

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 018313

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2013.07.30

(21) Номер заявки  
201001273

(22) Дата подачи заявки  
2009.02.06

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 491/044 (2006.01)  
C07D 491/052 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/4188 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)

## (54) ИНГИБИТОРЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

(31) 61/028,277

(32) 2008.02.13

(33) US

(43) 2011.08.30

(86) PCT/US2009/033380

(87) WO 2009/102633 2009.08.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

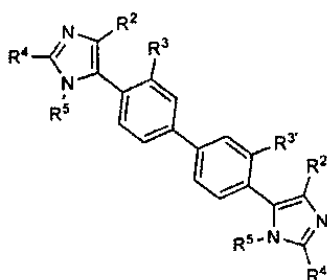
Джеймс Клинт А., Лавуа Рико (СА),  
Лопез Омар Д. (US), Мартел Алан  
(СА), Минвелл Николас А., Нгуен Ван  
Н., Ромин Джефффри Ли (US), Рюдигер  
Эдвард Х. (СА), Снайдер Лоуренс  
Б., Ст. Лоран Денис Р., Янг Фуканг,  
Лэнгли Дэвид Р., Ванг Гэн, Хаманн  
Лоуренс Г. (US)

(72) Изобретатель:  
Бачанд Кэрол (СА), Белема Маконен  
(US), Дзон Даниэль Х. (СА), Гуд  
Эндрю К., Гудрих Джейсон (US),

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

(56) WO-A-2008021936  
WO-A-2006133326  
WO-A-2006020082

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (II), композициям и способам лечения инфекции, обусловленной вирусом гепатита С (ВГС). Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы использования этих соединений для лечения ВГС инфекции



(II),

B1

018313

018313

B1

Настоящее изобретение главным образом направлено на противовирусные соединения, а именно на соединения, которые могут подавлять функцию белка NS5A, кодируемого вирусом гепатита С (ВГС (HCV)), композиции, содержащие такие соединения, а также способы подавления функции белка NS5A.

ВГС (вирус гепатита С) является главным патогенным фактором для человека, вызывающим инфекцию у приблизительно 170 миллионов человек по всему миру, что приблизительно в пять раз больше, чем число людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1 типа. У значительной части данных ВГС-инфицированных людей развивается серьезное прогрессирующее заболевание печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярный рак.

В настоящее время наиболее эффективный метод лечения ВГС заключается в применении комбинации интерферона  $\alpha$  и рибаварина, что приводит к длительному эффекту у 40% пациентов. Последние клинические исследования показывают, что пегилированный интерферон  $\alpha$  более эффективен, чем немодифицированный интерферон  $\alpha$  при использовании в качестве монотерапии. Однако даже при использовании экспериментальных режимов лечения с применением комбинаций пегилированного интерферона  $\alpha$  и рибаварина у существенной части пациентов не наблюдается длительно сохраняющегося уменьшения вирусной нагрузки. Таким образом, в течение многих лет существует очевидная необходимость в создании эффективных терапевтических средств для лечения инфекции ВГС.

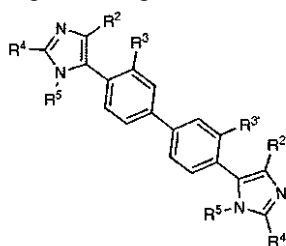
ВГС - это РНК-содержащий вирус с плюс-цепью. На основании выведенной последовательности аминокислот и значительного подобия 5' нетранслируемой области ВГС был выделен в отдельный класс, принадлежащий семейству флавириусов (Flaviviridae). Все вирусы данного семейства имеют заключенные в оболочку вирионы, которые содержат позитивный РНК-содержащий геном, кодирующий все известные вирус-специфические белки путём трансляции одиночной, непрерывной, открытой рамки считывания.

Была обнаружена значительная гетерогенность в нуклеотидной, а также кодируемой аминокислотной последовательности по всему геному ВГС. Было охарактеризовано как минимум шесть основных генотипов, а также описано более 50 подтипов. Распространенность основных генотипов ВГС по всему миру различна, поэтому клиническая значимость генетической гетерогенности ВГС все еще с трудом поддается определению, несмотря на многочисленные исследования возможного влияния генотипов на патогенез и лечение.

Единственная нить РНК генома ВГС составляет около 9500 нуклеотидов в длину, а также имеет единственную открытую рамку считывания (ОРС), кодирующую единственный крупный белок, состоящий из приблизительно 3000 аминокислот. В инфицированных клетках данный белок разделяется во многих областях клеточными и вирусными протеазами с получением структурных и неструктурных (НС) белков. В случае с ВГС генерирование зрелых неструктурных белков (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) осуществляется при помощи двух вирусных протеаз. Первая протеаза, скорее всего, является металлопротеазой и разделяет соединение NS2-NS3; вторая является сериновой протеазой, которая содержится в области N-концевой области NS3 (также упоминается как протеаза NS3) и является посредником во всех последующих расщеплениях после NS3, как цис (в месте разрыва NS3-NS4A), так и транс (для оставшихся областей NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B). Белок NS4A выполняет множество функций, действуя как кофактор для протеазы NS3 и, возможно, способствуя мембранной локализации NS3 и других вирусных соединений, участвующих в репликации. Комплексная структура белка NS3 и NS4A кажется необходимой для осуществления данных процессов, поскольку усиливает протеолитическую активность для всех областей. Белок NS3 также проявляет активность как нуклеозидтрифосфатаза и РНК-хеликаза. NS5B (также упоминается как ВГС-полимераза) является РНК-зависимой РНК-полимеразой, которая вовлечена в процесс репликации ВГС.

Желательно, чтобы соединения, полезные при лечении ВГС-инфицированных пациентов, избирательно подавляли репликацию вируса ВГС. В частности, предпочтительно применение соединений, эффективных в отношении подавления функции белка NS5A. Описание белка NS5A ВГС содержится, например, в "Вирусологии" (Tan, S.-L., Katzel, M.G. - Virology 2001, 284, 1-12) и в "Журнале биологической химии" (Park, K.-J.; Choi, S.-H. - Jor. Biological. Chemistry, 2003).

В первом аспекте настоящего изобретения представлено соединение формулы (II)



(II),

или фармацевтически приемлемая соль данного соединения, где

$R^2$  выбирается из водорода и галогеналкила, где галогеналкил представляет собой насыщенный уг-

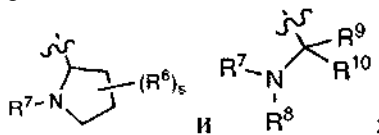
леводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя атомами галогена; а

$R^3$  выбирается из водорода и галогена; или

$R^2$  и  $R^3$  совместно с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное ароматическое или неароматическое кольцо, необязательно содержащее один гетероатом, выбранный из кислорода и азота, где кольцо необязательно замещено одной алкильной группой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода;

$R^{2'}$  и  $R^{3'}$  совместно с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное ароматическое или неароматическое кольцо, необязательно содержащее один гетероатом, выбранный из кислорода и азота, где кольцо необязательно замещено одной алкильной группой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода;

каждый  $R^4$  и  $R^{4'}$  независимо выбирается из



где каждый показатель  $s$  независимо равен 0 или 2;

каждый  $R^6$  независимо выбирается из алкила или галогена, в котором алкил образует сочлененное трехчленное кольцо со смежным углеродным атомом;

каждый  $R^7$  независимо выбирается из водорода и  $R^{11}$ -C(O)-;

$R^8$  выбирается из водорода и алкила, содержащего от 1 до 6 атомов углерода;

$R^9$  и  $R^{10}$ , каждый независимо, выбирается из водорода и алкила, содержащего от 1 до 6 атомов углерода;

каждый  $R^{11}$  независимо выбирается из алкила, арилалкокси, арилалкила и  $(NR^dR^d)$ алкила, где алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода; и

$R^5$  независимо выбирается из водорода, гидроксид и 2-триметилсилилэтоксиметокси (SEM).

В третьем аспекте настоящего изобретения представлено соединение, включающее соединение формулы (II) или фармацевтически приемлемую соль данного соединения, а также фармацевтически приемлемый носитель. В первом варианте третьего аспекта соединения содержат одно или два дополнительных соединения, обладающих противовирусной активностью в отношении ВГС. Во втором варианте третьего аспекта как минимум одно из дополнительных соединений является интерфероном или рибавирином. В третьем варианте третьего аспекта интерферон выбран из группы, состоящей из интерферона- $\alpha 2B$ , пегилированного интерферона- $\alpha$ , консенсусного интерферона, интерферона- $\alpha 2A$  и лимфобластоидного интерферона- $\tau$ .

В четвертом варианте третьего аспекта настоящего изобретения представлено соединение, включающее соединение формулы (II) или фармацевтически приемлемую соль данного соединения, фармацевтически приемлемый носитель и одно или два дополнительных соединения, обладающих противовирусной активностью в отношении ВГС, где как минимум одно из дополнительных соединений выбрано из группы, состоящей из интерлейкина 2, интерлейкина 6, интерлейкина 12, соединения, которое стимулирует развитие ответа Т-хелперов I типа, интерферирующей РНК, антисмысловой РНК, имиквимода, рибавирина и ингибитора инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы, амантадина и римантадина.

В пятом варианте третьего аспекта настоящего изобретения представлено соединение, включающее соединение формулы (II) или фармацевтически приемлемую соль данного соединения, фармацевтически приемлемый носитель и одно или два дополнительных соединения, обладающих противовирусной активностью в отношении ВГС, где как минимум одно из дополнительных соединений эффективно подавляет функцию мишени, выбранной из металлопротеазы, сериновых протеаз, полимераз и хеликаз ВГС, белка NS4B, а также участка ВГС посадки, ВГС сборки, ВГС выхода, белка ВГС NS5A, а также инозин-монофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) для лечения гепатита С.

В четвертом аспекте настоящего изобретения представлена методика лечения ВГС у пациентов, включающая введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В первом варианте четвертого аспекта методика включает введение одного или двух дополнительных соединений, обладающих противовирусной активностью в отношении ВГС до, после или одновременно с соединением формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью.

Во втором варианте четвертого аспекта по меньшей мере одно из дополнительных соединений является интерфероном или рибавирином. В третьем варианте четвертого аспекта интерферон выбран из группы, состоящей из интерферона- $\alpha 2B$ , пегилированного интерферона- $\alpha$ , консенсусного интерферона, интерферона- $\alpha 2A$  и лимфобластоидного интерферона- $\tau$ .

В четвертом варианте четвертого аспекта настоящего изобретения представлен способ лечения ВГС у пациентов, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или двух дополнительных соедине-

ний, обладающих противовирусной активностью в отношении ВГС до, после или одновременно с соединением формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, где как минимум одно из дополнительных соединений выбрано из интерлейкина 2, интерлейкина 6, интерлейкина 12, соединения, которое стимулирует развитие ответа Т-хелперов I типа, интерферирующей РНК, антисмысловой РНК, имиквида, рибавирина, а также ингибитора инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы, амантадина и римантадина.

В пятом варианте четвертого аспекта настоящего изобретения представлен способ лечения ВГС у пациентов, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или двух дополнительных соединений, обладающих противовирусной активностью в отношении ВГС до, после или одновременно с соединением формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, где как минимум одно из дополнительных соединений эффективно подавляет функцию мишени, выбранной из металлопротеазы, сериновой протеазы, полимеразы и хеликазы ВГС, белка NS4B, а также участка ВГС посадки, ВГС сборки, ВГС выхода, белка ВГС NS5A, а также ИМФДГ для лечения гепатита С.

Другие варианты настоящего изобретения могут включать приемлемые сочетания двух или более вариантов и/или аспектов, описанных выше.

Тем не менее, как будет показано далее, возможны и другие варианты и аспекты приведенного изобретения.

Соединения настоящего описания могут существовать и в форме таутомеров, поэтому данное изобретение охватывает также все таутомерические формы.

Содержание настоящего описания следует толковать в соответствии с законами и принципами образования химических связей.

Необходимо понимать, что соединения, охватываемые настоящим изобретением, относятся к обладающим стабильностью, приемлемой для использования в качестве фармацевтических средств.

Предполагается, что определение любого замещающего атома или переменной (например,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и т.д.) в каждой отдельно взятой области молекулы должно быть отличимым от его определения при расположении в других областях данной молекулы. Так, когда  $n$  равно 2, каждая из двух  $R^1$ -групп может совпадать или отличаться.

Все патенты, заявки на получение патента, а также литературные источники, цитируемые в настоящем описании, включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки. В случае возникновения противоречий, следует руководствоваться настоящим описанием, включая определения терминов.

Термины, используемые в данном описании, имеют следующие значения.

Если прямо не указано иное, все арильные, циклоалкильные и гетероциклические группы в настоящем изобретении могут быть заменены в соответствии с описанием, которое содержит их определения.

Так, термин "арильная часть ариалкильной группы" равнозначен термину "арил".

Термин "алкенил" в данном описании относится к группе прямых или разветвленных групп цепей, состоящих из 2-6 атомов углерода, содержащих по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь.

Термин "алкенилокси" в данном описании относится к алкенильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома кислорода.

Термин "алкенилоксикарбонил" в данном описании относится к алкеноксигруппе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "алкокси" в данном описании относится к алкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома кислорода.

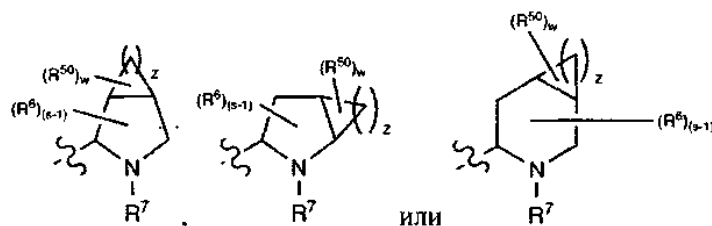
Термин "алкоксиалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя алкоксигруппами.

Термин "алкоксиалкилкарбонил" в данном описании относится к алкоксиалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "алкоксикарбонил" в данном описании относится к алкоксигруппе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "алкоксикарбониалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя алкоксикарбониалкилгруппами.

