г, 8,7 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляют 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан до получения 1,01 г указанного в

заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,35$ , 3/97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Соединение XX /A = 3/*S*/-тетрагидрофурилоксикарбонил/ К раствору соединения, полученного в примере 140В /1,0 г, 3,2 ммоль/ в абсолютном этаноле (15 мл) добавляют твердый КОН (0,21 г, 3,8 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,0 часа. Этот раствор фильтруют через слой Целита, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток помещают в эфир (100 мл), промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении до получения 0,88 г указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,49$  /3/97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Д Соединение XXI /A = 1/*S*/-3-тетрагидрофурилоксикарбонил, D' = циклопентилметил, A' = H/ Соединение, полученное в примере 140С (0,88 г, 3,2 ммоль), добавляют к соединению, полученному в примере 114А (5,0 г, 50,4 ммоль), и перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении. Остаток тщательно растирают с гексаном, твердую часть собирают фильтрованием с подслоем, и промывают гексаном до получения 0,93 г указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,44$ , 1/10/90 конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Е Соединение 140 К раствору соединения, полученного в примере 140D (0,93 г, 2,47 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл), а затем добавляют твердый бикарбонат натрия (0,42 г, 4,94 ммоль) и 4-метоксибензолсульфонилхлорид (0,61 г, 2,96 ммоль), полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Раствор разбавляют 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, и органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем 1/99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  раствор в качестве системы элюентов, до получения 1,28 г указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX  $R_f = 0,26$ , 3/97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /, ВЭЖХ  $R_T = 15,66$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 141

А Соединение XXII /A = H, D' = циклопентилметил, E = 4-метоксифенил, гидрохлорид/ Раствор 71,3 мг соединения, полученного в примере 166А, в 25 мл EtOAc при 0°C обрабатывают безводным HCl в течение 10 минут, оставляют выстаиваться 12 часов при комнатной температуре, концентрируют при пониженном давлении, и полученное белое твердое вещество используют без очистки в последующей реакции

В Соединение 141 Соединение, полученное в примере 141А (0,134 ммоль), подвергают взаимодействию с аллилхлорформатом по способу примера 87В. После концентрации смеси в вакууме и обработки остаток очищают с помощью хро-



матог-рафии в толстом слое силикагеля, используя 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента, а затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой C<sub>18</sub>, используя линейный градиент от 35% до 100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA в качестве элюента до получения 21,6мг указанного в заглавии соединения TCX R<sub>f</sub> = 0,45, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 16,96мин

#### Пример 142

Соединение 142 К раствору 0,4г соединения, полученного в примере 141А, в 45мл THF добавляют последовательно 1,96мл диизопропилэтиламина и раствор 2,68г соединения, полученного в примере 82А, в 45мл THF. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают насыщенным бикарбонатом натрия и рассолом сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя от 20% до 40% EtOAc в гексане в качестве элюента, до получения 3,69г указанного в заглавии соединения TCX R<sub>f</sub> = 0,41, 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

#### Пример 143

Соединение 143 Раствор 3,69г соединения, полученного в примере 142, в 100мл этилового эфира обеспечивают безводным газообразным HCl в течение 10 минут. Через реакционную смесь продувают азот, затем фильтруют. Твердую часть помещают в метанол и концентрируют до получения 3,71г указанного в заглавии соединения TCX R<sub>f</sub> = 0,62, 90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/EtOH ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 13,87мин <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 145

Соединение XXII /A = трет.-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = 2-/5-изоксазол-3-ил-/тиофен/ К раствору 342,5мг (1,02ммоль) соединения, полученного в примере 39А в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8мл), добавляют водный бикарбонат натрия (2мл), твердый бикарбонат натрия 257мг (3,1ммоль) и 5-/изоксазол-3-ил-/тиофенсульфонил хлорида 254,2мг (1,02ммоль). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии, используя 5% до 25% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента, и перекристаллизовывают из смеси эфир/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до получения 228,6мг указанного в заглавии продукта <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 2-/5-изоксазол-3-ил-/тиофен, гидрохлорид/ Раствор 228,6мг (0,416ммоль) соединения, полученного в примере 145А, в EtOAc (15мл) при -20°C обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 10 минут. Ледяную баню удаляют, и после дополнительных 15 минут реакционную смесь продувают азотом, концентрируют в вакууме до получения 223,6мг указанного в заглавии соединения в виде соли HCl TCX R<sub>f</sub> = 0,48, 10% метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

С Соединение 143 Раствор 78,5мг соединения, полученного в примере 145В (0,162ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3мл) обрабатывают последовательно при

комнатной температуре в атмосфере азота 0,07мл (0,408ммоль) диизопропилэтиламина и 55,6мг (0,243ммоль) соединения, полученного в примере 48А. Полученную смесь перемешивают 16 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 48,7мг указанного в заглавии продукта TCX R<sub>f</sub> = 0,36, 25% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 15,2мин, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 146

А Соединение XXI/A = трет.-бутоксикарбонил, D' = циклопентилметил, E = 4-ацетамидофенил/ К раствору соединения, полученного в примере 114В (300мг, 0,83ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15мл) добавляют 4-ацетамидобензолсульфонилхлорид (580мг, 2,48ммоль), а затем добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (4мл) и твердый бикарбонат натрия (0,14г, 1,67ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Этот раствор разбавляют 150мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 10/90 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, до получения 310мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX R<sub>f</sub> = 0,10, 3/97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 15,96мин <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = H, D' = циклопентилметил, E = 4-ацетамидогидрохлорид/ К раствору соединения, полученного в примере 146А (210мг, 0,38ммоль), добавляют 30% вес/вес HCl в EtOAc (15мл). Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении до получения 180мг указанного в заглавии соединения, которое используют без дополнительной очистки TCX R<sub>f</sub> = 0,14, 1/10/90 NH<sub>4</sub>OH/метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

С Соединение XXII /A = аллилоксикарбонил, D' = циклопентилметил, E = 4-ацетамидофенил/ К раствору соединения, полученного в примере 146В (100г, 0,20ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) добавляют триэтиламин (0,1мл, 0,72ммоль), затем аллилхлорформат (0,04мл, 0,3ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор разбавляют 150мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, и органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 1/99 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 3/97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до получения 103мг продукта R<sub>f</sub> = 0,22, 3/97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 15,29мин <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 147

Соединение 147 К раствору соединения, полученного в примере 146В (80мг, 0,16ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) добавляют триэтиламин (0,07мл,

0,48ммоль), затем медленно добавляют за 3 часа соединение, полученное в примере 82А (53мг, 0,19ммоль) в виде раствора в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор разбавляют 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 2:98 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 71,7мг указанного в заглавии соединения.  $R_f = 0,06$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 12,61$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 148

А Соединение XXII /А = трет-бутоксикарбонил, D' = циклопентилметил, E = фенил. Раствор 297мг соединения, полученного в примере 114В, в 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенном водном  $\text{NaHCO}_3$  обрабатывают последовательно, при комнатной температуре в атмосфере азота, 217мг бензолсульфонилхлорида и 103мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 6 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 426мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,32$ , 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /А = H, D' = циклопентилметил, E = фенил, гидрохлорид. Раствор 400мг соединения, полученного в примере 148А, в этилацетате обрабатывают при  $-20^\circ\text{C}$  газообразным  $\text{HCl}$  в течение 20 минут, причем за это время температура дает повыситься до  $20^\circ\text{C}$ . Через смесь продувают азот в течение 15 минут, и растворитель удаляют в вакууме до получения 349мг белого твердого продукта, который используют непосредственно в следующей реакции

С Соединение 148. Раствор 40мг соединения, полученного в примере 148В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к раствору 31мг соединения, полученного в примере 48А, и 35мг N,N-диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат на сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 45 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,46$ , 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ВЭЖХ  $R_T = 15,48$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 149

А Соединение XXII /А = трет-бутоксикарбонил, D' = циклопентилметил, E = 3-пиридил. К раствору 153мг (0,422ммоль) соединения, полученного в примере 114В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) добавляют водный бикарбонат натрия (1мл), твердый бикарбонат натрия (141,7мг, 1,69ммоль),

и полученное в примере 144А соединение (156,1мг, 0,879ммоль). Спустя 14 часов полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии, используя от 20% до 40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 64,7мг указанного в заглавии продукта. ТСХ  $R_f = 0,24$ , 20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

В Соединение XXII /А = трет-бутоксикарбонил, D' = циклопентилметил, E = 3-пиридил гидрохлорид. Раствор 273,1мг ммоль (0,572ммоль) соединения, полученного в примере 149А, в  $\text{EtOAc}$  (15мл) при  $-20^\circ\text{C}$  обрабатывают безводным  $\text{HCl}$  (газообразным) в течение 10 минут. Ледяную баню удаляют, и спустя еще 15 минут реакционную смесь продувают азотом, затем концентрируют в вакууме. К раствору полученного остатка в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 0,076мл (0,437ммоль) диизопропилэтиламина и 34,3мг (0,150ммоль) соединения, полученного в примере 48А. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя градиент до 200 до 50% в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 113мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,15$  40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ВЭЖХ  $R_T = 13,7$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 150