Термин "алкил" в данном описании относится к группе, производной от прямых или разветвленных цепей насыщенного углеводорода, содержащего от 1 до 6 атомов углерода. В соединениях настоящего описания, когда  $m$  равно 1 или 2;  $X$  представлено  $CHR^6$ , а  $R^6$  является алкилом, каждый алкил может необязательно образовывать сочлененное 3-6-членное кольцо со смежным атомом углерода для получения одной из структур, изображенных ниже



где  $z$  составляет 1; 2; 3 или 4;  $w$  равно 0; 1 или 2; а  $R^{50}$  является алкилом. Когда  $w$  равно 2, две алкильные группы  $R^{50}$  могут быть одинаковыми либо разными.

Термин "алкилкарбонил" в данном описании относится к алкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "алкилкарбонилалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя алкилкарбонильными группами.

Термин "алкилкарбонилокси" в данном описании относится к алкилкарбонильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома кислорода.

Термин "алкисульфанил" в данном описании относится к алкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома серы.

Термин "алкисульфонил" в данном описании относится к алкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством сульфонильной группы.

Термин "арил" в данном описании относится к фенильной группе или бициклической системе с сочлененными кольцами, где одно или оба кольца принадлежат к фенильной группе. Бициклические системы с сочлененными кольцами состоят из фенильной группы, сочлененной с 4-6-членным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом. Арильные группы в настоящем описании могут присоединяться к материнской молекуле посредством любого замещаемого атома углерода в группе. Примеры арильных групп включают (но не ограничиваются) инданил, инденил, нафтил, фенил, тетрагидронафтил. Арильные группы, присутствующие в настоящем описании, могут быть заменены одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, алкил, алкилкарбонил, второй арильной группы, арилалкокси, арилалкил, арилкарбонил, циано, гало, галоалкокси, галоалкил, нитро,  $-NR^xR^y$ ,  $(NR^xR^y)$ алкил, оксо и  $-P(O)OR_2$ , где каждый R независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, а также где замещены алкильные части арилалкилов и гетероциклилалкилов, и где вторая арильная группа, арильная часть арилалкилов, арильная часть арилкарбонилов, гетероциклил, а также гетероциклильная часть гетероциклилалкилов и гетероциклилкарбонил дополнительно могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкокси, алкил, циано, гало, галоалкокси, галоалкил и нитро.

Термин "арилалкенил" в данном описании относится к алкенильной группе, замещенной одной, двумя или тремя арильными группами.

Термин "арилалкокси" в данном описании относится к арильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством алкоксигруппы.

Термин "арилалкоксиалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя арилалкоксигруппами.

Термин "арилалкоксиалкилкарбонил" в данном описании относится к арилалкоксиалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "арилалкоксикарбонил" в данном описании относится к арилалкоксигруппе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "арилалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя арильными группами. Алкильная часть арилалкилов дополнительно может замещаться одной или двумя дополнительными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкокси, алкилкарбонилокси, гало, галоалкокси, галоалкила, гетероциклила, гидрокси и  $-NR^cR^d$ , где гетероциклил может быть дополнительно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из алкокси, алкила, незамещенного арила, незамещенного арилалкокси, незамещенного арилалкоксикарбонила, гало, галоалкокси, галоалкила, гидрокси и  $-NR^xR^y$ .

Термин "арилалкилкарбонил" в данном описании относится к арилалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "арилкарбонил" в данном описании относится к арильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "арилокси" в данном описании относится к арильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома кислорода.

Термин "арилоксиалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя арилоксигруппами.

Термин "арилоксикарбонил" в данном описании относится к арилокси-группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "арилсульфонил" в данном описании относится к арильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством сульфонильной группы.

Термины "Структура" и "структура" в данном описании относятся к группе, которая помещается на атом азота терминального азотсодержащего кольца, например пирролидиновых колец соединения формулы (II). Необходимо понимать, что "Структура" и "структура" могут относиться к реагенту, используемому для присоединения группы к терминальному азотсодержащему кольцу или фрагменту в готовом продукте, например "Структура-51" или "фрагмент Структуры-51, описанный в примере 5".

Термин "карбонил" в данном описании относится к  $-C(O)-$ .

Термин "карбокси" в данном описании относится к  $-CO_2H$ .

Термин "циано" в данном описании относится к  $-CN$ .

Термин "циклоалкил" в данном описании относится к моноциклической системе, состоящей из кольца насыщенного углеводорода, содержащего от трех до семи атомов углерода, и не содержащей ни одного гетероатома.

Примеры циклоалкильных групп включают (но не ограничиваются) циклопропил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильные группы, присутствующие в настоящем описании, могут быть замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкокси, алкила, арила, циано, гало, галоалкокси, галоалкила, гетероциклила, гидрокси, гидроксиалкила, нитро и  $-NR^xR^y$ , в то время как арил и гетероциклил дополнительно могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы алкокси, алкила, циано, гало, галоалкокси, галоалкила, гидрокси и нитро.

Термин "(циклоалкил)алкенил" в данном описании относится к алкенильной группе, замещенной одной, двумя или тремя циклоалкильными группами.

Термин "(циклоалкил)алкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя циклоалкильными группами. Алкильная часть (циклоалкил)алкила дополнительно может замещаться одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси и  $-NR^xR^d$ .

Термин "циклоалкилокси" в данном описании относится к циклоалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома кислорода.

Термин "циклоалкилоксиалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя циклоалкилоксигруппами.

Термин "циклоалкилсульфонил" в данном описании относится к циклоалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством сульфонильной группы.

Термин "формил" в данном описании относится к  $-CHO$ .

Термины "гало" и "галоген" в данном описании относятся к F, Cl, Br или I.

Термин "галоалкокси" в данном описании относится к галоалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома кислорода.

Термин "галоалкоксикарбонил" в данном описании относится к галоалкоксигруппе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "галоалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одним, двумя, тремя или четырьмя атомами галогена.

Термин "гетероциклил" в данном описании относится к 4-, 5-, 6- или 7-членным кольцам, содержащим по одному, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. 4-членное кольцо не содержит двойных связей, 5-членное кольцо содержит от нуля до двух двойных связей, а 6- и 7-членные кольца содержат от нуля до трех двойных связей. Термин "гетероциклил" также включает бициклические группы, в которых гетероциклическое кольцо сочленяется с другой моноциклической гетероциклической группой, или с 4-6-членным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом; а также такими сочлененными бициклическими группами, как 7-азабицикло[2.2.1]гепт-7-ил, 2-азабицикло[2.2.2]ок-2-тил и 2-азабицикло[2.2.2]ок-3-тил. Гетероциклические группы, присутствующие в настоящем описании, могут присоединяться к материнской молекуле посредством любого атома углерода или атома азота в группе. Примеры гетероциклических групп включают без ограничения бензотиенил, фурил, имидазолил, индолинил, индолил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, пирролопиридинил, пирролил, тиазолил, тиенил, тиоморфолинил, 7-азабицикло[2.2.1]гепт-7-ил, 2-азабицикло[2.2.2]ок-2-тил и 2-азабицикло[2.2.2]ок-3-тил. Гетероциклические группы в настоящем описании могут быть необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из алкокси, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкила, алкилкарбонила, арила, арилалкила, арилкарбонила, циано, гало, галоалкокси, галоалкила, второй гетероциклической группы, гетероциклилалкила, гетероциклилкарбонила, гидрокси, гидроксиалкила, нитро,  $-NR^xR^y$ ,  $(NR^xR^y)$ алкила

и оксо, где алкильная часть арилалкилов и гетероциклилалкилов остается незамещенной, и где арил, арильная часть арилалкилов, вторая гетероциклильная группа, а также гетероциклильная часть гетероциклилалкилов и гетероциклилкарбонил дополнительно могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкокси, алкила, циано, гало, галоалкокси, галоалкила и нитро.

Термин "гетероциклилалкенил" в данном описании относится к алкенильной группе, замещенной одной, двумя или тремя гетероциклильными группами.

Термин "гетероциклилалкокси" в данном описании относится к гетероциклильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством алкоксигруппы.

Термин "гетероциклилалкоксикарбонил" в данном описании относится к гетероциклилалкоксигруппе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "гетероциклилалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя гетероциклильными группами. Алкильная часть гетероциклилалкилов дополнительно может быть замещена одной или двумя дополнительными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкокси, алкилкарбонилкси, арила, гало, галоалкокси, галоалкила, гидрокси и  $-NR^dR^d$ , где арил дополнительно может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкокси, алкила, незамещенного арила, незамещенного арилалкокси, незамещенного арилалкоксикарбонила, гало, галоалкокси, галоалкила, гидрокси и  $-NR^xR^y$ .

Термин "гетероциклилалкилкарбонил" в данном описании относится к гетероциклилалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "гетероциклилкарбонил" в данном описании относится к гетероциклильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "гетероциклилокси" в данном описании относится к гетероциклильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома кислорода.

Термин "гетероциклилоксиалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя гетероциклилоксигруппами.

Термин "гетероциклилоксикарбонил" в данном описании относится к гетероциклилоксигруппе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "гидрокси" в данном описании относится к  $-OH$ .

Термин "гидроксиалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя гидроксигруппами.

Термин "гидроксиалкилкарбонил" в данном описании относится к гидроксиалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "нитро" в данном описании относится к  $-NO_2$ .

Термин " $(-NR^aR^b)$ " в данном описании относится к двум группам,  $R^a$  и  $R^b$ , которые присоединены к материнской молекуле посредством атома азота.  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны из водорода, алкенила и алкила.

Термин " $(NR^aR^b)$ алкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя  $-NR^aR^b$  группами.

Термин " $(NR^aR^b)$ карбонил" в данном описании относится к  $-NR^aR^b$  группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин " $-NR^cR^d$ " в данном описании относится к двум группам,  $R^c$  и  $R^d$ , которые присоединены к материнской молекуле посредством атома азота.  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбраны из водорода, алкенилоксикарбонила, алкоксиалкилкарбонила, алкоксикарбонила, алкила, алкилкарбонила, алкилсульфонила, арила, арилалкоксикарбонила, арилалкила, арилалкилкарбонила, арилкарбонила, арилоксикарбонила, арилсульфонила, циклоалкила, циклоалкилсульфонила, формила, галоалкоксикарбонила, гетероциклила, гетероциклилалкоксикарбонила, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, гетероциклилоксикарбонила, гидроксиалкилкарбонила,  $(NR^eR^f)$ алкила,  $(NR^eR^f)$ алкилкарбонила,  $(NR^eR^f)$ карбонила,  $(NR^eR^f)$ сульфонила,  $C(NCN)OR'$  и  $-C(NCN)NR^xR^y$ , где  $R'$  выбран из алкила и незамещенного фенила, и где алкильная часть арилалкилов, арилалкилкарбонила, гетероциклилалкила и гетероциклилалкилкарбонила дополнительно могут замещаться одной  $-NR^eR^f$ -группой; а арил, арильная часть арилалкоксикарбонил, арилалкил, арилалкилкарбонил, арилкарбонил, арилоксикарбонил и арилсульфонил, гетероциклил и гетероциклильная часть гетероциклилалкоксикарбонил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкилкарбонил, гетероциклилкарбонил и гетероциклилоксикарбонил дополнительно могут замещаться одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкокси, алкила, циано, гало, галоалкокси, галоалкила и нитро.

Термин " $(NR^cR^d)$ алкенил" в данном описании относится к алкенильной группе, замещенной одной, двумя или тремя  $-NR^cR^d$ -группами.

Термин " $(NR^cR^d)$ алкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя  $-NR^cR^d$ -группами. Алкильная часть  $(NR^cR^d)$ алкила дополнительно может быть необяза-

тельно замещена одной или двумя дополнительными группами, выбранными из алкокси, алкоксиалкилкарбонила, алкоксикарбонила, алкилсульфанила, арилалкоксиалкилкарбонила, карбокси, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, гидрокси и  $(NR^eR^f)$ карбонила; где гетероциклил дополнительно может быть замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из алкокси, алкила, циано, гало, галоалкокси, галоалкила и нитро.

Термин " $(NR^eR^d)$ карбонил" в данном описании относится к  $-NR^eR^d$ -группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин " $-NR^eR^f$ " в данном описании относится к двум группам,  $R^e$  и  $R^f$ , которые присоединены к материнской молекуле посредством атома азота.  $R^e$  и  $R^f$  независимо выбраны из водорода, алкила, незамещенного арила, незамещенного арилалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного (циклоалкил)алкила, незамещенного гетероциклила, незамещенного гетероциклилалкила,  $(NR^xR^y)$ алкила и  $(NR^xR^y)$ карбонила.

Термин " $(NR^eR^f)$ алкила" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя  $-NR^eR^f$ -группами.

Термин " $(NR^eR^f)$ алкилкарбонил" в данном описании относится к  $(NR^eR^f)$ алкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин " $(NR^eR^f)$ карбонил" в данном описании относится к  $-NR^eR^f$ -группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин " $(NR^eR^f)$ сульфонил" в данном описании относится к  $-NR^eR^f$ -группе, присоединенной к материнской молекуле посредством сульфонильной группы.

Термин " $-NR^xR^y$ " в данном описании относится к двум группам,  $R^x$  и  $R^y$ , которые присоединены к материнской молекуле посредством атома азота.  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из водорода, алкоксикарбонила, алкила, алкилкарбонила, незамещенного арила, незамещенного арилалкоксикарбонила, незамещенного арилалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклила и  $(NR^xR^y)$ карбонила, где  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из водорода и алкила.

Термин " $(NR^xR^y)$ алкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя  $-NR^xR^y$ -группами.

Термин " $(NR^xR^y)$ карбонил" в данном описании относится к  $-NR^xR^y$ -группе, присоединенной к материнской молекуле посредством карбонильной группы.

Термин "оксо" в данном описании относится к  $=O$ .

Термин "сульфонил" в данном описании относится к  $-SO_2-$ .

Термин "триалкилсиллил" в данном описании относится к  $-SiR_3$ , где R является алкилом. R-группы могут быть как одинаковыми, так и разными.

Термин "триалкилсиллилалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя триалкилсиллильными группами.

Термин "триалкилсиллилалкокси" в данном описании относится к триалкилсиллилалкильной группе, присоединенной к материнской молекуле посредством атома кислорода.

Термин "триалкилсиллилалкоксиалкил" в данном описании относится к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя триалкилсиллилалкоксигруппами.