А 1-пиперидинсульфонилхлорид. Раствор 4г сульфонилхлорида в ацетонитриле обрабатывают, прикалывая 861мг пиперадина при комнатной температуре в атмосфере азота. После окончания добавления полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 часов, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме до получения указанного в заглавии соединения в виде масла красного цвета. ТСХ  $R_f = 0,86$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /А = трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = пиперидинил. Раствор 73мг соединения, полученного в примере 39А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 121мг соединения полученного в примере 150А, и 84мг N,N'-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 70мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,21$  5% диэтиловый эфир в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ВЭЖХ  $R_T = 17,40$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Соединение XXII /А = H, D' = Изобутил, E = пиперидинил, гидрохлорид. Раствор 70мг полу-

ченного в примере 150B соединения, в этилацетате, обрабатывают при  $-20^{\circ}\text{C}$  газообразным  $\text{HCl}$  в течение 20 мин, причем за это время температуре дают возможность повыситься до комнатной ( $20^{\circ}\text{C}$ ). Затем через смесь продувают азот в течение 15 минут, растворитель удаляют в вакууме до получения вязкого масла, которое используют непосредственно в следующей реакции

D Соединение 150 Раствор соединения, полученного в примере 150C, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота, к раствору 50 мг соединения, полученного в примере 48A, и 56 мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 16 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества.  $\text{TCX } R_f = 0,45$  /0% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,00$  мин / $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 151

A Соединение XXII /A = трет-, бутоксикарбонил, D' = цикlopентилметил, E = 4-трифторметоксифенил/ Раствор 71 мг соединения, полученного в примере 114B, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$ , обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 76 мг 4-трифторметоксибензолсульфонилхлорида и 25 мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления, на силикагеле, используя 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 92 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества.  $\text{TCX } R_f = 0,34$ , 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

B Соединение XXII /A = H, D' = цикlopентилметил, E = 4-трифторметоксифенил, гидрохлорид/ Раствор 92 мг соединения, полученного в примере 151A, в этилацетате, обрабатывают при  $-20^{\circ}\text{C}$  газообразным  $\text{HCl}$  в течение 20 минут, причем за это время температура повышается до  $20^{\circ}\text{C}$ . Затем через смесь барботируют азот в течение 15 минут, растворитель удаляют в вакууме до получения 83 мг белого твердого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции

C Соединение 151 Раствор 22 мг соединения, полученного в примере 151B, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота, к раствору 15 мг соединения, полученного в примере 48A, и 16 мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 60 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью

хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 23 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества.  $\text{TCX } R_f = 0,44$ , 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 16,99$  мин / $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 152

A Соединение XXII /A = трет-, бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = 4-трифторметоксифенил/ Раствор 97 мг соединения, полученного в примере 39A, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$ , обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 113 мг 4-трифторметоксибензолсульфонилхлорида и 36 мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 120 мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества.  $\text{TCX } R_f = 0,34$ , 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 18,54$  мин / $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

B Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 4-трифторметоксифенил гидрохлорид/ Раствор 100 мг соединения, полученного в примере 152A, в этилацетате, обрабатывают при  $-20^{\circ}\text{C}$  газообразным  $\text{HCl}$  в течение 20 минут, причем за это время температура повышается до  $20^{\circ}\text{C}$ . Азот барботируют через смесь в течение 15 минут, растворитель удаляют в вакууме до получения 89 мг твердого белого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции

C Соединение 152 Раствор 41 мг соединения, полученного в примере 152B, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к раствору 28 мг соединения, полученного в примере 4A, и 32 мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 30 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта.  $\text{TCX } R_f = 0,08$  /5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 16,52$  мин / $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 153

A Соединение XXII /A = трет-, бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = 4-метоксифенил/ К раствору соединения, полученного в примере 39A /600 мг, 1,77 ммоль/ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) добавляют 4-метоксибензолсульфонилхлорид (0,55 г, 2,68 ммоль), а затем добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3 мл) и 0,30 г твердого бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляют 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и орга-

нику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 5:95 эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 630 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,48$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = 4-метоксифенил, гидрохлорид/. К раствору соединения, полученного в примере 153A /0,63 г, 1,24 ммоль/, в EtOAc (5 мл) добавляют 30% вес/вес HCl в EtOAc (5 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении, получая 0,59 г белого твердого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции. ТСХ  $R_f = 0,12$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

С Соединение XXII /A = /3-пиридил/метоксикарбонил, D' = изобутил, E = 4-метоксифенил/. К раствору соединения, полученного в примере 153B /100 мг, 0,23 ммоль/, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляют за 3 часа соединения, полученное в примере 82A (75 мг, 0,27 ммоль) в виде раствора в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Органику концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают на хроматографической колонке среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 49,3 мг указанного в заглавии соединения.  $R_f = 0,33$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,18$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 154

Соединение 154. К раствору соединения, полученного в примере 153B (100 мг, 0,20 ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляют триэтиламин (0,25 мл, 1,8 ммоль), а затем аллилхлорформат (0,1 мл, 0,94 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают на хроматографической колонке среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 94 мг указанного в заглавии соединения.  $R_f = 0,71$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 16,12$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 155

А N-гидроксисукцинимидил-1-метоксипропан-3-карбонат. К раствору 355 мг 2-метилен-1,3-пропандиола в ацетонитриле (30 мл) добавляют последовательно при комнатной температуре 65 мг гидроксида натрия и 0,25 мл иодометана. Полученную смесь перемешивают в течение 12 часов и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в 15 мл ацетонитрила и обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 1,3 г N,N-дисукуцинимидилкарбоната и 1,6 мл триэтиламина. После перемешивания в течение 14 часов реакционную смесь концентрируют в вакууме, а остаток разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным бикарбонатом натрия и насыщен-

ным раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента EtOAc, до получения 95 мг указанного в заглавии соединения  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение 155. Раствор 0,056 ммоль соединения, полученного в примере 40A, подвергают взаимодействию с соединением, полученным в примере 155A, по способу примера 132. После концентрирования смеси в вакууме и обработки остаток очищают с помощью хроматографии в толстом слое силикагеля, используя 7% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, а затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента, до получения 3,7 мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,45$ , 7% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,78$  мин.

#### Пример 156

А 1-ацетилиндолин-5-сульфонилхлорид. Порцию в 1,02 г 1-ацетилиндолина обрабатывают 2 мл хлорсульфоновой кислоты при 0°C. Полученную смесь нагревают при 60°C в течение 2 часов, затем обрабатывают измельченным льдом, фильтруют и сушат до получения 1,3 г указанного в заглавии соединения, которое используют непосредственно в последующей реакции. ТСХ  $R_f = 0,18$ , 50% EtOAc/гексан  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

В Соединение XXII /A = трет, бутоксикарбонил, D' = циклопентилметил, E = 5-/B-ацетил-/индолин. К раствору 60 мг соединения, полученного в примере 114B, в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 50,0 мг бикарбоната натрия и 60 мг соединения, полученного в примере 156A. Спустя 4 часа полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным раствором, сушат над сульфатом магния и фильтруют. Полученную смесь концентрируют в вакууме до получения целевого продукта, который используют непосредственно в последующей реакции  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

С Соединение 156. Раствор 37 мг соединения, полученного в примере 156B, в EtOAc (5 мл) при 0°C обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 10 минут и оставляют выстаиваться в течение 12 часов, причем за это время температура повышается до комнатной. Этот сырой материал подвергают взаимодействию с аллилхлорформатом по способу примера 87B. После концентрирования смеси в вакууме и обработки остаток очищают с помощью хроматографии в толстом слое силикагеля, используя в качестве элюента 7% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента до получения 10,5 мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,75$ , 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,78$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре.

#### Пример 157

Соединение 157. Раствор 37 мг соединения,

полученного в примере 156B, в EtOAc (15мл) при 0°C обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 10 минут и оставляют выстаиваться в течение 12 часов, при этом температура повышается до комнатной. Этот сырой материал затем подвергают взаимодействию с соединением, полученным в примере 48A, по способу примера 88. После концентрирования смеси в вакууме остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой C<sub>18</sub>, используя линейный градиент растворителей от 35% до 100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA до получения 17,9мг указанного в заглавии соединения TCX R<sub>f</sub> = 0,6, 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 14,68мин /<sup>1</sup>H/-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 158

А Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклогексилметил, E = H/ К раствору соединения XX /A = Boc/ (5,0ммоль) в 20мл этанола добавляют циклогексилметиламин (3,25мл, 2,83ммоль), и полученную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Этот раствор фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до получения 1,49г белого твердого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции TCX R<sub>f</sub> = 0,14, 3 97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /<sup>1</sup>H/-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклогексилметил, E = 4-метоксифенил/ К раствору соединения, полученного в примере 158A (400мг, 1,06ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) добавляют 4-метоксибензолсульфонилхлорид (0,66г, 3,1ммоль) с последующим добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (3мл) и 0,18г твердого бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Этот раствор разбавляют 200мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 1 90 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве системы растворителей, до получения 340мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества TCX R<sub>f</sub> = 0,39, 3 97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /<sup>1</sup>H/-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

С Соединение XXI /A = H, D-циклогексилметил, E = 4-метоксифенил, гидрохлорид/ К раствору соединения, полученного в примере 158B (0,34г, 0,62ммоль) в 10мл EtOAc, добавляют 5мл 30% вес/вес HCl в EtOAc. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении до получения 0,3г белого твердого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции TCX R<sub>f</sub> = 0,12, 3 97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Д Соединение 158 К раствору соединения, полученного в примере 158C (100мг, 0,21ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8мл) добавляют триэтиламин (0,2мл, 1,44ммоль), затем соединение, полученное в примере 48A (71мг, 0,31ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в те-