В соединениях настоящего описания существуют центры асимметрии. Данные центры обозначены символом R или S, в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Необходимо понимать, что описание охватывает все стереохимические изомерные формы или их комбинации, обладающие способностью ингибировать NS5A. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть изготовлены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, содержащих хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим их разделением путем преобразования в комбинацию диастереомеров с последующим разделением или вторичной кристаллизацией, хроматографическими методами или путем прямого разделения энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Исходные соединения конкретной стереохимии либо являются коммерчески доступными на рынке, либо могут быть изготовлены и получены с помощью общеизвестных методов.

Некоторые соединения, охватываемые настоящим описанием, могут также существовать в различных стабильных конформационных формах, которые могут быть разделены. Асимметрия поворота связей, связанная с ограниченным вращением вокруг асимметричной одинарной связи, например, вследствие пространственного затруднения или напряжения кольца, позволяет осуществлять разделение различных конформеров. В настоящее описание включены все конформационные изомеры данных соединений и их комбинаций.

Термин "соединения, охватываемые настоящим описанием" и эквивалентные выражения охватывает соединения формулы (II), фармацевтически приемлемые энантиомеры, диастереомеры и их соли. Подобным образом, в тех случаях, когда, исходя из контекста, это является приемлемым, ссылки на промежуточные химические соединения охватывают все их соли.

Соединения, охватываемые настоящим описанием, могут существовать в виде фармацевтически



приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль" в данном описании относится к солям или цвиттер-ионным формам соединений, охватываемых настоящим описанием, которые растворимы в воде или масле или диспергируемы и которые на основании общепринятой медицинской оценки пригодны для применения при контакте с тканями пациентов, т.е. не имеют значительного токсического воздействия, не вызывают раздражения, аллергических реакций, других проблем или осложнений, соразмерно целесообразному соотношению ожидаемой пользы/риска, и являются эффективными при их использовании по назначению. Соли могут быть приготовлены на этапе окончательного выделения в чистом виде и очистки соединения или же отдельно, путем вступления в реакцию с подходящим атомом азота с использованием соответствующей кислоты. Кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат; диглюконат, дибромгидрат, дихлоргидрат, дийодгидрат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, формиат, фумарат, хлоргидрат, бромгидрат, йодгидрат, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталенсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, проприонат, сукцинат, тартрат, трихлороацетат, трифтороацетат, фосфат, глутамат, двууглекислая соль, пара-толуенсульфонат и ундеканат. Примеры кислот, которые могут использоваться для образования фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, включают неорганические кислоты, такие как соляная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная.

Основные кислотно-аддитивные соли могут быть приготовлены во время этапа окончательного выделения в чистом виде и очистки соединения путем вступления карбоксильной группы в реакцию с соответствующим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком, или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы фармацевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также катионы нетоксичных четвертичных аминов, таких как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, N,N-дибензилфенетиламин и N,N'-дибензилэтилендиамин. Другие органические амины, которые могут использоваться для формирования основы кислотно-аддитивных солей, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

При использовании в терапевтических целях в тех случаях, когда это возможно, терапевтически эффективные дозы соединения формулы (II), а также их фармацевтически приемлемые соли могут назначаться для применения в виде исходного химического вещества; при этом активный ингредиент может рассматриваться в качестве лекарственного препарата. В соответствии с этим, в дальнейшем в описании охватываются лекарственные препараты, которые включают терапевтически эффективные дозы соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли, а также один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей. Термин "терапевтически эффективная доза" в данном описании относится к общему количеству каждого активного компонента, которое достаточно для выявления значимой пользы, приносимой пациенту, например снижения вирусной нагрузки. В отношении отдельного активного ингредиента, назначаемого отдельно, термин относится только к данному ингредиенту. Применительно к комбинации веществ термин относится к общему количеству активных ингредиентов, которые приводят к возникновению терапевтического эффекта вне зависимости от комбинированного, последовательного или одновременного способа их назначения. Описание соединений формулы (II) и их фармацевтически приемлемых солей приведено выше. Носитель(и), разбавитель(и) или наполнитель(и) должны быть приемлемыми с точки зрения совместимости с другими ингредиентами препарата и не должны оказывать вредного действия на пациентов, их принимающих. В соответствии с другим аспектом настоящего описания представлен способ приготовления фармацевтического состава, включая введение добавок в соединение формулы (II) или их фармацевтически приемлемых солей, посредством одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей. Термин "фармацевтически приемлемые" в данном описании относится к таким соединениям, материалам, композициям препаратов и/или формам дозирования, которые на основании общепринятой медицинской оценки пригодны для применения при контакте с тканями пациентов и не вызывают чрезмерного токсического действия, раздражения, аллергических реакций, других проблем или осложнений, соразмерно целесообразному соотношению ожидаемой пользы/риска, и являются эффективными при их использовании по назначению.

Фармацевтические составы могут быть представлены в форме одноразовых доз, содержащих предварительно установленное количество активного ингредиента на единицу дозы. Уровни дозирования соединений составляют от 0,01 и до 250 мг на 1 кг массы тела (мг/кг) в сутки, преимущественно от 0,05 до 100 мг/кг массы тела в сутки и являются стандартными при проведении монотерапии с целью профилактики и лечения опосредованных ВГС заболеваний. Как правило, фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут вводить от 1 до 5 раз в сутки или в качестве альтернативы в форме непре-

рывного вливания. Такое назначение может применяться при проведении лечения острых и хронических заболеваний. Количество активного ингредиента, которое может применяться в сочетании с материалами носителя с целью получения однократной лекарственной формы, может меняться в зависимости от состояния заболевания, степени тяжести заболевания, времени назначения препарата, способа введения, скорости вывода используемого соединения, длительности лечения, а также возраста, пола, веса и состояния здоровья пациента. Предпочтительными единицами дозировки препаратов являются дозировки, содержащие ежедневную дозу или субдозу активных ингредиентов, как приведено выше в настоящем документе, или их соответствующих долей. Проведение лечения может быть начато с невысоких уровней дозировки, значительно меньших, чем оптимальная доза соединения. Впоследствии, дозировка постепенно повышается с незначительным увеличением дозы до достижения оптимального эффекта в данных условиях. В целом, наиболее желательным способом назначения соединения является его введение с уровнем концентрации, который в целом позволяет достигнуть эффективного противовирусного результата, не причиняя при этом вреда или не вызывая вредных нежелательных явлений.

В случаях, когда композиции по изобретению содержат комбинацию соединения по изобретению, а также одно или более дополнительных терапевтических или профилактических веществ, как само соединение, так и дополнительные вещества обычно присутствуют с уровнями дозировки в диапазоне от 10 до 150%, однако, предпочтительный уровень составляет от 10 до 80% от уровня дозировки, обычно назначаемой при проведении монотерапии.

Фармацевтические составы могут быть адаптированы для введения одним из подходящих способов, например перорально (включая буккальный или подязычный прием), ректально, назально, местно (включая буккальный или подязычный прием, а также трансдермальное применение), вагинально или парентерально (включая подкожное, внутрикожное, внутримышечное, интраартикулярное, внутрисуставное, интратеральное, интратекальное, введение внутрь поражённых тканей, внутривенные или внутрикожные инъекции или инфузии). Такие препараты могут изготавливаться любым известным в области фармакологии методом, например путем ассоциации активного ингредиента с носителем(ями) или наполнителем(ями). Пероральное введение или инъекционное введение являются наиболее предпочтительными способами.

Фармацевтические составы, адаптированные для перорального введения, могут создаваться в форме дискретных компонентов в виде капсул или таблеток; порошков или гранул; растворов или суспензий в водных и неводных жидкостях; съедобных пен или взбитых масс; или жидких эмульсий типа масло-в-воде или эмульсий типа вода-в-масле.

Например, для перорального введения в виде таблетки или капсулы активное лекарственное вещество может быть скомбинировано с принимаемым перорально нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем типа этанола, глицерина, воды и им подобным веществам. Приготовление порошков производится путем измельчения соединения в порошок до частиц подходящего размера и перемешивания со сходным образом измельченным фармацевтическим носителем типа съедобного углевода, например крахмала или маннитола. Также допускается присутствие ароматизаторов, консервантов, регуляторов сыпучести и окрашивающих веществ.

Капсулы изготавливают путем приготовления порошковой смеси, как описано выше, и заполнения сформированных желатиновых оболочек. Перед началом выполнения операции заполнения в порошковые смеси могут добавляться регуляторы сыпучести и смазывающие вещества типа коллоидной окиси кремния, талька, магния стеарата, кальция стеарата или твердого полиэтиленгликоля. Для улучшения доступности лекарственного средства при проглатывании капсулы в состав могут также добавляться вещества, способствующие распаду, или солубилизирующие компоненты типа агар-агара, карбоната кальция или карбоната натрия.

Более того, при желании или в случае необходимости, в состав смесей также могут включаться необходимые связующие вещества, смазывающие вещества, вещества, способствующие расщеплению и окрашивающие вещества. Приемлемые связующие вещества включают крахмал, желатин, природные виды сахара типа глюкозы или  $\beta$ -лактозы, сахаристые вещества из кукурузы, природные и синтетические смолы типа камеди, траганта или натриевого альгината, карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля и им подобные вещества. Смазывающие вещества, используемые в данных лекарственных формах, включают олеиновокислый натрий, хлорид натрия и им подобные вещества. Вещества, способствующие распаду, включают, без ограничений, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бетонит, ксантановую камедь и им подобные вещества. Например, таблетки могут быть изготовлены путем приготовления смеси порошка, гранулирования или агрегирования, добавления смазывающего вещества и вещества, способствующего распаду, и прессования в таблетки. Порошкообразную смесь готовят путем смешивания соединения, соответствующим образом измельченного, с разбавителем или основой, как указано выше, и при желании, со связующими веществами типа карбоксиметилцеллюлозы, альгината, желеобразующими веществами или поливинилпирролидоном, замедлителями для растворов типа парафина, ускорителями всасывания типа четвертичной соли и/или поглощающими веществами типа бетонита, каолина или дифосфата кальция. Порошкообразная смесь может быть гранулирована путем смачивания связующими веществами, такими как сироп, крахмальная паста, акадийский растительный клей, или растворами из целлюлозных

или полимерных материалов и пропускания под давлением через сетку-фильтр. В качестве альтернативы методу гранулирования порошкообразная смесь может быть пропущена через машину для таблетирования, в результате чего будут получены не полностью сформированные заготовки, раздробленные на гранулы. К гранулам добавляют смазывающие вещества типа стеариновой кислоты, соли стеарата, талька или минерального масла, предотвращающие прилипание смеси к поверхностям пуассонов прессы, формирующих таблетки. Затем смесь с добавленными смазывающими веществами прессуют в таблетки. Соединения по настоящему изобретению могут также применяться совместно с сыпучими инертными носителями и прессоваться в таблетки непосредственно, без прохождения через этапы гранулирования или агрегирования. На препараты может наноситься прозрачное или матовое защитное покрытие, состоящее из защитного покрытия шеллаком, покрытия из сахара или полимерного материала и полирующего покрытия из воска. Для различения разных дозировок к данным покрытиям могут добавляться красящие вещества.

Вводимые перорально жидкости типа растворов, сиропов и эликсиров готовят в таких единицах дозирования, которое обеспечивает содержание необходимого количества предварительно установленного количества соединения. Сиропа могут быть приготовлены путем растворения соединения в соответствующем ароматизированном водном растворе, в то время как эликсиры готовят посредством использования нетоксичной среды для лекарства. К ним могут добавляться солюбилизаторы и эмульгаторы типа этоксилированных изостеарильных спиртов и полиоксиэтиленовых сорбитоловых эфиров, консерванты, ароматизирующие добавки типа мятного масла или натуральных подсластителей, сахарина или других искусственных подсластителей и им подобных веществ.

При необходимости, составы единичной стандартной лекарственной формы для перорального введения могут быть микроинкапсулированы. Состав может быть также приготовлен для замедленного или пролонгированного высвобождения, например, путем нанесения покрытия или включения зернистого материала в полимеры, воск или им подобные вещества.

Соединения формулы (II) и их фармацевтически приемлемые соли могут также вводиться в виде липосомных систем доставки, таких как малые моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультламеллярные (многослойные) везикулы. Липосомы могут быть образованы из множества фосфолипидов, таких как холестерол, стеариламин или фосфадилхолины.

Соединения формулы (II) и их фармацевтически приемлемые соли могут также доставляться путем использования моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми соединены молекулы соединения. Соединения могут быть также соединены с растворимыми полимерами в качестве нацеленных носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол, или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения могут быть соединены с классом биоразлагаемых полимеров, используемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, с полимолочной кислотой, полиэпсилонкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Фармацевтические составы, приспособленные для трансдермального применения, могут быть приготовлены в виде отдельных пластырей, предназначенных для применения в плотном контакте с эпидермисом пациента в течение продолжительного периода времени. Например, активный ингредиент может быть доставлен из пластыря путем применения электрофореза, как это в целом описано в "Фармацевтическом исследовании" 1986, 3(6), 318.

Фармацевтические составы, приспособленные для местного применения, могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, присыпок, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Фармацевтические составы, приспособленные для ректального введения, могут быть доставлены с помощью суппозитариев или клизм.

Фармацевтические составы, приспособленные для назального введения, где носителем является твердое вещество, включают крупный порошок, с размером частиц в диапазоне от 20 до 500 мкм, который вводится путем вдыхания через нос, например быстрым вдыханием порошка через носовой ход из контейнера, поднесенного близко к носу. Подходящие препараты для введения в виде назального спрея или назальных капель, где носителем является жидкость, включают водные или масляные растворы активного ингредиента.

Фармацевтические составы, приспособленные для введения путем вдыхания, включают присыпки из мельчайших частиц порошка или аэрозоли различных типов, с точной дозировкой препарата (аэрозоли под давлением, распылители или инсуффляторы).

Фармацевтические составы, приспособленные для вагинального введения, могут быть приготовлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Фармацевтические составы, приспособленные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые содержат антиоксиданты, буферные растворы,

бактериостатические средства и добавки, которые доводят препарат до изотонического состояния для введения в кровь предполагаемого пациента; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие вещества и загустители. Препараты могут быть приготовлены и расфасованы в однодозовые или многодозовые контейнеры, например герметично запаянные ампулы и флаконы, и могут храниться в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед их применением. Приготовленные для немедленного приёма растворы для инъекций и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Необходимо понимать, что дополнительно к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, состав препаратов может включать другие вещества, традиционно используемые в фармацевтике с учетом типа обсуждаемого препарата, например, для перорального введения такими подходящими веществами могут служить ароматизирующие вещества.

Термин "пациент" включает человека и других млекопитающих.

Термин "лечение" относится к (i) предупреждению возникновения заболевания, нарушения или состояния у пациента, который может быть предрасположен к возникновению заболевания, нарушения и/или состояния, но еще не был диагностирован как имеющий таковые; (ii) приостановление развития заболевания, нарушения или состояния, например, посредством купирования их развития; и (iii) купирование заболевания, нарушения или состояния, например, добиваясь у пациента возникновения состояния ремиссии заболевания, нарушения или состояния.

Соединения настоящего описания могут также вводиться с циклоспорином, например циклоспорином А. В ходе клинических исследований была подтверждена активность циклоспоринола при лечении ВГС (Hepatology 2003, 38, 1282; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 313, 42; J. Gastroenterol. 2003, 38, 567).

В табл. 1 ниже приведены некоторые пояснительные примеры соединений, которые могут вводиться с соединениями по настоящему изобретению. Соединения, охватываемые настоящим описанием, могут вводиться совместно с иными анти-ВГС активными соединениями при проведении комбинированной терапии, либо совместно или по отдельности, либо путем объединения соединений в композицию.

Таблица 1

<i>Зарегистрированное патентованное название</i>	<i>Физиологический класс</i>	<i>Тип ингибитора или мишени</i>	<i>Компания-источник препарата</i>
NIM811		Ингибитор циклофилина	Novartis
Задаксин		Иммуномодулятор	Sciclone
Сувус		Метиленовый голубой краситель	Bioenvision
Актилон (CPG10101)		Агонист TLR9	Coley
Батабулин (T67)	Противораковый	Ингибитор β-тубулина	Tularik Inc., Южный Сан-Франциско, Калифорния
ISIS 14803	Антивирусный	Антисенсовый	ISIS Pharmaceuticals Inc, Карлсбад, штат Калифорния /Elan Pharmaceuticals Inc., Нью-Йорк, шт. Нью-Йорк
Summetrel/Самметрел	Антивирусный	Антивирусный	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Чадз Форд, штат Пенсильвания
GS-9132(ACH-806)	Антивирусный	Ингибитор ВГС	Achillion/Gilead

Соединения и соли пиразолопиримидина от WO-2005047288 26 мая 2005	Антивирусный	Ингибитор ВГС	Arrow Therapeutics Ltd.
Левовирин	Антивирусный	Ингибитор инозинмонофосфатдег идрогеназы	Ribapharm Inc., Коста Меса, Калифорния
Меримеподиб (VX-497)	Антивирусный	Ингибитор инозинмонофосфатдег идрогеназы	Vertex Phamaceuticals Inc., Кембридж, штат Массачусетс
XTL-6865 (XTL-002)	Антивирусный	Моноклональное антитело	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Реховот, Израиль
Телапревир (VX-950, LY-570310)	Антивирусный	Ингибитор сериновой протеазы NS3	Vertex Phamaceuticals Inc Кембридж, штат Массачусетс/Eli Lilly and Inc., Индианаполис, штат Индиана
ВГС-796	Антивирусный	Ингибитор репликазы NS5B	Wyeth/Viropharma
NM-283	Антивирусный	Ингибитор репликазы NS5B	Idenix/Novartis
GL-59728	Антивирусный	Ингибитор репликазы NS5B	Gene Labs/Novartis
GL-60667	Антивирусный	Ингибитор репликазы NS5B	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	Антивирусный	Ингибитор репликазы NS5B	Gilead
PSI6130	Антивирусный	Ингибитор репликазы NS5B	Roche
R1626	Антивирусный	Ингибитор репликазы NS5B	Roche
2'C метил аденозин	Антивирусный	Ингибитор репликазы NS5B	Merck
JTK-003	Антивирусный	Ингибитор RdRp	Japan Tobacco Inc., Токио, Япония
Левовирин	Антивирусный	рибавирин	ICN Phamaceuticals, Коста Меса, Калифорния
Рибавирин	Антивирусный	рибавирин	Schering-Plough Corporation, Кенилворт, шт. Нью-Джерси

Вирамидин	Антивирусный	Рибавирин продраг	Ribapharm Inc., Коста Меса, Калифорния
Гептазим	Антивирусный	рибозим	Ribozyme Phamaceuticals Inc., Боулдер, Колорадо
BILN-2061	Антивирусный	Ингибитор сериновой протеазы	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ингельхайм, Германия
SCH 503034	Антивирусный	Ингибитор сериновой протеазы	Schering Plough
Задазим	Иммунный модулятор	Иммунный модулятор	SciClone Phamaceuticals Inc., Сан Матео, Калифорния
Цеплин	Иммуномодулятор	иммунный модулятор	Maxim Phamaceuticals Inc., Сан Диего, Калифорния
СеллСепт	Иммунодепрессант	Иммунодепрессант IgG ВГС	F. Hoffmann-La Roche LTD, Базель, Швейцария
Сивасир	Иммунодепрессант	Иммунодепрессант IgG ВГС	Nabi Biopharmaceuti cals Inc., Бока Ратон, штат Флорида
Альбуферон - $\alpha$	Интерферон	альбумин IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Роквил, штат Мэриленд
Инферген А	Интерферон	IFN альфакон-1	InterMune Phamaceuticals Inc., Брисбен, Калифорния
Омега IFN	Интерферон	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ и EMZ701	Интерферон	IFN- $\beta$ и EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Онтарио, Канада
Ребиф	Интерферон	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Женева, Швейцария
Роферон А	Интерферон	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Базель, Швейцария
Интрон А	Интерферон	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Кенилворт, шт. Нью-Джерси

Интрон А и задаксин	Интерферон	IFN-α2b/α1-тимозин	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Бетесда, штат Мэриленд/ SciClone Pharmaceuticals Inc, Сан Матео, Калифорния
Ребетрон	Интерферон	IFN-α2b/рибавирин	Schering-Plough Corporation, Кенилворт, шт. Нью-Джерси
Актиммьюн	Интерферон	INF-γ	InterMune Inc., Брисбен, Калифорния
Интерферон-β	Интерферон	Интерферон-β-1a	Serono
Мультиферон	Интерферон	IFN длительного действия	Viragen/Valentis
Велферон	Интерферон	имфобластоидный IFN-αn1	Glaxo SmithKline plc, Аксбридж, Великобритания
Омниферон	Интерферон	природный IFN-α	Viragen Inc., Плантейшен, штат Флорида
Пегасис	Интерферон	Пегилированный IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Базель, Швейцария
Пегасис и цеплин	Интерферон	Пегилированный IFN-α2a/ иммунный модулятор	Maxim Pharmaceuticals Inc., Сан Диего, Калифорния
Пегасис и рибавирин	Интерферон	Пегилированный IFN-α2a/ рибавирин	F. Hoffmann-La Roche LTD, Базель, Швейцария
PEG-Интрон	Интерферон	Пегилированный IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Кенилворт, штат Нью-Джерси
PEG-Интрон/ Рибавирин	Интерферон	Пегилированный IFN-α2b/ рибавирин	Schering-Plough Corporation, Кенилворт, штат Нью-Джерси
IP-501	препарат для защиты печени	противофиброзное	Indevus Pharmaceuticals Inc., Лексингтон, Массачусетс
IDN-6556	препарат для	ингибитор каспазы	Idun
	защиты печени		Pharmaceuticals Inc., Сан-Диего, Калифорния
ITMN-191 (R-7227)	противовирусное средство	ингибитор серин-протеазы	InterMune Pharmaceuticals Inc., Брисбейн, Калифорния
GL-59728	противовирусное средство	ингибитор репликации NS5B	Genelabs
ANA-971	противовирусное средство	агонист TLR-7	Anadys

Соединения, упоминаемые в данном описании, также могут быть использованы в качестве лабораторных реагентов; для проведения исследований, в частности анализа вирусной репликации, валидации системы испытаний на животных, а также исследований в сфере структурной биологии для дальнейшего

изучения механизмов действия ВГС. Кроме того, упомянутые соединения будут полезны при установлении или определении центров связывания других противовирусных соединений, например, путем конкурентного ингибирования.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для уничтожения вирусов, попавших на материалы, или профилактики их попадания и, следовательно, уменьшения риска инфицирования вирусами сотрудников лаборатории и медперсонала, а также пациентов, контактирующих с такими материалами, например, кровью, тканями, хирургическими и лабораторными инструментами и медицинской спецодеждой, аппаратами и материалами для забора и переливания крови.

Настоящее описание охватывает соединения формулы (II), полученные в результате процесса синтеза или метаболических процессов, включая процессы, характерные для организма человека или животного *in vivo* или процессов, происходящих *in vitro*.

Аббревиатуры, используемые в настоящем приложении, в частности, нижеследующих иллюстративных схемах и примерах, являются широкоупотребимыми среди специалистов в данной области. Далее приводятся некоторые из них. ТФУ - трифторуксусная кислота; Ph - фенил; tBu или t-Bu - трет-бутил; DMSO - диметилсульфоксид; DMF - N,N-диметилформамид; EtOH - этанол; Boc или BOC - трет-бутоксикарбонил; THF - тетрагидрофуран; Et<sub>2</sub>O - этиловый эфир; Et - этил; MeOH - метанол; EtOAc или EtOAC - уксусноэтиловый эфир = этилацетат; RT - комнатная температура или время отстаивания (в зависимости от контекста); R<sub>t</sub> или t<sub>R</sub> - время отстаивания; h - ч; sat'd - насыщенный; PCC - пиридиний хлорхромат; TBDPS - трет-бутилдифенилсилил; DMAP - 4-диметиламинопиридин; TBAF - тетрабутиламмоний фторид; Et<sub>3</sub>N или TEA - триэтиламин; min = мин - минуты; OAc - соль уксусной кислоты = ацетат; Cbz - карбобензилокси; SEM - 2-триметилсилилэтоксиметокси; AIBN - азобисизобутиронитрил; HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат; DDQ - 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон; dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; iPr<sub>2</sub>NEt или DIPEA или DIEA - диизопропилэтиламин.

Для лучшего понимания соединений и процессов, о которых идет речь в данном изобретении, ниже приведены схемы синтеза. На них наглядно проиллюстрированы методы, при помощи которых могут быть получены соединения настоящего описания.

Исходные материалы могут быть получены из коммерческих источников или подготовлены с использованием известных методов, описанных в узкоспециализированной литературе. Для специалистов в данной области будет очевидным, что вышеупомянутые соединения могут быть синтезированы и путем замены соответствующих реагентов и агентов в указанных схемах синтеза, представленных ниже. Очевидным является и то, что этапы по селективной защите и снятию защиты, а также порядок этих этапов носят вариативный характер (в зависимости от особенностей переменных), который не влияет на успешность завершения процесса синтеза. Переменные соответствуют определениям, приведенным выше, если только прямо не указано иное.

Схема 1. Замещенные фенилглициновые производные соединения.

Замещенные фенилглициновые производные соединения можно получить с помощью ряда методов, иллюстрируемых ниже. Фенилглициновый t-бутиловый эфир может быть восстановительно алкилирован (маршрут реакции А) соответствующим альдегидом и восстановителем, как, например, натрий цианоборгидрид в кислотной среде. Гидролиз t-бутилового эфира может выполняться сильной кислотой, например HCl или трифторуксусной кислотой. Альтернативно, фенилглицин может алкилироваться галоидалкилом, например йодистым этилом, и таким основанием, как бикарбонат натрия или карбонат калия (маршрут реакции В). Маршрут реакции С иллюстрирует восстановительное алкилирование фенилглицина, как на маршруте реакции А, с последующим вторичным восстановительным алкилированием альтернативным альдегидом, например формальдегидом, при наличии восстановителя и кислоты. Маршрут реакции D иллюстрирует синтез замещенных фенилглицинов с помощью соответствующих аналогов миндальной кислоты. Преобразование вторичного спирта в компетентную уходящую группу может выполняться с помощью р-толуолсульфонилхлорида. Смещение тозилатной группы соответствующим амином с последующим восстановительным удалением бензилового эфира может дать замещенные фенилглициновые производные соединения. На маршруте реакции E рацемическое замещенное фенилглициновое производное растворяется путем этерификации энантиомерно чистым хиральным вспомогательным ингредиентом, как, например, но не ограничиваясь этим, (+)-1-фенилэтанол, (-)-1-фенилэтанол, оксазолидинон Эвана, или энантиомерно чистым пантолактоном. Разделение диастереомеров выполняется с помощью хроматографии (силикагель, HPLC-высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация и т.д.) с последующим удалением хирального вспомогательного ингредиента с получением энантиомерно чистых фенилглициновых производных. Маршрут реакции H иллюстрирует синтетическую последовательность, которая пересекается с маршрутом E, в котором вышеупомянутый хиральный вспомогательный ингредиент вводится до добавления амина. Альтернативно, эфир арилуксусной кислоты может бромироваться источником иона бромония, например бром, N-бромосукцинимид или CBr<sub>4</sub>. Получающийся бензиловый бромид может быть заменен рядом моно- или дизамещенных аминов при наличии основания третичного амина, как, например, триэтиламин или основание Хунига. Гидролиз метилового эфира с помощью обработки гидроокисью лития при низкой температуре или 6N HCl



при повышенной температуре дает замещенные фенилглициновые производные. Другой метод демонстрируется маршрутом реакции G. Аналоги глицина могут быть дериватизированы рядом арилгалогенидов при наличии источника палладия(0), например палладий бис(трибутилфосфин), и такого основания, как, например, фосфорнокислый калий. Получающийся эфир может быть затем гидролизован путем обработки основанием или кислотой. Следует понимать, что существуют другие известные методы получения фенилглициновых производных соединений, которые можно корректировать для получения нужных соединений в соответствии с данным описанием. Следует также понимать, что конечные фенилглициновые производные соединения можно очистить до энантиомерной чистоты свыше 98%е с помощью препаративной HPLC.