чение 6 часов. Этот раствор разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мл), промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (30мл), органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, а сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 10 90 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, до получения 84,9мг указанного в заглавии соединения TCX R<sub>f</sub> = 0,48, 3 97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 16,35мин, /<sup>1</sup>H/-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 159

А Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклогексилметил, E = 4-фторфенил/ К раствору соединения, полученного в примере 158A (400мг, 1,06ммоль), в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляют 4-фторбензолсульфонилхлорид (0,62г, 3,2ммоль), а затем добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл) и 0,18г твердого бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор разбавляют 200мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя в качестве системы растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 1 99 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, до получения 280мг белого твердого вещества TCX R<sub>f</sub> = 0,47, 3 97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /<sup>1</sup>H/-ЯМР соответствует структуре

В Соединение XXII /A = H, D' = циклогексилметил, E = 4-фторфенил, гидрохлорид/ К раствору соединения, полученного в примере 158A, (0,28г, 0,52ммоль) добавляют 10мл 30% вес/вес HCl в EtOAc. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении до получения 0,23г белого твердого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции TCX R<sub>f</sub> = 0,13 /3 97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, /<sup>1</sup>H/-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

С Соединение 159 К раствору соединения, полученного в примере 159C (100мг, 0,21ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8мл) добавляют триэтиламин (0,2мл, 1,44ммоль), затем соединение, полученное в примере 48A (73мг, 0,32ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Этот раствор разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (200мл), промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (30мл), сушат над безводным сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 10 90 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, до получения 54мг указанного в заглавии соединения TCX R<sub>f</sub> = 0,46 3 97 метанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ВЭЖХ R<sub>T</sub> = 16,48мин, /<sup>1</sup>H/-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

#### Пример 160

А Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = циклогексилметил, E = 4-ацетамидофенил/ К раствору соединения, полученного в примере 158A (400мг, 1,06ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) добавляют 4-

ацетидабензолсульфохлорид (0,75г, 3,2ммоль), затем добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл) и 0,18г твердого бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Этот раствор разбавляют 200мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве системы растворителей до получения 290мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,14$ , 3,97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = H, D' = циклогексиметил, E = 4-ацетидабензолсульфохлорид/ К соединению, полученному в примере 160А (0,29г, 0,51ммоль) добавляют 30% вес/вес HCl в EtOAc (10мл). Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении до получения 0,28г белого твердого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции. ТСХ  $R_f = 0,10$ , 3,97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

С Соединение 160 К раствору соединения, полученного в примере 160В (100мг, 0,20ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8мл) добавляют триэтиламин (2мл, 1,44ммоль) затем соединение, полученное в примере 48А (67мг, 0,30ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Этот раствор разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200мл), промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (30мл), сушат над безводным сульфатом магния, органику концентрируют при пониженном давлении и сырой продукт очищают на хроматографической колонке среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 10:90 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 20:80 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 56,8мг белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,17$ , 3,97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 14,65$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 161

А 4-морфолинсульфонилхлорида. Раствор 4,6г сульфурилхлорида в ацетонитриле обрабатывают, прикалывая 996мг морфолина при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения добавления полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме до получения указанного в заглавии продукта в виде масла красного цвета. ТСХ  $R_f = 0,65$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /A = трет-бутоксикарбонил, D' = изобутил, E = морфолинил/ Раствор 98мг соединения, полученного в примере 39А, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 270мг соединения, полученного в примере 161А, 122мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и кон-

центрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 22мг указанного в заглавии продукта в виде маслянистого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,46$ , 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,50$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Соединение XXII /A = H, D' = изобутил, E = морфолинил, гидрохлорид/ Раствор 22мг соединения, полученного в примере 161В, в этилацетате обрабатывают газообразным HCl при  $-20^\circ\text{C}$ . Затем через смесь барботируют азот в течение 15 минут, и растворитель удаляют в вакууме до получения маслянистой полутвердой массы, которую используют непосредственно в последующей реакции

Д Соединение 161 Раствор соединения, полученного в примере 161С, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к раствору 16 мг соединения, полученного в примере 48А, в 18мг N,N-диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 21мг указанного в заглавии продукта в виде маслянистого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,22$  20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,01$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 162

Соединение 162 Раствор 30мг соединения, полученного в примере 166А, обрабатывают газообразным хлористым водородом для удаления защиты, и полученное соединение подвергают взаимодействию с соединением, полученным в примере 155А по способу примера 155В. После концентрирования смеси в вакууме и соответствующей обработки, остаток очищают с помощью хроматографии в толстом слое силикагеля, используя в качестве элюента 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1 TFA в качестве элюента до получения 6,2мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,65$ , 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,93$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 163

Соединение 163 Порцию 120,3мг соединения, полученного в примере 153В, подвергают взаимодействию с соединением, полученным в примере 82А, по способу примера 82В. После обработки и концентрирования в вакууме остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 50% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 40% до 100% ацетонитрил/вода для элюирования, до получения 44,3мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,18$ , 50% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,13$  мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

## Пример 164

А N-гидросисукцинимидил-/2-фенил/этилкарбонат. Раствор 306мг феноэтилового спирта и 535мг N,N-дисукуцинимидилкарбоната в ацетонитриле обрабатывают при комнатной температуре в атмосфере азота, 810мг N,N-диизопропилэтиламина. Полученную смесь перемешивают в течение 60 часов и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , насыщенным  $\text{NaCl}$ , затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения указанного в заглавии продукта в виде масла желтого цвета. TCX  $R_f = 0,40$  /5% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 164. Раствор 81мг соединения, полученного в примере 164А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к раствору 41 мг соединения, полученного в примере 40а, 45мг N,N-диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение 4 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 18мг указанного в заглавии продукта. TCX  $R_f = 0,83$  /5 10 85  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 15,78$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

## Пример 165

Соединение 165. Раствор 36мг соединения, полученного в примере 51D, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 20мг р-толуолсульфонилхлорида и 18мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента 5% диэтиловый эфир  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 38мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. TCX  $R_f = 0,15$ , 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,27$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

## Пример 166

А Соединение XXII /А = трет-бутоксикарбонил, D' = цикlopентилметил, E = 4-метоксифенил/. К раствору соединения, полученного в примере 114В (1,8г, 4,96ммоль) в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 4-метоксибензолсульфонилхлорид /2,10г, 9,93ммоль/, затем добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (3мл) и 0,83г твердого бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор разбавляют 200мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 2:98 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве системы растворителей, до получения 1,49г указанного в заглавии соединения

в виде твердого вещества белого цвета. TCX  $R_f = 0,37$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /А = H, D' = цикlopентилметил, E = 4-гидроксифенил/. Раствор соединения, полученного в примере 166А /1,11г, 2,08ммоль/ в 20мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют к раствору трехбромистого бора в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /1,0М, 10,4мл/. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор выливают в 40мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагируют 250мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем экстрагируют 250мл EtOAc. Объединенную органику сушат над сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении, и сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления на колонке, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 9:98 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:5:95 конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 0,38г указанного в заглавии соединения. TCX  $R_f = 0,18$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Соединение 166. К соединению, полученному в примере 166В (300мг, 0,69ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) добавляют триэтиламин (0,12мл, 8,6ммоль), затем медленно добавляют за 3 часа соединение, полученное в примере 82А (0,21г, 0,77ммоль) в виде раствора в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор разбавляют 250мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, и органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии среднего давления на колонке, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 2:98 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 110мг твердого вещества белого цвета. TCX  $R_f = 0,14$  /3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /, ВЭЖХ  $R_T = 12,69$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

## Пример 167

Соединение 167. Раствор 102мг соединения, полученного в примере 51D, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$ , обрабатывают последовательно, при комнатной температуре в атмосфере азота 65мг р-нитробензолсульфонилхлорида и 51мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 124мг указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества белого цвета. TCX  $R_f = 0,36$ , 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,15$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

## Пример 168

Соединение 168. Раствор 124мг соединения, полученного в примере 167, в этил ацетате обрабатывают при комнатной температуре 13мг 10% палладия на угле. Полученную смесь перемешивают



вают в течение 14 часов в атмосфере азота, фильтруют через слой Целита, концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 82мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,10$ , 20% эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 13,16$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 169

Соединение 169 К раствору соединения, полученного в примере 166В (80мг, 0,18ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (5мл), затем соединение, полученное в примере 48А (55мг, 0,24ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Раствор разбавляют 300мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве системы растворителей, до получения 56мг указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества белого цвета. ТСХ  $R_f = 0,24$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ВЭЖХ  $R_T = 14,29$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 170

А Соединение XXII /А = трет-бутоксикарбонил, D' = цикlopентилметил, E = 4-нитрофенил/. К раствору соединения, полученного в примере 114В (250мг, 0,69ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (5мл), затем твердый бикарбонат натрия (0,12г, 1,37ммоль) и 4-нитробензолсульфонил хлорид (200мг, 0,9ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор разбавляют 200мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 360мг указанного в заглавии соединения оранжевого цвета. ТСХ  $R_f = 0,45$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /А = H, D' = цикlopентилметил, E = 4-нитрофенил, гидрохлорид/. К соединению, полученному в примере 170А (360мг, 0,66ммоль), добавляют 10% вес/вес HCl в EtOAc (15мл). Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении до получения 310мг указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета, которое используют непосредственно в последующей реакции. ТСХ  $R_f = 0,70$ , 1:10:90  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

С Соединение 170 К раствору соединения, полученного в примере 170В (310мг, 0,64ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (5мл), затем добавляют твердый бикарбонат натрия (0,11г, 1,3ммоль) и соединение, полученное в примере 48А (0,18г, 0,77ммоль). Полученную смесь перемешивают

при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор разбавляют 150мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя в качестве системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 0,32г указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества белого цвета. ТСХ  $R_f = 0,28$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 16,06$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 171

Соединение 171 Раствор соединения, полученного в примере 170С (0,19г, 0,34ммоль), в EtOAc (10мл) обрабатывают при комнатной температуре 50мг 10% палладия на угле и гидрируют в течение 72 часов при несколько избыточном давлении водорода. Полученную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме, а неочищенный продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 10:90 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве системы растворителей, до получения 97мг указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества белого цвета. ТСХ  $R_f = 0,25$  3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 14,28$ мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 172

А Соединение XXII /А = трет-бутоксикарбонил, D' = цикlopентилметил, E = 2,4-динитрофенил/. К раствору соединения, полученного в примере 114В (500мг, 1,38ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (5мл), затем твердый бикарбонат натрия (0,23г, 2,76ммоль) и 2,4-динитробензолсульфонилхлорид (440мг, 1,65ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Этот раствор разбавляют 200мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиентную систему растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 700мг указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества коричневого цвета. ТСХ  $R_f = 0,48$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /А = H, D' = цикlopентилметил, E = 2,4-динитрофенил, гидрохлорид/. К соединению, полученному в примере 172А (700мг, 1,18ммоль), добавляют 10% вес/вес HCl в EtOAc (20мл). Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении до получения 590 мг указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества коричневого цвета, которое используют без дополнительно очистки, ТСХ  $R_f = 0,55$ , 1:10:90  $\text{NH}_4\text{OH}$ /метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

С Соединение 172 К раствору соединения, полученного в примере 172В (590мг, 1,11ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (5мл), затем твердый бикар-



бонат натрия (0,19, 2,2ммоль), и соединение, полученное в примере 48А (0,31г, 1,3ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Этот раствор разбавляют 150мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, и органику концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя градиентное элюирование  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения продукта в виде белого твердого вещества (0,59г) ВЭЖХ  $R_T = 16,36$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 173

Соединение 173. Раствор соединения, полученного в примере 172С (0,20г, 0,33ммоль) в 10мл  $\text{EtOAc}$  обрабатывают при комнатной температуре 50мг 10% палладия на угле и гидрируют в течение 72 часов при несколько избыточном давлении водорода. Полученную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме, а сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя в качестве системы растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 10:90 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 120,2мг указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества светлороманового цвета. ТХХ  $R_f = 0,17$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,47$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 174

А 4-бензилоксибензолсульфонилхлорид К 0,87г диметилформамида при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляют 1,61г сульфурилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 15 минут и обрабатывают 2,0г бензилфенилового эфира. Полученную смесь нагревают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часа, охлаждают до около  $40^\circ\text{C}$ , выливают на лед, экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 10% этилацетат в гексане в качестве элюента до получения 0,78г указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ТХХ  $R_f = 0,46$ , 10% этилацетат в гексане  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 174. Раствор 30мг соединения, полученного в примере 51D, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$ , обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 24мг соединения, полученного в примере 174А, и 18мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 14мг указанного в заглавии продукта в виде твердого белого цвета. ТХХ  $R_f = 0,43$ , 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 17,01$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 175

Соединение 175. Раствор 11мг соединения,

полученного в примере 174В, в этил ацетате обрабатывают при комнатной температуре 2мг 10% палладия на угле. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов в атмосфере водорода, фильтруют через слой Целита, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 10% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 9мг указанного в заглавии продукта в виде твердого продукта белого цвета. ТХХ  $R_f = 0,38$ , 10% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 13,37$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 176

А 1,2-бензодиоксол-5-сульфонилхлорид К 3,50г диметилформамида при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляют 6,47г сульфурилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 15 минут и обрабатывают 5,32г 1,3-бензодиоксила. Полученную смесь нагревают при  $120^\circ\text{C}$  в течение 45 минут, охлаждают до примерно  $40^\circ\text{C}$ , выливают на лед, экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 40%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в гексане в качестве элюента, до получения 2,7г указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ТХХ  $R_f = 0,37$ , 40%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в гексане  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение XXII /А = трет.-бутокси, D' = изобутил, Е = 3,4-бензодиоксол/. Раствор 49мг соединения, полученного в примере 39А, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 45мг соединения, полученного в примере 176А, и 28мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 71мг указанного в заглавии продукта в виде воскообразного твердого продукта. ТХХ  $R_f = 0,65$ , 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Соединение XXII /А = Н, D' = изобутил, Е = 3,4-бензодиоксол, гидрохлорид/. Раствор 71мг соединения, полученного в примере 176В, в этилацетате обрабатывают  $-20^\circ\text{C}$  газообразным  $\text{HCl}$ .  $\text{HCl}$  барботируют через смесь в течение 20 минут, причем за это время температура повышается до  $20^\circ\text{C}$ . Затем через смесь барботируют азот в течение 15 минут, растворитель удаляют в вакууме до получения 66мг указанного в заглавии продукта в виде твердого вещества белого цвета, которое используют непосредственно в последующей реакции

Д Соединение 176. Раствор 18мг соединения, полученного в примере 176С, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к раствору 13мг соединения, полученного в примере 48А, и 14мг  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную смесь перемешивают в течение

ние 16 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя в качестве элюента 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 9мг указанного в заглавии продукта в виде твердого вещества белого цвета. ТСХ  $R_f = 0,14$ , 5% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,52\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 177

А 4-метоксифенил-/метил-4-нитрофенилкарбонат К раствору 1,50г р-нитрофенилхлорформата в 30мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляют последовательно 0,77мл 4-метоксибензилового спирта и 0,82мл 4-метилморфолина. После перемешивания в течение получаса при комнатной температуре полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, до получения бледно-желтого твердого вещества, которое тщательно растирают со смесью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан и фильтруют до получения 1,51г указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,40$ , 20%  $\text{EtOAc}$ /гексан.

В Соединение 177 К раствору 96,7мг соединения, полученного в примере 141А, в 2мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  последовательно добавляют 90мкл диизопропиламина и 81,3мг соединения, полученного в примере 178А. После перемешивания в течение 24 часов полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя в качестве элюента 5% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 104,8мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,4$ , 20%  $\text{EtOAc}$ /гексан. ВЭЖХ  $R_T = 17,66\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 178

А 3-метоксифенил-/метил-4-нитрофенилкарбонат. Получают по способу примера 177А, за исключением того, что в реакции с р-нитрофенилхлорформатом используют 3-метоксибензиловый спирт, до получения указанного в заглавии соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,40$ , 20%  $\text{EtOAc}$ /гексан.

В Соединение 178 К раствору 97,8мг соединения, полученного в примере 141А, в 2мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют последовательно 91мкл диизопропиламина и 82,2мг соединения, полученного в примере 179А. После перемешивания в течение 24 часов полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 5% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 25,7мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,4$ , 20%  $\text{EtOAc}$ /гексан. ВЭЖХ  $R_T = 17,75\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 179

А 2-метоксифенил-/метил-4-нитрофенилкарбонат. Получают тем же способом,

что и в примере 177А, за исключением того, что в реакции с р-нитрофенилхлорформатом используют 2-метоксибензиловый спирт, до получения указанного в заглавии соединения в виде бледно-желтого твердого продукта. ТСХ  $R_f = 0,40$  20%  $\text{EtOAc}$ /гексан.