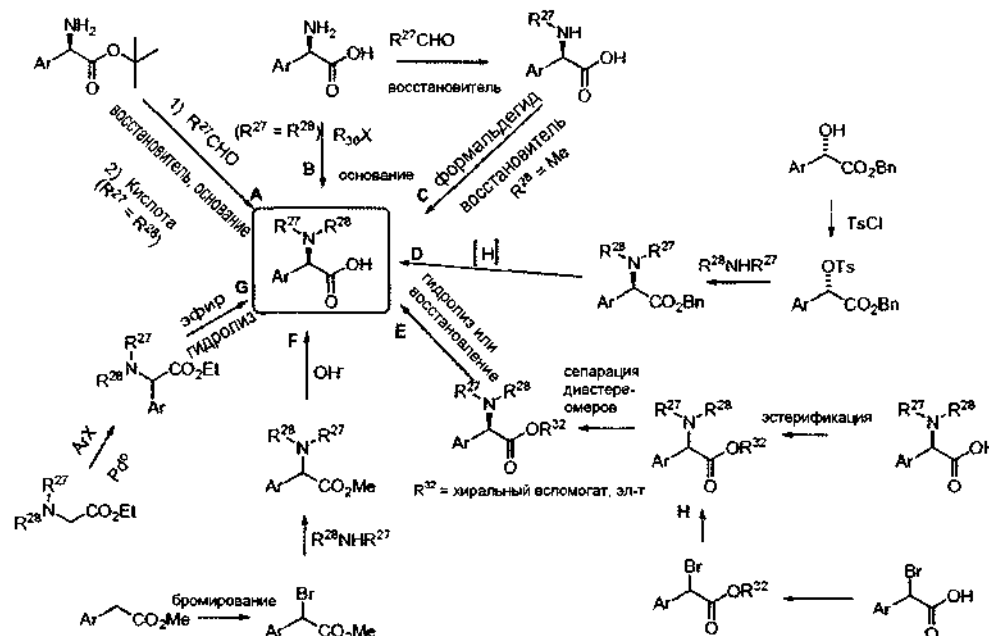


Схема 2. Ацилированные аминокислотные производные.

В другом примере осуществления настоящего изобретения ацилированные фенилглициновые производные можно получить, как показано ниже. Фенилглициновые производные, в которых карбоновая кислота защищена как легкоудаляемый эфир, можно ацилировать хлорангидридом при наличии основания, как, например, триэтиламин, для получения соответствующих амидов (маршрут реакции A). Маршрут реакции B иллюстрирует ацилирование исходного фенилглицинового производного соответствующим хлороформатом, тогда как маршрут реакции C показывает реакцию с соответствующим изоцианатом или карбамоил хлоридом. Каждый из трех интермедиатов, показанных на маршрутах A-C, может быть лишен защиты методами, известными специалистам в данной области (то есть обработка *t*-бутилэфира сильным основанием, как, например, HCl или трифторуксусная кислота).

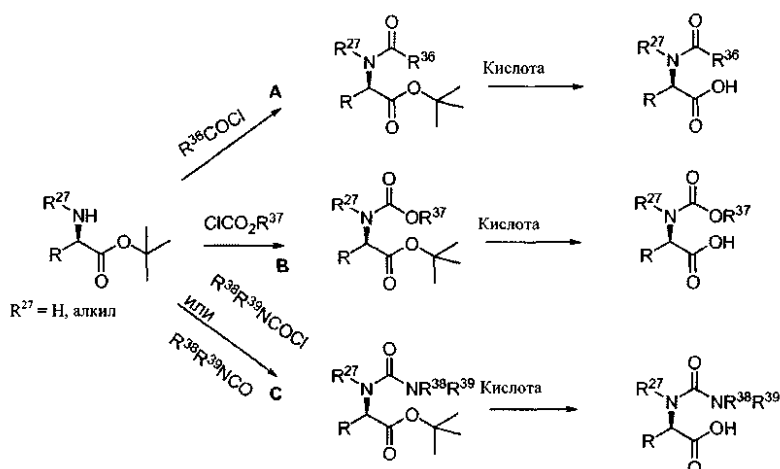
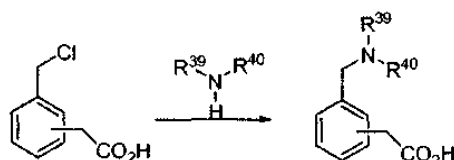


Схема 3. Аминозамещенные фенилуксусные кислоты можно получить путем обработки хлорометилфенилуксусной кислотой с избытком амина.



Условия анализа соединения.

Оценка чистоты и массовый анализ с низким разрешением выполнены на системе Shimadzu LC [жидкостная хроматография], соединенной с системой Waters Micromass ZQ MS. Следует отметить, что время отстаивания может немного отличаться в зависимости от приборов. Условия LC, используемые для определения времени отстаивания (RT), были следующие.

Синтез общих структур.

Дополнительные условия ЖХ применимы и к настоящему разделу, если прямо не указано иное.

#### Условия MS-W1

Колонка =	XTERRA 3.0X 50 мм S7
Начало %B =	0
Конец %B =	100
Градиентное время =	2 мин.
Время остановки =	3 мин.
Скорость потока =	5 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

#### Условия MS-W2

Колонка =	XTERRA 3.0X 50 мм S7
Начало %B =	0
Конец %B =	100
Градиентное время =	3 мин.
Время остановки =	4 мин.
Скорость потока =	4 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

#### Условия MS-W5

Колонка =	XTERRA 3.0X 50 мм S7
Начало %B =	0
Конец %B =	30
Градиентное время =	2 мин.
Время остановки =	3 мин.
Скорость потока =	5 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

*Условия D1*

Колонка =	XTERRA C18 3.0X 50 мм S7
Начало %B =	0
Конец %B =	100
Градиентное время =	3 мин.
Время остановки =	4 мин.
Скорость потока =	4 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

*Условия D2*

Колонка =	Phenomenex-Luna 4.6X 50 мм S10
Начало %B =	0
Конец %B =	100
Градиентное время =	3 мин.
Время остановки =	4 мин.
Скорость потока =	4 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

*Условия M3*

Колонка =	XTERRA C18 3.0X 50 мм S7
Начало %B =	0
Конец %B =	40
Градиентное время =	2 мин.
Время остановки =	3 мин.
Скорость потока =	5 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

*Условия I*

Колонка =	Phenomenex-Luna 3.0X 50 мм S10
Начало %B =	0
Конец %B =	100
Градиентное время =	2 мин.
Время остановки =	3 мин.
Скорость потока =	4 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

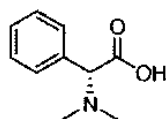
*Условия II*

Колонка =	Phenomenex-Luna 4.6X 50 мм S10
Начало %B =	0
Конец %B =	100
Градиентное время =	2 мин.
Время остановки =	3 мин.
Скорость потока =	5 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

*Условия III*

Колонка =	XTERRA C18 3.0X 50 мм S7
Начало %B =	0
Конец %B =	100
Градиентное время =	3 мин.
Время остановки =	4 мин.
Скорость потока =	4 мл/мин.
Длина волны	220 нм
Растворитель А =	0,1% раствор ТФУ в 10% метанол/90% H <sub>2</sub> O
Растворитель В =	0,1% раствор ТФУ в 90% метанол/10% H <sub>2</sub> O

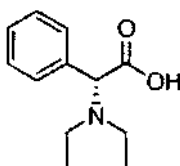
Структура 1



Суспензия 10% Pd/C (2,0 г) в метаноле (10 мл) была добавлена к смеси (R)-2-фенилглицина (10 г, 66,2 ммоль), формальдегида (33 мл из 37% массы в воде), 1N HCl (30 мл) и метанола (30 мл) и подвергнута воздействию H<sub>2</sub> (60 фунтов/дюйм<sup>2</sup>) в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровали через диатомит (Celite®), фильтрат подвергли концентрированию в вакууме. Полученный сырой материал перекристаллизовали из изопропанола для получения HCl-соли Структуры 1 в виде белых игл (4,0 г). Оптическое вращение: -117,1° [с = 9,95 мг/мл в H<sub>2</sub>O; λ = 589 нм], <sup>1</sup>H спектрометрия ЯМР -30 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д.,

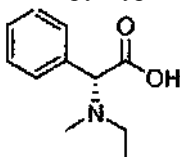
500 МГц):  $\delta$  7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); ЖХ (условия I):  $R_T=0,25$ ; жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХ/МС): аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{14}NO_2$  180,10; обнаружено 180,17; масс-спектрометрия высокого разрешения: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{14}NO_2$  180,1025; обнаружено 180,1017.

Структура 2



$NaBH_3CN$  (6,22 г, 94 ммоль) порциями, с интервалами в нескольких минут, добавляют в охлажденную (лед/вода) смесь (R)-2-фенилглицина (6,02 г, 39,8 ммоль) и метанола (100 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Ацетальдегид (10 мл) добавляют по каплям в течение 10 мин и продолжают перемешивать при той же пониженной температуре в течение 45 мин и затем при комнатной температуре в течение  $\sim 6,5$  ч. Реакционную смесь охлаждают в ванне с водой и льдом, обрабатывают водой (3 мл) и затем гасят с использованием концентрированной  $HCl$ , вводимой по каплям, в течение  $\sim 45$  мин, пока pH смеси не достигнет  $\sim 1,5-2,0$ . Охлаждающую ванну убирают и продолжают перемешивание, добавляя концентрированную  $HCl$  для поддержания pH смеси на уровне 1,5-2,0. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, фильтруют, чтобы удалить белую суспензию, полученный фильтрат концентрируют в вакууме. Сырой материал перекристаллизовывают из этанола для получения  $HCl$ -соли Структуры 2 в виде блестящего белого твердого тела в двух порциях (порция 1: 4,16 г; порция 2: 2,19 г).  $^1H$  спектрометрия ЯМР ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 400 МГц): 10,44 (1,00, br s, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,51 (m, 3H); 5,30 (s, 1H); 3,15 (br m, 2H), 2,98 (br m, 2H); 1,20 (app br s, 6H). Порция 1:  $[\alpha]^{25}_{D} -102,21^\circ$  ( $c = 0,357$ ,  $H_2O$ ); порция 2:  $[\alpha]^{25}_{D} -99,7^\circ$  ( $c = 0,357$ ,  $H_2O$ ). ЖХ (условия I):  $R_T = 0,43$  мин; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{18}NO_2$ : 208,13; обнаружено 208,26.

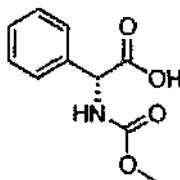
Структура 3



Ацетальдегид (5,0 мл, 89,1 ммоль) и суспензию 10%  $Pd/C$  (720 мг) в метаноле/ $H_2O$  (4 мл/1 мл) последовательно добавляют в охлажденную ( $\sim 15^\circ C$ ) смесь (R)-2-фенилглицина (3,096 г; 20,48 ммоль), 1N  $HCl$  (30 мл) и метанола (40 мл). Охлаждающую ванну убирают, а реакционную смесь перемешивают в присутствии  $H_2$  в течение 17 ч. Затем опять добавляют ацетальдегид (10 мл, 178,2 ммоль) и продолжают перемешивание в присутствии  $H_2$  в течение 24 ч [примечание: объемы  $H_2$  восполняют по мере необходимости, пока идет реакция]. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Celite®), фильтрат подвергают концентрированию в вакууме. Полученный сырой материал перекристаллизовывают из изопропанола для получения  $HCl$ -соли (R)-2-(этиламино)-2-фенилуксусной кислоты в виде блестящего белого твердого тела (2,846 г).  $^1H$  спектрометрия ЯМР ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 400 МГц):  $\delta$  14,15 (br s, 1H); 9,55 (br s, 2H); 7,55-7,48 (m, 5H); 2,88 (br m, 1H); 2,73 (br m, 1H); 1,20 (app t,  $J=7,2$ ; 3H). ЖХ (условия I):  $R_T=0,39$  мин; индекс гомогенности  $>95\%$ ; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{14}NO_2$ : 180,10; обнаружено 180,18.

Суспензию 10%  $Pd/C$  (536 мг) в метаноле/ $H_2O$  (3 мл/1 мл) добавляют к смеси (R)-2-(этиламино)-2-фенилуксусной кислоты/ $HCl$  (1,492 г, 6,918 ммоль), формальдегида (20 мл 37% массы в воде), 1N  $HCl$  (20 мл) и метанола (23 мл). Реакционную смесь перемешивают в присутствии  $H_2$  в течение  $\sim 72$  ч, запасы  $H_2$  восполняют по мере необходимости. Реакционную смесь отфильтровывают через диатомит (Celite®), фильтрат подвергают концентрированию в вакууме. Полученный сырой материал перекристаллизовывают из изопропанола (50 мл) для получения  $HCl$ -соли Структуры 3 в виде белого твердого тела (985 мг).  $^1H$  спектрометрия ЯМР ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 400 МГц):  $\delta$  10,48 (br s, 1H); 7,59-7,51 (m, 5H); 5,26 (s, 1H); 3,08 (app br s, 2H); 2,65 (br s, 3H); 1,24 (br m, 3H). ЖХ (условия I):  $R_T=0,39$  мин; индекс гомогенности  $>95\%$ ; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{11}H_{16}NO_2$ : 194,12; обнаружено 194,18; МСВР: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{11}H_{16}NO_2$ : 194,1180; обнаружено 194,1181.

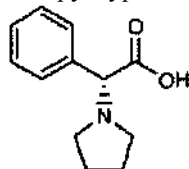
Структура 4



$\text{ClCO}_2\text{Me}$  (3,2 мл, 41,4 ммоль) добавляют по каплям к охлажденному (лед/вода) тетрагидрофурану (410 мл), полураствору (R)-трет-бутил 2-амино-2-фенилацетата/ $\text{HCl}$  (9,877 г, 40,52 ммоль) и диизопропиламина (14,2 мл, 81,52 ммоль) в течение 6 мин и перемешивают при аналогичной температуре в течение 5,5 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме, остаток распределяют между водой (100 мл) и этилацетатом (200 мл). Органический слой промывают при помощи 1N  $\text{HCl}$  (25 мл) и насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и подвергают концентрированию в вакууме. Полученное бесцветное масло тритируют от гексанов, фильтруют и промывают гексанами (100 мл), получая таким образом (R)-трет-бутил 2-(метоксикарбониламино)-2-фенилацетат в виде белого твердого вещества (7,7 г).  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 400 МГц): 7,98 (d,  $J=8,0$ ; 1H), 7,37-7,29 (m, 5H); 5,09 (d,  $J=8$ , 1H); 3,56 (s, 3H); 1,33 (s, 9H). ЖХ (условия I):  $\text{RT} = 1,53$  мин; индекс гомогенности ~90%; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$  288,12; обнаружено 288,15.