В Соединение 179 К раствору 97,8мг соединения, полученного в примере 141А, в 2мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют последовательно 99мкл диизопропиламина и 89,2мг соединения, полученного в примере 179А. После перемешивания в течение 24 часов полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, используя 5% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 107,0мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,4$ , 20%  $\text{EtOAc}$ /гексан. ВЭЖХ  $R_T = 17,58\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 180

А 2,3-дигидробензофуран-5-сульфонилхлорид

К 3,35г диметилформамида при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота добавляют 6,18г сульфурилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 15 минут и обрабатывают 4,69г 2,3-дигидробензофурана. Полученную смесь нагревают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часа, охлаждают до около  $40^\circ\text{C}$ , выливают на лед, экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в этилацетат, охлаждают до  $5^\circ\text{C}$  в течение 16 часов, и полученные кристаллы розового цвета собирают вакуумным фильтрованием до получения 6,12г указанного в заглавии продукта. ТСХ  $R_f = 0,41$ , 10% этилацетат в гексане  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 180 Раствор 32мг соединения, полученного в примере 140D, в смеси 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 22мг соединения, полученного в примере 180А, и 18мг бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 14 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают насыщенным  $\text{NaCl}$ , сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на силикагеле, используя диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 20мг указанного в заглавии продукта, в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,52$ , 20% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 15,49\text{мин}$   $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 181

Соединение 181 К раствору соединения, полученного в примере 140D (150мг, 0,4ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (5мл), затем твердый бикарбонат натрия (0,1г, 1,2ммоль) и 4-цианобензолсульфонилхлорид (0,1г, 0,48ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Этот раствор разбавляют 200мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органику выделяют, сушат над безводным сульфатом магния, и органику

концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем 1:99 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве системы растворителей, до получения 0,19г (выход 86%) указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества белого цвета. ТСХ  $R_f = 0,40$ , 3:97 метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,02$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 182

Соединение 182. Это соединение получают из соединения, полученного в примере 114D, и соединения, полученного в примере 48A, по способу примера 88. После обработки и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент элюента от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA, получают указанное в заглавии соединение, ТСХ  $R_f = 0,25$ , 4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 16,8$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 183

Соединение 183. Это соединение получают из соединения, полученного в примере 84, за счет обработки газообразным HCl и последующим взаимодействием с соединением, полученным в примере 48A, по способу примера 132. После обработки и очистки с помощью кристаллизации из EtOAc получают 33,0мг указанного в заглавии в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,25$ , 4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 17,71$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 184

А /N-трет-бутоксикарбонил-/R/-3-пирролидинил-N-гидроксисукцинимидилкарбонат. К раствору 1,0г /R/-3-гидрокси-пирролидина в 50мл тетрагидрофурана добавляют последовательно при комнатной температуре 3,75г ди-трет-бутилдикарбоната и 1мл 2н гидроксида натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное соединение подвергают взаимодействию с N,N-дисукуцинимидилкарбонатом по способу примера 155A. После обработки и очистки с помощью хроматографии в толстом слое силикагеля, используя в качестве элюента EtOAc, получают указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

В Соединение 184. Раствор 350мг соединения, полученного в примере 166A, обрабатывают газообразным HCl для удаления защиты, и полученное соединение подвергают взаимодействию с соединением, полученным в примере 184A, по способу примера 88. После концентрирования полученной смеси в вакууме и последующей обработки остаток очищают с помощью хроматографии в толстом слое силикагеля, используя 7% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения 120мг указанного в заглавии соединения, ТСХ  $R_f = 0,45$ , 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 16,97$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 185

Соединение 185. Раствор 120мг соединения, полученного в примере 184B, в EtOAc (25мл) при 0°C обрабатывают безводным газообразным HCl в течение 10 минут, оставляют выстаиваться в

течение 12 часов, причем температура при этом повышается до комнатной. После концентрирования в вакууме получают 110мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,35$ , 10% MeOH/89%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , ВЭЖХ  $R_T = 13,72$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 186

А Соединение XXX //син, анти//OH, А карбо-бензилокси,  $R^3 = \text{/S/-втор-бутил}$ ,  $R^{3'} = \text{H}$ , D = бензил, A' = трет, бутоксикарбонил/. Раствор 1,37г соединения, полученного в примере 1B, в 150мл метилхлорида обрабатывают 1,03г  $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}$ , 523мг  $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$  и 742мг EDC. Полученную смесь перемешивают в течение 18 часов, разбавляют 3 объемами диэтилового эфира и промывают последовательно водой, насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , 10% раствором KOH и рассолом. После сушки над сульфатом магния и концентрирования в вакууме остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, используя градиент от 1% до 1,5% MeOH в метилхлориде в качестве элюента, до получения 2,10г указанного в заглавии соединения в виде белой пены. ТСХ  $R_f = 0,51$ , 5% метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

В Соединение XXX //син, анти//OH, А = карбо-бензилокси,  $R^3 = \text{/S/-втор-бутил}$ ,  $R^{3'} = \text{H}$ , A = H, гидрохлорид. Раствор 650мг соединения, полученного в примере 186A, в 12мл этилацетата охлаждают в бане лед/вода и обрабатывают медленным потоком газообразного HCl в течение приблизительно 6мин при интенсивном перемешивании. Полученную смесь закрывают и перемешивают еще 10 минут, затем продувают потоком азота в течение 15 минут и концентрируют в вакууме до получения белого твердого вещества, которое используют без дополнительной очистки. ТСХ  $R_f = 0,18$ , 95:5 0:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол/концентрированный  $\text{NH}_4\text{OH}$

С Соединение 186. Раствор 20мг соединения, полученного в примере 186B, в 0,8мл метилхлорида охлаждают в смеси лед/метанол /пример 15°C/, затем обрабатывают 13,8мкл DJEA, затем 7,6мг альфа-толуолсульфонилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 15 часов, медленно нагревая до комнатной температуры. Полученную смесь концентрируют в вакууме до небольшого объема, помещают на препаративную пластину толщиной 0,5мм и элюируют 3,5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полосу, содержащую целевой диастереоизомер, выделяют и элюируют 8% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 4,8мг указанного в заглавии соединения. ТСХ  $R_f = 0,42$ , 15% диэтиловый эфир/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 17,81$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,78 (дд, 6H), 0,84 (м, 1H), 1,07 (м, 1H), 1,78 - 1,86 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,49 (дд, 1H), 3,87 (дд, 1H), 3,58 (м, 1H), 4,01 (д, 1H), 4,14 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,90 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 5,97 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 7,17 (т, 1H), 7,20 - 7,40 (м, 17H)

#### Пример 187

Соединение 187. 100мг соединения, полученного в примере 54A, обрабатывают 1мл 90% водной TFA и оставляют выстаиваться в течение 12 часов. Полученную смесь концентрируют в вакууме, а остаток помещают в 10мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обрабатывают 65мг N-Cbr-L-изолейцина

(0,235ммоль), 50мкл DJEA (0,27ммоль), 30мг НОВТ (0,2ммоль) и 42мг 1-/3-диметиламинопропил-/3-этилкарбодиимидгидрохлорида (0,22ммоль) Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают последовательно водой, насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  раствором и рассолом После сушки над сульфатом магния и концентрирования в вакууме полученную смесь очищают хроматографически на колонке с силикагелем, используя 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, до получения указанного в заглавии соединения, часть которого очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента до получения 36,0мг соединения, со степенью чистоты 99% TCX  $R_f = 0,25$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 16,45$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 188

Соединение 188 Раствор 51мг соединения, полученного в примере 187А, в 15мл метанола, гидрируют при слегка позитивном давлении водорода в присутствии 10мг 10% палладия/ $\text{OH}_2$  в течение 14 часов После фильтрования и концентрирования в вакууме неочищенную смесь помещают в 10мг  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обрабатывают 0,203мл DJEA, и 19,0мг 2-хиноксалоилхлорида Полученную смесь перемешивают в течение 6 часов, затем разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают водой После сушки над сульфатом магния и концентрирования в вакууме порцию этой смеси очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой  $\text{C}_{18}$ , используя линейный градиент от 35% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в качестве элюента до получения 2,1мг указанного в заглавии соединения TCX  $R_f = 0,25$ , 6%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ВЭЖХ  $R_T = 16,21$ мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 189

А Соединение XXII /D' = изобутил, A = H, E = 4-ацетамидофенил, соль трифторуксусной кислоты/ К раствору 89,3мг (0,167ммоль) соединения, полученного в примере 39В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) при 0-5°C добавляют трифторметансульфоновую кислоту (1мл) После перемешивания в течение 0,5 часа полученную смесь концентрируют в вакууме, и полученную смолу желтого цвета используют без последующей обработки

В Соединение 189 Раствор соединения, полученного в примере 189А (0,167ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 44,2 (0,217ммоль) N-Вос- $\alpha$ -аминоизомасляной кислоты, 0,044мл (0,251ммоль) диизопропиламина, 27,1мг (0,201ммоль) 1-гидроксибензотриазолгидрата, 38,5мг (0,201ммоль) 1-/3-диметиламинопропил-/3-этилкарбодиимидгидрохлорида Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, а затем концентрируют в вакууме Остаток помещают в этилацетат и промывают водой, 0,5н соляной кислотой, промывают бикарбонатом натрия, насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя от

10% до 35% градиентное элюирование этилацетат/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 69,3мг указанного в заглавии продукта в виде белого твердого продукта TCX  $R_f = 0,46$ , 60% этилацетат/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ВЭЖХ  $R_T = 15,0$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 190

А Соединение XXXI /A = H,  $R^3$  = метил,  $R^{3*}$  = метил, D' = изобутил, E = 4-амидофенил, гидрохлорид/ К раствору 60,1мг соединения, полученного в примере 189В, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) при 0-5°C добавляют 1мл трифторметансульфоновой кислоты После перемешивания в течение 0,75 часа полученную смесь концентрируют в вакууме, и полученное белое вещество используют без дополнительной очистки в последующей реакции

В Соединение 190 К раствору 37мг (0,059ммоль) соединения, полученного в примере 190А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) добавляют последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 15,4мг (0,089ммоль) 1-гидроксибензотриазолгидрата, и 17,8мг (0,089ммоль) ЕДС Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов, затем концентрируют в вакууме Остаток помещают в EtOAc и промывают насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, используя 50% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента до получения 32,5мг указанного в заглавии продукта TCX  $R_f = 0,35$ , 50% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,65$ мин  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

#### Пример 191

А /2S,3R/-S-амино-1-хлор-2-гидрокси-4-фенилбутан/ Раствор 2,24г (6,71ммоль) /1S,2RS/-N-1-бензил-3-хлор-2-гидроксипропил-/бензилоксикарбониламина в 5мл метанола добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к суспензии 0,22г (10 вес %) 10% палладия на угле в 60мл метанола, и гидрируют в течение 24 часов при несколько избыточном давлении водорода Полученную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 1,34г смешанных диастереоизомерных продуктов TCX  $R_f = 0,33$ , 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

В /2S/-2-бензилоксикарбониламино-N<sup>1</sup>-//1S,2RS/-1-бензил-3-хлор-2-гидроксипропил-/N<sup>4</sup>-триметилсукцинамид

Раствор 1,34г (6,71ммоль) соединения, полученного в примере 191А, в 60мл дихлорметана обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота, 3,58г (7,05ммоль) Cbz-N<sup>5</sup>-триметил-аспарагина, 0,95г (7,05ммоль) 1-гидроксибензотриазолгидрата, 1,35 г (7,05 ммоль) ЕДС Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов, а затем концентрируют в вакууме Остаток помещают в этилацетат и промывают водой, насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 10% смесь этилацетат/дихлорметан в качестве элюента до получения 3,08г смешанных диастереоизомерных продуктов TCX  $R_f = 0,75$ , 0,83, 40%

EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

С *12SI-2-амино-N<sup>1</sup>-1S,2RS-1-бензил-3-хлор-2-гидроксипропил-N<sup>1</sup>-тритилсукцинамид* Раствор 2,80г (4,06ммоль) соединений, полученных в примере 191В, в 5мл метанола, добавляют при комнатной температуре в атмосфере азота к суспензии 0,28г (10вес %) 10% палладия на угле в 100мл метанола и гидрируют в течение 24 часов при слегка избыточном давлении водорода. Полученную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 2,26г смешанных диастереоизомерных продуктов TCX R<sub>f</sub> = 0,42, 10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Д *12SI-2-1S,2RS-1-бензил-3-хлор-2-гидроксипропил-N<sup>1</sup>-хинолин-2-карбонил-амино-N<sup>1</sup>-тритилсукцинамид* Раствор 2,26г (4,06ммоль) соединений, полученных в примере 191С, в 60мл дихлорметана обрабатывают последовательно при комнатной температуре в атмосфере азота 0,74г (4,27ммоль) хинальдиновой кислоты, 0,58г (4,27ммоль) 1-гидоксибензотриазолгидрата, и 0,82г (4,27ммоль) ЕДС. Спустя 24 часа добавляют 30мл дихлорметана. Полученную смесь промывают водой, 5% NaHCO<sub>3</sub> раствором, насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 50% смеси этилацетат/гексан, и фильтруют через слой силикагеля. После удаления растворителей, получают 2,30г смешанных диастереоизомерных продуктов TCX R<sub>f</sub> = 0,53, 0,58, 40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

Е *12SI-2-1S,2RS-1-бензил-2-гидокси-3-иодопропил-N<sup>1</sup>-хинолин-2-карбонил-амино-тритилсукцинамид*

Раствор 1,05г (1,48ммоль) соединений, полученных в примере 191D, и 0,36г (2,37ммоль) иодида натрия в 15мл метилэтилкетона нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, а затем концентрируют в вакууме. Остаток помещают в дихлорметан, промывают водой, насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 1,3г смешанных диастереоизомерных продуктов TCX R<sub>f</sub> = 0,58, 0,65, 40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

Ф *12SI-2-1S,2син,анти-3-12-метилпропил/амино-1-бензил-2-гидроксипропил-N<sup>1</sup>-хинолин-2-карбонил-амино-N<sup>1</sup>-тритилсукцинамид*

Раствор 207,6мг (0,26ммоль) соединений, полученных в примере 191Е, и 0,5мл (5,17ммоль) изобутиламина в 9мл ацетонитрила в запаянной ампуле при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток помещают в дихлорметан и промывают водой, насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 209,2мг смеси диастереоизомерных продуктов TCX R<sub>f</sub> = 0,11 10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

С Соединение XIV //син анти/-ОН, А = хинолин-2-карбонил, D' = изобутил/ Раствор 192,9мг

(0,26ммоль) соединений, полученных в примере 191F, 0,07мл (0,388ммоль) диизопропилэтиламина в 5мл дихлорметана обрабатывают 112,9мг (0,517ммоль) ди-трет-бутилдидкарбоната. Спустя 24 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой, 5% NaHCO<sub>3</sub>, 0,5н HCl, насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя 40% этилацетат/дихлорметан в качестве элюента до получения 147,3мг смешанных диастереоизомерных продуктов TCX R<sub>f</sub> = 0,60, 0,67, 40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

Н Соединение 191 Раствор 147,3мг (0,174ммоль) соединений, полученных в примере 191G, в 2мл дихлорметана обрабатывают 2мл трифторуксусной кислоты. Спустя 4 часа полученную смесь концентрируют в вакууме TCX R<sub>f</sub> = 0,11, 10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. К раствору полученного соединения в 2мл дихлорметана последовательно добавляют 0,5мл насыщенного NaHCO<sub>3</sub>, небольшое количество твердого NaHCO<sub>3</sub> и 67мг (0,226ммоль) смеси 4-ацетамидо-3-фторбензолсульфонилхлорида и 3-ацетамидо-4-фторбензолсульфонилхлорида. Спустя 3 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном. Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным NaCl, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя смесь 2% метанол/дихлорметан в качестве элюента до получения 64мг диастереоизомеров и региоизомеров, которые далее очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 18,9мг смешанных региоизомеров, содержащих соединения 191 в виде белого твердого продукта TCX R<sub>f</sub> = 0,14, 5% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ВЭЖХ, R<sub>T</sub> = 13,36мин <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

Пример 193

Соединение 193 Раствор 81,2мг (0,096ммоль) полученного в примере 9/192А диастереоизомера с низким R<sub>f</sub>, в 3мл дихлорметана обрабатывают 3мл трифторуксусной кислоты. Спустя 4 часа полученную смесь концентрируют в вакууме TCX R<sub>f</sub> = 0,11, 10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. К раствору 20,6мг (0,0431ммоль) полученного остатка в 1мл дихлорметана последовательно добавляют 0,3мл насыщенного NaHCO<sub>3</sub>, небольшое количество твердого NaHCO<sub>3</sub> и 12,4мг (0,053ммоль) 4-ацетамидобензолсульфонилхлорида. Спустя 3 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном. Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ до получения 8,3мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта TCX R<sub>f</sub> = 0,10, 5% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ВЭЖХ, R<sub>T</sub> = 12,7мин, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соответствует структуре

## Пример 194

Соединение 194 К раствору 13,0 мг (0,026 ммоль) продукта, полученного в примере 193 после удаления защиты трифторуксусной кислотой, в 1 мл дихлорметана последовательно добавляют 0,3 мл насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ , небольшое количество твердого  $\text{NaHCO}_3$  и 8,4 мг (0,033 ммоль) 5-изоксазол/3-ил/тиофен-2-сульфонилхлорида. Спустя 3 часа полученную смесь разбавляют дихлорметаном. Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, до получения 5,1 мг указанного в заглавии продукта в виде твердого вещества белого цвета,  $\text{TCX } R_f = 0,27$ , 5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ,  $R_T = 14,4$  мин,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

## Пример 195

А Соединение XXII /A /-3-тетрагидрофурил,  $\text{D}' =$  циклопентилметил,  $\text{A}' =$  трет-бутоксикарбонил/ К раствору 264 мг соединения, полученного в примере 140D, в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , добавляют 0,14 мл диизопропилэтиламина и 175 мг ди-трет-бутилпропилкарбоната. После перемешивания в течение 4 часов полученную смесь разбавляют 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают 0,5 н  $\text{HCl}$  и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 364 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого продукта, который используют без последующей очистки.  $\text{TCX } R_f = 0,58$ , 40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

В Раствор 334 мг соединения, полученного в примере 195А, в 5 мл этанола, гидрируют при давлении  $2,109 \text{ кг/см}^2$  в присутствии 80 мг оксида платины /IV/ в течение 24 часов. Полученную смесь фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на хроматографической колонке, используя в качестве элюента 20%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до получения 268 мг указанного в заглавии соединения.  $\text{TCX } R_f = 0,55$ , 40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

С Раствор 268 мг соединения, полученного в примере 195 В, в 10 мл  $\text{EtOAc}$  обрабатывают безводным газообразным  $\text{HCl}$  в течение 5 минут. Реакционную смесь продувают азотом, затем концентрируют в вакууме и полученное твердое вещество белого цвета используют без дополнительной очистки в последующих реакциях.

Д Соединение 195 К раствору 233 мг неочищенного соединения, полученного в примере 195С, в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 2 мл водного бикарбоната натрия и 149 мг 4-метилоксибензолсульфонилхлорида. Спустя 3 часа полученную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают бикарбонатом натрия, рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии низкого давления на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 0% - 20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до получения 225 мг указанного в заглавии соединения в виде твердого вещества

белого цвета.  $\text{TCX } R_f = 0,40$ , 20%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ВЭЖХ  $R_T = 15,65$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

## Пример 196

А /1S,2S/-1N-/1-изобутил-3-хлор-2-гидроксипропил/бензилоксикарбониламин К раствору  $\text{N-Cbz}$ -лейцинхлорметилкетона (2,0 г) в 20 мл метанола добавляют при  $0^\circ\text{C}$  1,0 г боргидрида натрия, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток разделяют между 20 мл насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и 500 мл диэтилового эфира. Органическую фракцию выделяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, а остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, до получения 1,8 г белого твердого вещества.