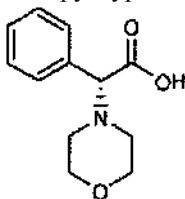
Трифторуксусную кислоту, ТФУ (16 мл) добавляют по каплям в охлажденный (лед/вода) раствор  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 мл) вышеописанного продукта в течение 7 мин. Затем охлаждающую ванну удаляют, а реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч. Поскольку снятие защиты еще не завершено, вводят дополнительное количество ТФУ (1,0 мл) и продолжают перемешивание еще в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме, а полученный в результате маслянистый остаток обрабатывают диэтиловым эфиром (15 мл) и гексанами (12 мл) до выпадения осадка. Полученный осадок фильтруют и промывают в диэтиловом эфире и гексане (в соотношении ~1:3; 30 мл), затем высушивают в вакууме. Таким образом, получают Структуру 4 в виде вспененного белого твердого тела (5,57 г). Оптическое вращение:  $-176,9^\circ$  [ $c = 3,7$  мг/мл в  $\text{H}_2\text{O}$ ;  $\lambda = 589$  нм],  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 400 МГц):  $\delta$  12,84 (br s, 1H); 7,96 (d,  $J=8,3$ , 1H); 7,41-7,29 (m, 5H); 5,14 (d,  $J=8,3$ , 1H); 3,55 (s, 3H). ЖХ (условия I):  $\text{RT} = 1,01$  мин; индекс гомогенности >95%; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$  210,08; обнаружено 210,17; МСВР: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$  210,0766; обнаружено 210,0756.

Структура 5



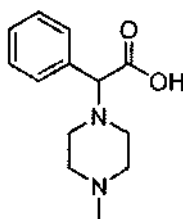
Смесь (R)-2-фенилглицина (1,0 г, 6,62 ммоль), 1,4-дибромбутана (1,57 г, 7,27 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,10 г, 19,8 ммоль) в этаноле (40 мл) нагревают при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют; фильтрат подвергают концентрированию в вакууме. Остаток растворяют в этаноле и подкисляют в 1N  $\text{HCl}$  до pH 3-4; летучие компоненты удаляют в вакууме. Полученный сырой материал очищают с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода/метанол/ТФУ), получая таким образом ТФУ-соль Структуры 5 в виде полувязкой белой пены (1,0 г).  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 500 МГц):  $\delta$  10,68 (br s, 1H); 7,51 (m, 5H); 5,23 (s, 1H); 3,34 (app br s, 2H); 3,05 (app br s, 2H); 1,95 (app br s, 4H);  $\text{RT}=0,30$  мин (условия I); индекс гомогенности >98%; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ : 206,12; обнаружено 206,25.

Структура 6



ТФУ-соль Структуры 6 была синтезирована из (R)-2-фенилглицина и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана с помощью метода, использованного для получения Структуры 5.  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 500 МГц):  $\delta$  12,20 (br s, 1H); 7,50 (m, 5H); 4,92 (s, 1H); 3,78 (app br s, 4H); 3,08 (app br s, 2H); 2,81 (app br s, 2H);  $\text{RT} = 0,32$  мин (условия I); >98%; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ : 222,11; обнаружено 222,20; МСВР: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ : 222,1130; обнаружено 222,1121.

Структура 7



Структура-7a: энантиомер-1

Структура-7b: энантиомер-2

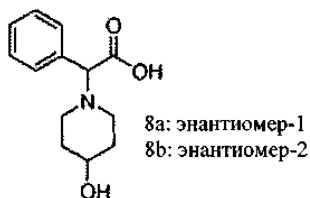
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) раствор *p*-толуолсульфонилхлорида (8,65 г, 45,4 ммоль) добавляют по каплям к охлажденному ( $-5^\circ\text{C}$ )  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) раствору (S)-бензил 2-гидрокси-2-фенилацетата (10,0 г, 41,3 ммоль), триэтиламина (5,75 мл, 41,3 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,504 г, 4,13 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от  $-5$  до  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 9 ч, а затем помещают в морозильную камеру ( $-25^\circ\text{C}$ ) на 14 ч. Затем смеси дают оттаять при комнатной температуре и промывают ее водой (200 мл), 1N HCl (100 мл) и соевым раствором (100 мл), высушивают ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и концентрируют в вакууме, получая, таким образом, бензил 2-фенил-2-(тосилокси)ацетат в виде вязкого масла, которое через некоторое время затвердевает (16,5 г). Хиральная целостность продукта не проверялась; продукт был использован в дальнейшей цепи превращений без дальнейшей очистки.  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 500 МГц):  $\delta$  7,78 (d,  $J=8,6$ ; 2H); 7,43-7,29 (m, 10H); 7,20 (m, 2H); 6,12 (s, 1H); 5,16 (d,  $J=12,5$ , 1H); 5,10 (d,  $J=12,5$ , 1H); 2,39 (s, 3H). RT = 3,00 (условия III); индекс гомогенности  $>90\%$ ; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_5\text{S}$ : 419,09; обнаружено 419,04.

Тетрагидрофуран (75 мл) раствор бензил 2-фенил-2-(тосилокси)ацетата (6,0 г, 15,1 ммоль), 1-метилпиперазина (3,36 мл, 30,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (13,2 мл, 75,8 ммоль) нагревают при температуре  $65^\circ\text{C}$  в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, летучие компоненты удаляют в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом и водой; органический слой промывают водой и соевым раствором, высушивают ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный сырой материал очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат), в результате чего образуется бензил 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-фенилацетат в виде оранжево-коричневого вязкого масла (4,56 г). Хиральный ВЭЖХ-анализ (на аппарате Chiralcel OD-H) показал, что образец представляет собой смесь энантиомеров в соотношении 38,2 к 58,7. Разделение энантиомеров производится следующим образом: продукт растворяют в 120 мл этанола/гептана (1:1) и вводят (5 мл/ввод) в хиральную колонку ВЭЖХ (аппарат Chiralcel OJ, 5 см ID×50 см L, 20 мкмоль), элюируя с 85:15 гептаном/этанолом при скорости потока 75 мл/мин и длине волны 220 нм. В результате получают энантиомер 1 (1,474 г) и энантиомер 2 (2,2149 г), оба в виде вязкого масла.  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР (дейтерированный хлороформ  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7,26$ ; 500 МГц) 7,44-7,40 (m, 2H); 7,33-7,24 (m, 6H); 7,21-7,16 (m, 2H); 5,13 (d,  $J=12,5$ , 1H); 5,08 (d,  $J=12,5$ , 1H); 4,02 (s, 1H); 2,65-2,38 (app br s, 8H); 2,25 (s, 3H). RT=2,10 (условия III); индекс гомогенности  $>98\%$ ; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ : 325,19; обнаружено 325,20.

Метанол (10 мл) раствор любого из двух энантиомеров бензил 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-фенилацетат (1,0 г, 3,1 ммоль) добавляют к суспензии 10% Pd/C (120 мг) в метаноле (5,0 мл). Реакционную смесь подвергают воздействию водорода под тщательным наблюдением на  $<50$  мин. Сразу после завершения реакции катализатор фильтруют через диатомит (Celite®) и фильтрат концентрируют в вакууме, в результате получают Структуру 7, контаминированную с фенилуксусной кислотой, в виде желто-коричневой пены (867,6 мг; масса выше теоретического выхода). Продукт был использован для следующего этапа без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 500 МГц):  $\delta$  7,44-7,37 (m, 2H); 7,37-7,24 (m, 3H); 3,92 (s, 1H); 2,63-2,48 (app. br s, 2H); 2,48-2,32 (m, 6H); 2,19 (s, 3H); RT=0,31 (условия II); индекс гомогенности  $>90\%$ ; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ : 235,14; обнаружено 235,15; MCBP: аналогично рассчитанному для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ : 235,1447; обнаружено 235,1440.

Синтез Структуры 8 и Структуры 9 проводится по аналогии с синтезом 15 Структуры 7 при помощи соответствующих аминов для смещения  $\text{SN}_2$  (например, 4-гидроксипиперидин для Структуры 8 и (S)-3-фторопирролидин для Структуры 9), однако при измененных условиях разделения соответствующих стереоизомерных интермедиатов, которые описаны ниже.

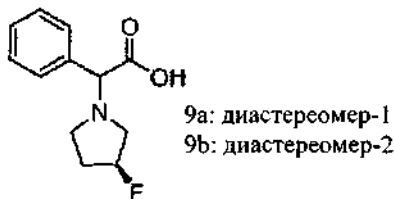
Структура 8



Сепарация энантиомеров интермедиата бензил 2-(4-гидроксипиперазин-1-ил)-2-фенилацетата осуществляется при следующих условиях: соединение (500 мг) растворяют в этаноле/гептане (5 мл/45 мл). Полученный раствор вводят (5 мл/ввод) в хиральную колонку ВЭЖХ (Chiralcel OJ, 2 см ID×25 см L, 10 мкмоль), элюируя с 80:20 гептаном/этанолом при скорости 10 мл/мин, длине волны 220 нм. В результате получают 186,3 мг энантиомера-1 и 209,1 мг энантиомера-2 в виде светло-желтого вязкого масла. Эти бензиловые эфиры подвергают гидрогенолизу, подобно приготовлению Структуры 7, получая, таким образом, Структуру 8:  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 500 МГц): 7,40 (d,  $J=7$ , 2H); 7,28-7,20 (m, 3H); 3,78 (s, 1H); 3,46 (m, 1H); 2,93 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,42 (m, 2H).

RT = 0,28 (условия II); индекс гомогенности >98%; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{18}NO_3$ : 236,13; обнаружено 236,07; МСВР: рассчитано для  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{18}NO_3$ : 236,1287; обнаружено 236,1283.

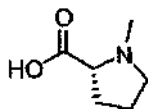
Структура 9



Сепарация диастереомеров интермедиата бензил 2-((S)-3-фторопирролидин-1-ил)-2-фенилацетата осуществляется при следующих условиях: эфир (220 мг) разделяют в хиральной колонке ВЭЖХ (Chiracel OJ-H, 0,46 см ID×25 см L, 5 мкмоль), элюируя с 95%  $CO_2$ /5% метанола с 0,1% ТФУ, при давлении 10 бар, скорости потока 70 мл/мин и температуре 35°C. Элюат ВЭЖХ для соответствующих стереоизомеров концентрируют, остаток растворяют в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) и промывают в водной среде (10 мл воды + 1 мл насыщенного раствора  $NaHCO_3$ ). Органическую фазу сушат ( $MgSO_4$ ), отфильтровывают и концентрируют в вакууме. В результате получают 92,5 мг фракции-1 и 59,6 мг фракции-2.

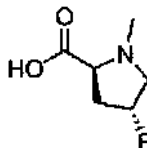
Эти бензиловые эфиры подвергают гидрогенолизу способом, аналогичным использованному для получения Структуры 7, таким образом, образуются Структуры 9a и 9b. Структура 9a (диастереомер-1; образец представляет собой соль ТФУ, полученной в результате очистки на обратно-фазовой ВЭЖХ с использованием растворителя  $H_2O$ /метанол/ТФУ):  $^1H$  спектметрия ЯМР (ДМСO- $d_6$ ,  $\delta$ =2,5 м.д., 400 МГц): 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d от m,  $J$ =53,7, 1H), 5,09 (br s, 1H), 3,84-2,82 (br m, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). RT = 0,42 (условия I); индекс гомогенности >95%; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{15}FNO_2$ : 224,11; обнаружено 224,14. Структура 9b (диастереомер-2):  $^1H$  спектметрия ЯМР (ДМСO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 400 МГц): 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d от m,  $J$ =55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). RT=0,44 (условия I); ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{15}FNO_2$ : 224,11; обнаружено 224,14.

Структура 10



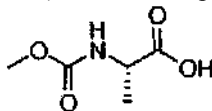
К раствору D-пролина (2,0 г, 17 ммоль) и формальдегида (2,0 мл 37% массы в  $H_2O$ ) в метаноле (15 мл) добавить суспензию 10% Pd/C (500 мг) в метаноле (5 мл). Смесь перемешивают в присутствии водорода в течение 23 ч. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Celite®) и концентрируют в вакууме. В результате получают Структуру 10 в виде белого твердого вещества (2,15 г).  $^1H$  спектметрия ЯМР (ДМСO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц): 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd,  $J$ =9,4, 6,1, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H). RT= 0,28 (условия II); индекс гомогенности >98%; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_6H_{12}NO_2$ : 130,09; обнаружено: 129,96.

Структура 11



Смесь (2S,4R)-4-фторопирролидин-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 3,8 ммоль), формальдегида (0,5 мл 37% массы в  $H_2O$ ), 12N HCl (0,25 мл) и 10% Pd/C (50 мг) в метаноле (20 мл) перемешивают в присутствии водорода в течение 19 ч. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Celite®); фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола, в результате получают HCl-соль Структуры 11 в виде белого твердого вещества (337,7 мг).  $^1H$  спектметрия ЯМР (ДМСO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц): 5,39 (dm,  $J$ =53,7, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd,  $J$ =31,5, 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd,  $J$ =25,6, 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H). RT=0,28 (условия II); индекс гомогенности >98%; ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $[M+H]^+$   $C_6H_{11}FNO_2$ : 148,08; обнаружено: 148,06.

Структура 12 (идентична структуре 52)

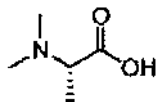


L-аланин (2,0 г, 22,5 ммоль) растворяют в 10%-ном водном растворе карбоната натрия (50 мл), к нему добавляют раствор метилхлорформиата (4,0 мл) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь



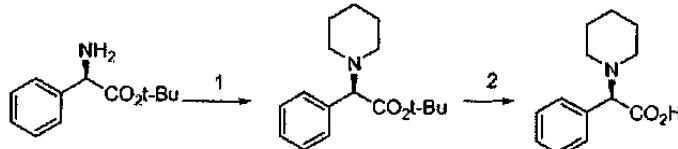
перемешивают при комнатной температуре в течение 4,5 ч и концентрируют в вакууме. Полученное белое твердое вещество растворяют в воде и подкисляют при помощи 1N HCl до pH ~2-3. Полученный раствор экстрагируют с помощью этилацетата (3×100 мл); объединенную органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют в вакууме, получают бесцветное масло (2,58 г). 500 мг этого материала очищают посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (H<sub>2</sub>O/метанол/ТФУ), в результате образуется 150 мг Структуры 12 в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H спектрометрия ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 500 МГц): 7,44 (d, J=7,3, 0,8H), 7,10 (br s, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J=7,3, 3H).

Структура 13



Смесь L-аланина (2,5 г, 28 ммоль), формальдегида (8,4 г, 37 мас.%), 1N HCl (30 мл) и 10% Pd/C (500 мг) в метаноле (30 мл) перемешивают в присутствии водорода (50 фунтов/дюйм) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Celite®), фильтрат концентрируют в вакууме. В результате образуется HCl соль Структуры 13 в виде масла, которое затвердевает в вакууме (4,4 г; масса выше теоретического выхода). Продукт был использован без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H спектрометрия ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 500 МГц): δ 12,1 (br s, 1H), 4,06 (q, J=7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J=7,3, 3H).

Структура 14



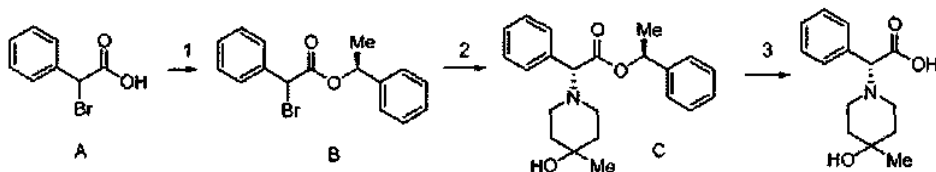
Структура 14

Этап 1: смесь (R)-(-)- D-фенилглицин трет-бутилового эфира (3,00 г, 12,3 ммоль), NaBH<sub>3</sub>CN (0,773 г, 12,3 ммоль), KOH (0,690 г, 12,3 ммоль) и уксусной кислоты (0,352 мл, 6,15 ммоль) перемешивают в метаноле при 0°C. К этой смеси добавляют глутаровый диальдегид (2,23 мл, 12,3 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают и дают нагреться до комнатной температуры; затем продолжают перемешивание при той же температуре в течение 16 ч. Растворитель впоследствии удаляют, а остаток разводят 10% водным раствором NaOH и этилацетата.

Органическую фазу отделяют, сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют до сухости, чтобы получилось прозрачное масло. Этот материал очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O - 0,1% ТФУ), получая таким образом промежуточный эфир (2,70 г, 56%) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H спектрометрия ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,87 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,59 (d, J=10,9 Гц, 10 1H), 2,99 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,59 (t, J=11,4 Гц, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,82 (d, J=1,82 Гц, 3H), 1,40 (s, 9H). ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 275; обнаружено: 276 (M+H)<sup>+</sup>.

Этап 2: к размешанному раствору промежуточного эфира (1,12 г, 2,88 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем ее концентрируют до сухости, чтобы получилось светло-желтое масло. Масло очищают с использованием обратно-фазовой ВЭЖХ (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O - 0,1% ТФУ). Соответствующие фракции объединяют и концентрируют в вакууме до сухости. Остаток растворяют в минимальном количестве метанола и наносят на MCX LP экстракционные патроны (картриджи) (2×6 г). Патроны промывают метанолом (40 мл), а затем желаемое соединение элюируют с использованием 2M аммиака в метаноле (50 мл). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют, остаток растворяют в воде. Лиофилизация этого раствора позволяет получить целевое соединение (0,492 г, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H спектрометрия ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (br s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (br s, 2H). ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 219; обнаружено: 220 (M+H)<sup>+</sup>.

Структура 15



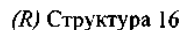
(R) Структура 15

Этап 1: (S)-1-фенилэтил 2-бром-2-фенилацетат. К смеси бромфенилуксусной кислоты (10,75 г, 0,050

Этап 2: (S)-1-фенилэтил (R)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетат. К раствору (S)-1-фенилэтил 2-бром-2-фенилацетата (0,464 г, 1,45 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляют триэтиламин (0,61 мл, 4,35 ммоль), вслед за ним - тетрабутиламмония йодид (0,215 г, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем добавляют раствор 4-метил-4-гидрокси-4-метилпиперидин (0,251 г, 2,18 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем нагревают при 55-60°C (температура масляной бани) в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляют этилацетатом (30 мл), промывают (H<sub>2</sub>O×2, солевой раствор), сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% этилацетат-гексан) для получения первого (S,R)-изомера целевого соединения (0,306 г, 60%) в виде белого твердого вещества, а затем соответствующего (S,S)-изомера (0,120 г, 23%) также в виде белого твердого вещества.

(S,S)-изомер:  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (q,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt,  $J=6,6, 3,3$  Гц, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,50 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H), 1,20 (s, 3H). ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ : 353; обнаружено: 354 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### Структура 16

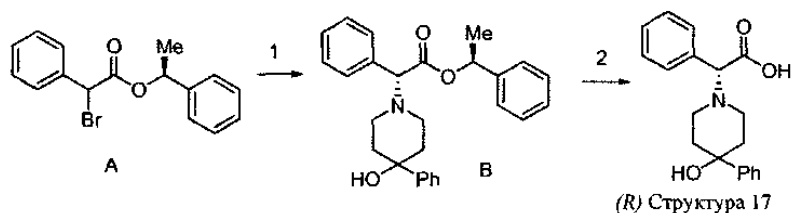


Этап 2: (R)-((S)-1-фенилэтил)-2-(2-фторфенил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетат. К раствору (S)-1-фенилэтил-2-(2-фторфенил)ацетата (5,00 г, 19,4 ммоль) в ТГФ (1200 мл) при 0°C добавляют DBU (6,19 г, 40,7 ммоль) и дают раствору нагреться до комнатной температуры, перемешивая в течение 30 мин. Затем раствор охлаждают до -78°C, добавляют раствор СВг<sub>4</sub> (13,5 г, 40,7 ммоль) в ТГФ (100 мл), полученную смесь нагревают до -10°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, слои разделяют. Водный слой снова экстрагируют этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы промывают (H<sub>2</sub>O, солевой р-р), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют в вакууме. К остатку добавляют пиперидин (5,73 мл, 58,1 ммоль) и перемешивают раствор при комнатной температуре в течение 24 ч. Летучие вещества затем концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage®/0-30% диэтиловый эфир-гексан). В результате получают чистую смесь диастереомеров (в соотношении 2:1 по <sup>1</sup>H спектроскопии ЯМР) в

виде желтого масла (2,07 г, 31%), а также непрореагировавший исходный материал (2,53 г, 51%). Последующая хроматография смеси диастереомеров (Biotage®/0-10% диэтиловый эфира-толуол) позволяет получить целевое соединение в виде бесцветного масла (0,737 г, 11%).  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,52 (ddd,  $J=9,4, 7,6, 1,8$  Гц, 1H), 7,33-7,40 (m, 1), 7,23-7,23 (m, 4H), 7,02-7,23 (m, 4H), 5,86 (q,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39-2,45 (m, 4H), 1,52-1,58 (m, 4H), 1,40-1,42 (m, 1H), 1,38 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H). ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$ : 341; обнаружено: 342 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Этап 3: (R)-2-(2-фторфенил)-2-(пиперидин-1-ил)уксусная кислота. Смесь (R)-((S)-1-фенилэтил)-2-(2-фторфенил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетата (0,737 г, 2,16 ммоль) и 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0,070 г) в этаноле (30 мл) подвергают гидрогенированию при комнатной температуре и атмосферном давлении (баллон  $\text{H}_2$ ) в течение 2 ч. Затем раствор продувают  $\text{Ar}$ , фильтруют через диатомит (Celite®) и концентрируют в вакууме. В результате получают целевое соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,503 г, 98%).  $^1\text{H}$  спектрометрия ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,65 (ddd,  $J=9,1, 7,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (br s, 4H), 1,62 (br s, 2H). ЖХ/МС: аналогично рассчитанному для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ : 237; обнаружено: 238 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Структура 17

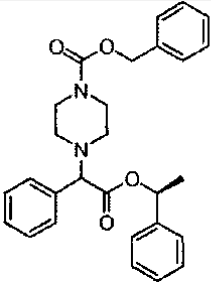
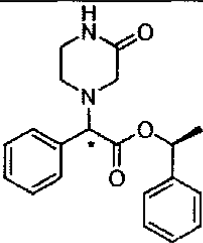
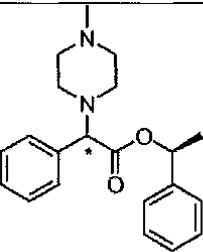
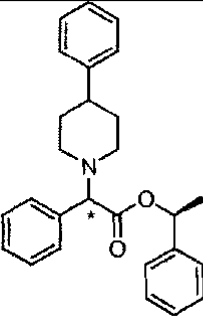


Этап 1: (S)-1-фенилэтил (R)-2-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетат. К раствору (S)-1-фенилэтил 2-бром-2-фенилацетата (1,50 г, 4,70 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляют триэтиламин (1,31 мл, 9,42 ммоль), после чего тетрабутиламмония йодид (0,347 г, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем добавляют раствор 4-фенил-4-гидрокси-4-пиперидина (1,00 г, 5,64 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивают в течение 16 ч, а затем разбавляют ее этилацетатом (100 мл), промывают ( $\text{H}_2\text{O} \times 2$ , солевой раствор), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают в колонке с силикагелем (0-60% этилацетат-гексан), в результате получают смесь диастереомеров в соотношении примерно 2:1, согласно данным  $^1\text{H}$  спектрометрии ЯМР. Разделение этих изомеров выполняют с использованием сверхкритической флюидной хроматографии (Chiralcel OJ-H, 30×250 мм; 20% этанола в  $\text{CO}_2$  при 35°C), получая таким образом первый (R)-изомер целевого соединения (0,534 г, 27%) в виде желтого масла, а затем соответствующей (S)-изомер (0,271 г, 14%) также в виде желтого масла.

(S,R)-изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (q,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt,  $J=11,1, 2,5$  Гц, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt,  $J=11,1, 2,5$  Гц, 1H), 2,20 (dt,  $J=12,1, 4,6$  Гц, 1H), 2,10 (dt,  $J=12,1, 4,6$  Гц, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ : 415; найденное значение: 416 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(S,S)-изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,55-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (q,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt,  $J=11,1, 2,5$  Гц, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt,  $J=11,1, 2,5$  Гц, 1H), 2,25 (dt,  $J=12,1, 4,6$  Гц, 1H), 2,12 (dt,  $J=12,1, 4,6$  Гц, 1H), 1,73 (dd,  $J=13,6, 3,0$  Гц, 1H), 1,64 (dd,  $J=13,6, 3,0$  Гц, 1H), 1,40 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ : 415; найденное значение: 416 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Эфиры, перечисленные ниже, получают аналогичным способом:

Химический полупродукт-17a		<p>Диастереомер 1:  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,36 м.д. (d, J = 6,41 Гц, 3H) 2,23-2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, J = 6,71 Гц, 1H) 7,15-7,52 (m, 15H).  ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 458,22; Обнар.: 459,44 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>Диастереомер 2:  <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,45 м.д. (d, J = 6,71 Гц, 3H) 2,27-2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, J = 6,71 Гц, 1H) 7,12 (dd, J = 6,41, 3,05 Гц, 2H) 7,19-7,27 (m, 3H) 7,27- 7,44 (m, 10H).  ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 458,22; Обнар.: 459,44 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Химический полупродукт-17b		<p>Диастереомер 1:  RT=11,76 мин. (Условия II);  ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 338,16  Обнар.: 339,39 (M+H)<sup>+</sup>;  Диастереомер 2:  RT=10,05 мин. (Условия II);  ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 338,16;  Обнар.: 339,39 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Химический полупродукт-17c		<p>Диастереомер 1:  T<sub>R</sub> = 4,55 мин. (Условия I);  ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 338,20  Обнар.: 339,45 (M+H)<sup>+</sup>;  Диастереомер 2:  T<sub>R</sub> = 6,00 мин. (Условия I);  ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 338,20  Обнар.: 339,45 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Химический полупродукт-17d		<p>Диастереомер 1:  RT = 7,19 мин. (Условия I);  ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 399,22  Обнар.: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>;  Диастереомер 2:  RT = 9,76 мин. (Условия I);  ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 399,22  Обнар.: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Условия проведения сверхкритической флюидной хроматографии хиральных элементов для определения времени удерживания (RT).

## Условия I

Колонка:	Chiralpak AD-H Column, 4,62x50 мм, 5 $\mu$ моль
Растворители:	90% CO <sub>2</sub> - 10% метанол с 0,1% DEA
Температура:	35°C
Давление:	150 бар
Скорость потока:	2,0 мл/мин.
УФ волна	220 нм
Введение	1,0 мг/3 мл метанола

## Условия II

Колонка:	Chiralcel OD-H Column, 4,62x50 мм, 5 $\mu$ моль
Растворители:	90% CO <sub>2</sub> - 10% метанол с 0,1% DEA
Температура:	35°C
Давление:	150 бар
Скорость потока:	2,0 мл/мин.
УФ волна	220 нм
Введение	1,0 мг/ мл метанола

## Структура 17

Этап 2: (R)-2-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-2-фенилуксусная кислота. К раствору (S)-1-фенилэтил (R)-2-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетата (0,350 г, 0,84 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч.

Летучие вещества впоследствии удаляют в условиях вакуума, остаток очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Primesphere C-18, 20x100 мм, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O - 0,1% ТФУ), в результате получают целевое соединение (как соль ТФУ) в виде белого твердого вещества (0,230 г, 88%). ЖХ/МС: анал. вычисл. для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 311,15; найденное значение: 312 (M+H)<sup>+</sup>.

Карбоновые кислоты, перечисленные ниже, получают аналогичным способом в оптически чистой форме:

Структура-17a		RT = 2,21 (Условия II) <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ м.д. 2,20-2,35 (m, 2H) 2,34-2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06-7,53 (m, 10H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 354,6; Обнар.: 355,38 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура 17b		RT = 0,27 (Условия III) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 234,10; Обнар.: 235,22 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура 17c		RT = 0,48 (Условия II) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 234,14; Обнар.: 235,31 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура 17d		RT = 2,21 (Условия I) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> 295,16; Обнар.: 296,33 (M+H) <sup>+</sup> .