В /1S/-1-1S//карбобензилокси/амино/-2-изобутилоксиран К раствору соединения, полученного в примере 196 /300 мг/ в абсолютном этаноле добавляют 67 мг порошка  $\text{KOH}$ . Полученную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре, фильтруют через диатомовую землю и концентрируют в вакууме. Остаток растворения в диэтиловом эфире, сушат над сульфатом магния, и концентрируют до получения 230 мг бесцветного масла, которое используют непосредственно в последующей реакции.

С /2R,3S/-N<sup>3</sup>-карбобензилокси-N<sup>1</sup>-изобутил-1,3-диамино-2-гидрокси-*b*-метилгексан. Порцию в 230 мг соединения, полученного в примере 196В, суспендируют в 5 мл изобутиламина, и полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют в вакууме до получения указанного в заглавии продукта в виде 179 мг белого твердого вещества, которое используют непосредственно в последующей реакции.

Соединение 1 /A = трет-бутоксикарбонил,  $x = \text{O}$ , D = изобутил, E = 4-метоксифенил, /S/-гидрокс/. По способу примера 81, раствор соединения, полученного в примере 196С /170 мг/, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию с 4-метоксифенил хлоридом (150 мг) в присутствии водного  $\text{NaHCO}_3$ . После обработки и хроматографической очистки на силикагеле получают 90 мг продукта в виде белого твердого вещества.

Е Соединение 1 /A = H,  $x = \text{O}$ , D = изобутил, E = 4-метоксифенил, /S/-гидрокс/. Раствор соединения, полученного в примере 196D (90 мг), в этаноле обрабатывают 50 мг 10% палладия на угле, и полученную смесь перемешивают в атмосфере водорода. После завершения реакции полученную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 60 мг указанного в заглавии соединения, которое используют непосредственно в последующей реакции.

Ф Соединение 196 Продукт реакции соединения примера 196Е (60 мг) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  подвергают взаимодействию с продуктом примера 48А (150 мг), получая после водной обработки, сушки над сульфатом магния, фильтрования и концентрирования в вакууме, остаток, который очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя смесь метанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, указанное в заглавии соединения в виде 40 мг

белого твердого продукта  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) соответствует структуре

Пример 197

Были измерены константы ингибирования соединений, перечисленных в таблице VI против HIV-1 протеазы по способу Pennington et al

Были измерены также антивирусные эффективности соединений в CCRM-CEM клетках по способу Meek et al В таблице далее  $K_i$  и  $\text{IK}_{50}$  выражены в нМ

В таблице VIII использована следующая классификация

A ингибирует HIV репликацию в концентрации 100нМ или менее

B ингибирует HIV репликацию в концентрации от 101 до 1000нМ

C ингибирует HIV репликацию в концентрации от 1001 до 10000нМ

D ингибирует репликацию HIV в концентрации от 10000 до 40000нМ

ND тест не проводился

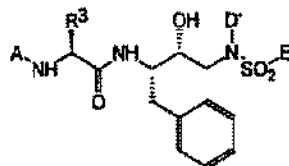
Как показано в таблицах VII и VIII все тестируемые соединения демонстрируют ингибирующую и антивирусную активности Более того, некоторые из этих соединений демонстрируют уровни активности, значительно превосходящие уровни активности для известных ингибиторов HIV протеазы

Хотя был описан ряд вариантов изобретения, очевидно, что основные конструкции могут быть изменены, с тем чтобы обеспечить другие варианты, в которых использованы продукты и процессы

4				
5				
6				
7				
8				$\text{CH}_3$
9				

настоящего изобретения Поэтому следует учитывать, что объем изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными его вариантами, которые были представлены в примерах

Таблица I



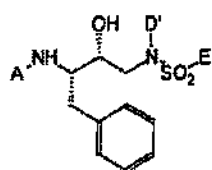
соединение	A	R <sup>3</sup>	D'	E
1				
2				
3				

10				
11				
12				
13				
14				
15				

16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				

ОСЛАБИТЕЛЕ	A	D'	E
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			

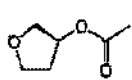

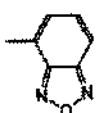
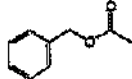


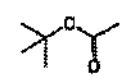


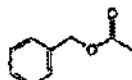


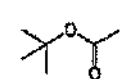


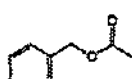

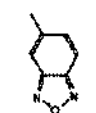
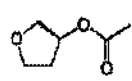

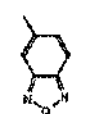
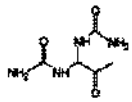


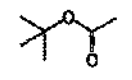





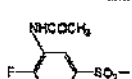


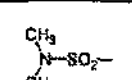

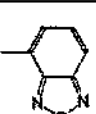
Таблица II

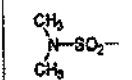


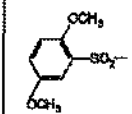


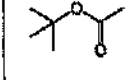


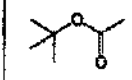


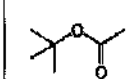


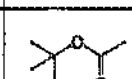


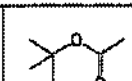


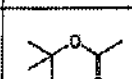


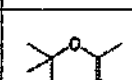


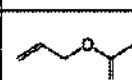


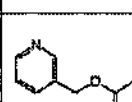

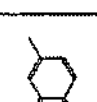
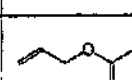






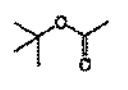
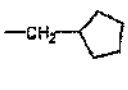
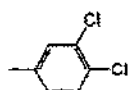
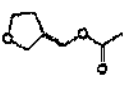
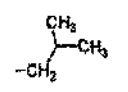
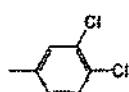
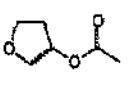
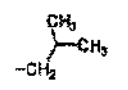
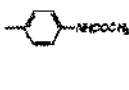
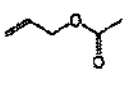
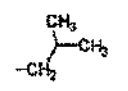
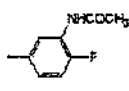
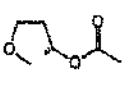
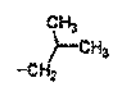
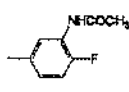
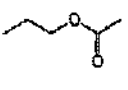
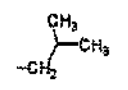
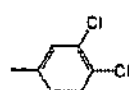
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			

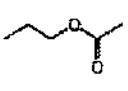
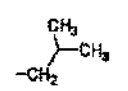
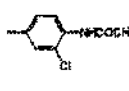
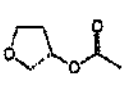
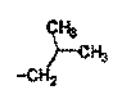
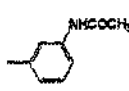
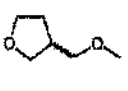
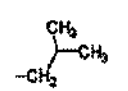
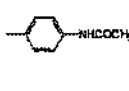
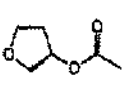
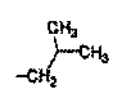
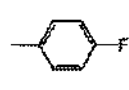
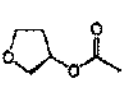
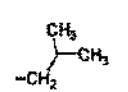
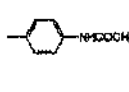
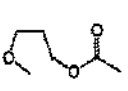
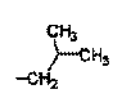
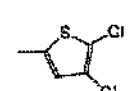
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			

72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			

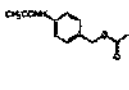
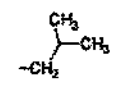
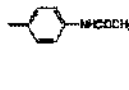
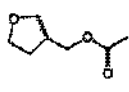
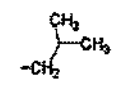
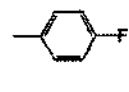
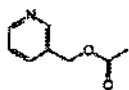
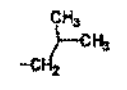
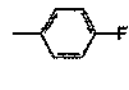
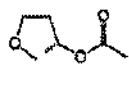
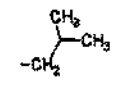
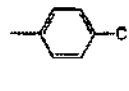
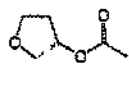
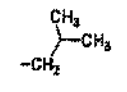
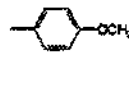
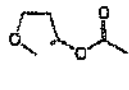
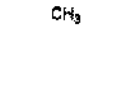
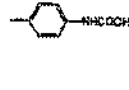
149

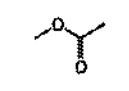
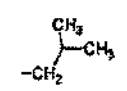
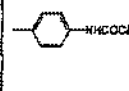
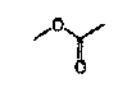
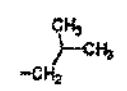
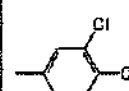
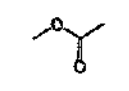
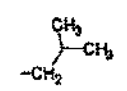
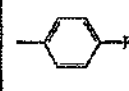
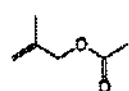
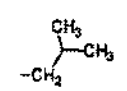
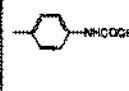
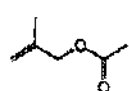
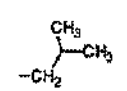
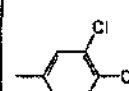
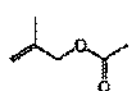
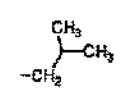
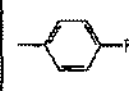
84			
85			
86			
87			
88			
89			

90			
91			
92			
93			
94			
95			

44694

150

96			
97			
98			
99			
100			
101			

102			
103			
104			
105			
106			
107			

151

44694

152

108			
109			
110			
111			
112			
113			

114			
115			
116			
117			
118			
119			

120			
121			
122			
123			
124			
125			

126			
127			
128			
129			
130			
131			

153

132			
133			
134			
135			
136			
137			

138			
139			
140			
141			
142			
143			

44694

154

144			
145			
146			
147			
148			
149			

150			
151			
152			
153			
154			
155			

155

156			
157			
158			
159			
160			
161			

162			
163			
164			
165			
166			
167			

44694

156

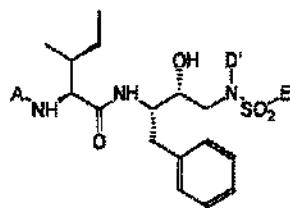
168			
169			
170			
171			
172			
173			

174			
175			
176			
177			
178			
179			

157

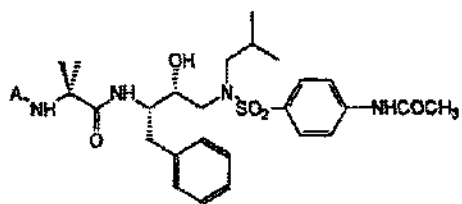
180		$-\text{CH}_2-$	
181		$-\text{CH}_2-$	
182		$-\text{CH}_2-$	
183		$-\text{CH}_2-$	
184		$-\text{CH}_2-$	
185		$-\text{CH}_2-$	

Таблица III



соединение	A	D'	E
186		$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-$
187		$-\text{CH}_2-$	
188		$-\text{CH}_2-$	

Таблица IV

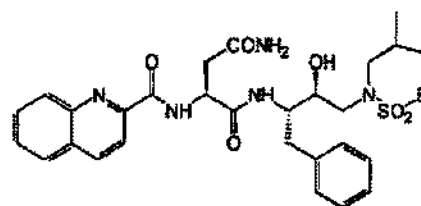


44694

158

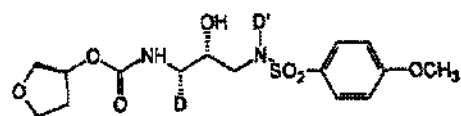
соединение	A
189	
190	

Таблица V

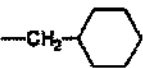
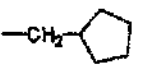
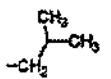
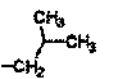


соединение	E
191	
192	
193	
194	

Таблица VI



159

Соединение	D	D'
195		
196		

44694

160

42	46	96	8,0	150	6,0
43	4,200	97	2,5		
44	5,0	98	0,5	151	0,8
45	6,0	99	0,24	152	2,5
46	154	100	0,16	153	0,2
47	4,0			154	0,5
48	1,4	101	250	155	1,7
49	9,0	102	33	156	2,8
50	11	103	4,5	157	0,7
		104	5,5	158	<0,1
51	NO	105	7,5	159	0,2
52	0,4	106	1,4	160	1,0
53	27	107	1,4		
54	22	108	2,0	161	20
162	0,5				
163	0,5				
164	130				
165	0,4				
166	<0,1				
167	0,45				
168	0,8				
169	<0,1				
170	0,2				
171	0,2				
172	21				
173	0,8				
174	10				
175	0,1				
176	<0,1				
177	<0,1				
178	0,1				
179	0,4				
180	<0,1				
181	0,3				
182	0,2				
183	0,1				
184	5,0				
185	3,5				
186	140				
187	0,3				
188	11,5				
189	5,500				
190	ND				
191	33				
192	67				
193	400				
194	350				
195	0,2				
196	ND				

Таблица VII

Соединение	величина K <sub>i</sub>	Соединение	величина K <sub>i</sub>	Соединение	величина K <sub>i</sub>
1	4,0	55	430	109	6,0
2	2,0	56	60	110	28
3	32	57	200		
4	19	58	34	111	0,3
5	2,0	59	206	112	4,0
6	3,0	60	4,0	113	3,0
7	8,0			114	0,35
8	850	61	4,0	115	0,5
9	4,0	62	72	116	<0,1
10	4,0	63	7,0	117	0,26
		64	3,0	118	<0,1
11	34	65	0,7	119	1,8
12	0,1	66	0,4	120	11
13	0,2	67	7,400		
14	0,1	68	120	121	2,0
15	<0,1	69	42	122	1,2
16	<0,1	70	25	123	10
17	<0,1			124	1,1
18	<0,1	71	470	125	0,3
19	<0,1	72	4000	126	310
20	0,1	73	140	127	650
		74	11	128	>5000
21	0,7	75	290	129	19
22	1,0	76	ND	130	14
23	1,5	77	ND		
24	32,500	78	ND	131	60
25	3,000	79	ND	132	6,0
26	0,1	80	ND	133	24
27	8,0			134	8,4
28	17	81	2,3	135	2,7
29	17	82	1,5	136	18
30	61	83	ND	137	26
		84	1,4	138	1,4
31	ND	85	4,0	139	1,2
32	2,5	86	5,0	140	<0,1
33	80	87	10		
34	17	88	1,4	141	0,1
35	4,0	89	2,0	142	<0,1
36	19	90	93	143	<0,1
37	0,1			144	8,0
38	1,5	91	2,5	145	1,4
39	17	92	20	146	2,0
40	1,100	93	0,8	147	1,6
		94	1,7	148	0,2
41	220	95	1,3	149	1,7

Таблица VIII

Соединение	ИК <sub>90</sub> Интервал	Соединение	ИК <sub>90</sub> Интервал
1	C	55	ND
2	B	56	ND
3	C	57	ND
4	C	58	ND
5	B	59	ND
6	B	60	C
7	D		
8	ND	61	C
9	B	62	ND



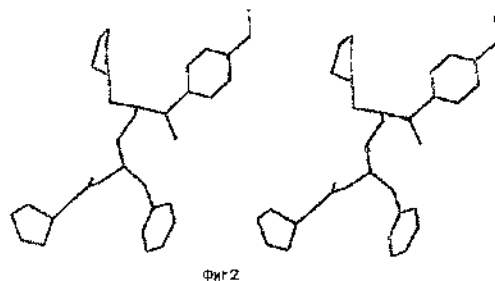
161

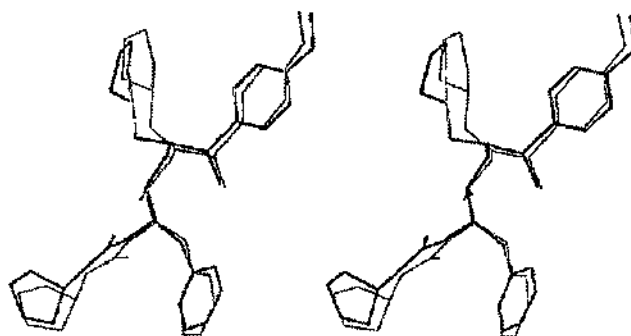
44694

162

10	B	63	C
11	ND	64	C
12	A	65	C
13	A	66	B
14	A	67	ND
15	A	68	ND
16	B	69	ND
17	B	70	ND
18	B		
19	B	71	ND
20	A	72	ND
21	A	73	ND
22	B	74	ND
23	B	75	ND
24	ND	76	ND
25	ND	77	ND
26	B	78	ND
27	C	79	ND
28	ND	80	ND
29	C		
30	ND	81	C
31	ND	82	C
32	C	83	ND
33	ND	84	C
34	ND	85	C
35	B	86	B
36	ND	87	C
37	B	88	B
38	C	89	C
39	C	90	ND
40	ND		
		91	B
41	ND	92	ND
42	ND	93	B
43	ND	94	B
44	B	95	C
45	C	96	ND
46	ND	97	B
47	C	98	B
48	B	99	B
49	C	100	A
50	C		
		101	ND
51	C	102	ND
52	B	103	C
53	ND	104	C
54	C	105	ND
		106	C
		107	C
		108	C
109	B	163	B
110	ND	164	ND
		165	B
111	C	166	A
112	B	167	B
113	B	168	A
114	B	169	A
115	B	170	B
116	A		
117	C	171	A
118	B	172	ND
119	C	173	A
120	ND	174	ND

		175	A
121	C	176	ND
122	C	177	ND
123	ND	178	ND
124	D	179	ND
125	B	180	ND
126	ND		
127	ND	181	ND
128	ND	182	B
129	ND	183	B
130	ND	184	ND
		185	ND
131	ND	186	ND
132	ND	187	B
133	ND	188	C
134	ND	189	ND
135	C	190	ND
136	ND		
137	ND	191	C
138	B	192	C
139	B	193	ND
140	A	194	ND
		195	A
141	B	196	ND
142	A		
143	A		
144	B		
145	B		
146	B		
147	B		
148	A		
149	B		
150	B		
151	C		
152	ND		
153	ND		
154	ND		
155	B		
156	B		
157	B		
158	A		
159	B		
160	A		
161	ND		
162	C		





Фиг 3