Условия проведения ЖХ/МС для определения времени удерживания.

Условия I

Колонка:	Phenomenex-Luna 3,0X 50 мм S10
Начало %В =	0
Конец %В =	100
Градиентное время =	4 мин.
Скорость потока =	4 мл/мин.
Длина волны =	220
Растворитель А =	10% метанол - 90% H <sub>2</sub> O - 0,1% ТФУ
Растворитель В =	90% метанол - 10% H <sub>2</sub> O - 0,1% ТФУ

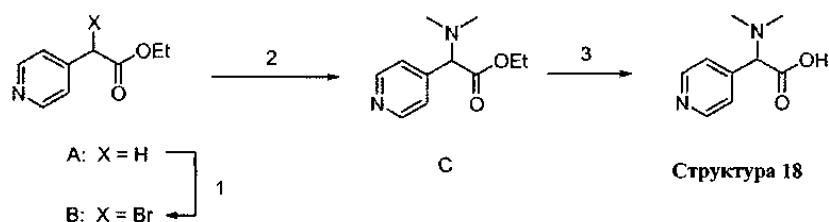
Условия II

Колонка:	Waters-Sunfire 4,6 X 50 мм S5
Начало %В =	0
Конец %В =	100
Градиентное время =	2 мин.
Скорость потока =	4 мл/мин.
Длина волны =	220
Растворитель А =	10% метанол - 90% H <sub>2</sub> O - 0,1% ТФУ
Растворитель В =	90% метанол - 10% H <sub>2</sub> O - 0,1% ТФУ

Условия III

Колонка:	Phenomenex 10 μ 3,0 X 50 мм
Начало %В =	0
Конец %В =	100
Градиентное время =	2 мин.
Скорость потока =	4 мл/мин.
Длина волны =	220
Растворитель А =	10% метанол - 90% H <sub>2</sub> O - 0,1% ТФУ
Растворитель В =	90% метанол - 10% H <sub>2</sub> O - 0,1% ТФУ

Структура 18



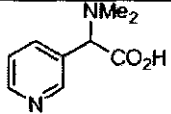
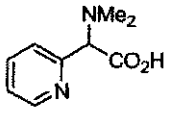
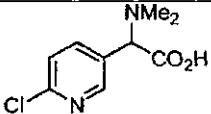
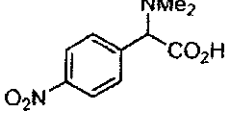
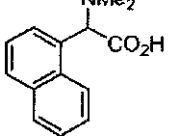
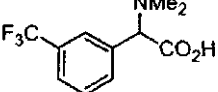
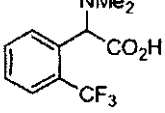
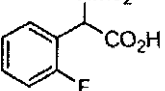
Этап 1: (R,S)-этил-2-(4-пиридил)-2-бромацетат. К раствору этил 4-пиридилацетата (1,00 г, 6,05 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл) при 0°C в присутствии аргона добавляют DBU (0,99 мл, 6,66 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение 30 мин, а затем охлаждают до -78°C. К этой смеси добавляют CBr<sub>4</sub> (2,21 г, 6,66 ммоль) и продолжают перемешивание при температуре -78°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасят насыщенным водным р-ром NH<sub>4</sub>Cl, после чего разделяют фазы. Органическую фазу промывают (солевой р-р), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют в условиях вакуума. Полученное желтое масло сразу очищают при помощи флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>/гексан-этилацетат, 1:1), в результате получается целевое соединение (1,40 г, 95%) в виде несколько неустойчивого желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (dd, J=4,6, 1,8 Гц, 2H), 7,45 (dd, J=4,6, 1,8 Гц, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>: 242,244; найденное значение: 243,245 (M+H)<sup>+</sup>.

Этап 2: (R,S)-этил-2-(4-пиридил)-2-(N,N-диметиламино)ацетат. К раствору (R,S)-этил 2-(4-

пиридил)-2-бромацетата (1,40 г, 8,48 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли диметиламин (2М в ТГФ, 8,5 мл, 17,0 ммоль). После завершения реакции (по данным тонкослойной хроматографии) летучие вещества удаляют в условиях вакуума, остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (Biotage, колонка 40+M SiO<sub>2</sub>, 50%-100% этилацетат-гексан), таким образом получая целевое соединение (0,539 г, 31%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,36 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,22 (t, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: анал. вычисл. для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 208; найденное значение: 209 (M+H)<sup>+</sup>.

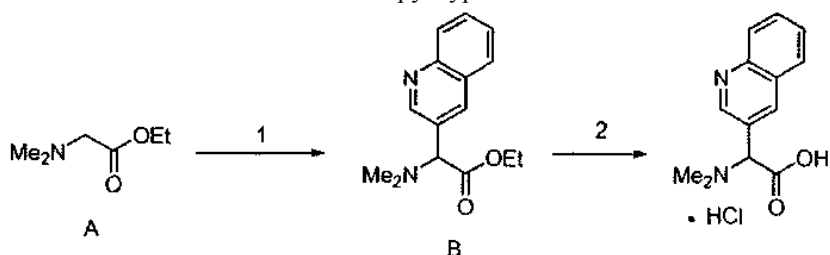
Этап 3: (R,S)-2-(4-пиридил)-2-(N,N-диметиламино)уксусная кислота. К раствору (R,S)-этил-2-(4-пиридил)-2-(N,N-диметиламино)ацетата (0,200 г, 0,960 ммоль) в смеси ТГФ-метанол-Н<sub>2</sub>O (1:1:1, 6 мл) добавляют порошкообразный LiOH (0,120 г, 4,99 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивают в течение 3 ч, а затем подкисляют до pH 6, используя 1N HCl. Водную фазу промывают этилацетатом, а затем лиофилизируют, в результате чего образуется дигидрохлорид целевого соединения в виде желтого твердого вещества (содержащего LiCl). В таком виде продукт был использован в преобразованиях, описанных в последующих этапах. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (d, J=5,7 Гц, 2H), 7,34 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,21 (s, 6H).

Следующие вещества получают способом, аналогичным вышеописанному

Структура-19		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 180; Обнар.: 181 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-20		ЖХ/МС: ионизация отсутствует. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,55 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,84 (app t, J = 5,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (app t, J=5,3 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 1H).
Структура-21		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 214,216 Обнар.: 215,217 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-22		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; Обнар.: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-23		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 229; Обнар.: 230 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-24		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> : 247; Обнар.: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-25		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> : 247; Обнар.: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-26		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub> : 197; Обнар.: 198 (M+H) <sup>+</sup> .

Структура-27		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{10}H_{12}FNO_2$ : 247; Обнар.: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-28		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{10}H_{12}ClNO_2$ : 213; Обнар.: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-29		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{10}H_{12}ClNO_2$ : 213; Обнар.: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-30		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{10}H_{12}ClNO_2$ : 213; Обнар.: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-31		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_8H_{12}N_2O_2S$ : 200; Обнар.: 201 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-32		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_8H_{11}NO_2S$ : 185; Обнар.: 186 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-33		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_8H_{11}NO_2S$ : 185; Обнар.: 186 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-34		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{11}H_{12}N_2O_3$ : 220; Обнар.: 221 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-35		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{12}H_{13}NO_2S$ : 235; Обнар.: 236 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-36		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ : 250; Обнар.: 251 (M+H) <sup>+</sup> .

Структура 37



Структура 37

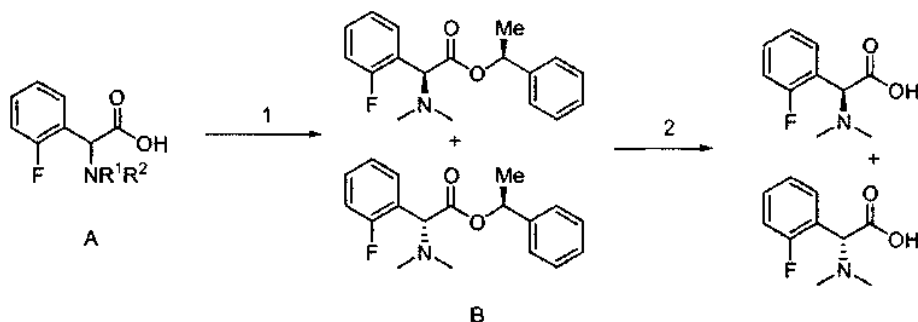
Этап 1: (R,S)-этил-2-(хинолин-3-ил)-2-(N,N-диметиламино)-ацетат. Смесь этил N,N-диметиламиноацетата (0,462 г, 3,54 ммоль),  $K_3PO_4$  (1,90 г, 8,95 ммоль),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (0,090 г, 0,176 ммоль) и толуола (10 мл) дегазируют в потоке пузырьков аргона в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение 12 ч, после чего ее охлаждают до комнатной температуры и заливают в  $H_2O$ . Смесь экстрагируют этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы промывают ( $H_2O$ , солевой раствор), сушат ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют и концентрируют в вакуумных условиях. Остаток очищают сначала при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Primesphere C-18, 30×100 мм;  $CH_3CN-H_2O$ -5 mM  $NH_4OAc$ ), а затем флэш-хроматографии ( $SiO_2$ /гексан-этилацетат, 1:1), в результате получают целевое соединение (0,128 г, 17%) в виде оранжевого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,90 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, J=8,3, 6,8, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (ddd, J=8,3, 6,8, 1,5 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $C_{15}H_{18}N_2O_2$ : 258;



найденное значение: 259 (M+H)<sup>+</sup>.

Этап 2: (R,S)-2-(хинолин-3-ил)-2-(N,N-диметиламино)уксусная кислота. Смесь (R,S)-этил-2-(хинолин-3-ил)-2-(N,N-диметиламино)ацетата (0,122 г, 0,472 ммоль) и 6M HCl (3 мл) нагревают при температуре 100°C в течение 12 ч. Растворитель удаляют в вакуумных условиях, в результате получают дигидрохлорид целевого соединения (0,169 г, >100%) в виде светло-желтой пены. В последующих этапах был использован неочищенный материал без дополнительной очистки. ЖХ/МС: анал. вычисл. для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 230; найденное значение: 231 (M+H)<sup>+</sup>.

Структура 38



Структура 38

Этап 1: (R)-((S)-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат и (S)-((S)-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат. К смеси (R,S)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)уксусной кислоты (2,60 г, 13,19 ммоль), DMAP (0,209 г, 1,71 ммоль) и (S)-1-фенилэтанола (2,09 г, 17,15 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) добавляют EDCI (3,29 г, 17,15 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляют в условиях вакуума и остаток разбавляют этилацетатом-H<sub>2</sub>O. Слои разделяют, водный слой снова экстрагируют этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы промывают (H<sub>2</sub>O, солевой раствор), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют в условиях вакуума. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage/0-50% диэтиловый эфир-гексан). Полученную в результате смесь чистых диастереомеров разделяют с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O - 0,1% ТФУ), таким образом получают сначала (S)-1-фенэтил (R)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат (0,501 г, 13%), а затем (S)-1-фенэтил (S)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат (0,727 г, 18%), оба вещества как их соли ТФУ.

(S,R)-изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65-7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd, J=9,4, 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (q, J=6,5 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>: 301; найденное значение: 302 (M+H)<sup>+</sup>;

(S,S)-изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 2H), 6,02 (q, J=6,5 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>: 301; найденное значение: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

Этап 2: (R)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)уксусная кислота. Смесь (R)-((S)-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат ТФУ соль (1,25 г, 3,01 ммоль) и 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,125 г) в этаноле (30 мл) гидрогенизируют при комнатной температуре и атмосферном давлении (баллон H<sub>2</sub>) в течение 4 ч. Затем раствор продувают аргоном, фильтруют через диатомит (Celite®) и концентрируют в условиях вакуума. Таким образом, получают целевое соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,503 г, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>: 197; найденное значение: 198 (M+H)<sup>+</sup>.

Аналогичным образом получают S-изомеры из (S)-((S)-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетат соли ТФУ.

Структура 39

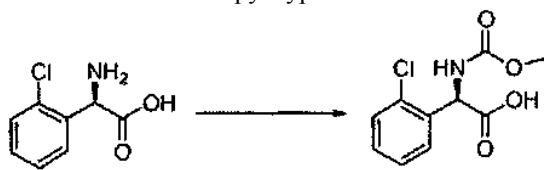


Структура 39

Смесь (R)-2-(хлорфенил)глицина (0,300 г, 1,62 ммоль), формальдегида (35% водный раствор, 0,80 мл, 3,23 ммоль) и 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,050 г) гидрогенизируют при комнатной температуре и атмосферном давлении (баллон H<sub>2</sub>) в течение 4 ч. Затем раствор продувают Ar, фильтруют через диатомит (Celite®) и концентрируют в условиях вакуума. Остаток очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Primesphere C-18, 30×100 мм; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O - 0,1% ТФУ), чтобы получить ТФУ соль целевого соединения (R)-2-(диметиламино)-2-(2-хлорфенил)уксусной кислоты в виде бесцветного масла (0,290 г, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для

$C_{10}H_{12}ClNO_2$ : 213; найденное значение: 214 (M+H)<sup>+</sup>.

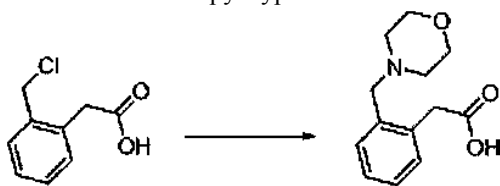
Структура 40



Структура 40

В ледяной раствор (R)-2-(2-хлорфенил)глицина (1,00 г, 5,38 ммоль) и NaOH (0,862 г, 21,6 ммоль) в  $H_2O$  (5,5 мл) добавляют метилхлорформиат (1,00 мл, 13,5 ммоль) по капле. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, а затем его подкисляют путем добавления концентрированной HCl (2,5 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (2×). Объединенную органическую фазу промывают ( $H_2O$ , солевой р-р), сушат ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют и концентрируют в вакуумных условиях, получают целевое соединение (R)-2-(метоксикарбониламино)-2-(2-хлорфенил)уксусную кислоту в виде желто-оранжевой пены (1,31 г, 96%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,39-7,43 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $C_{10}H_{10}ClNO_4$ : 243; найденное значение: 244 (M+H)<sup>+</sup>.

Структура 41



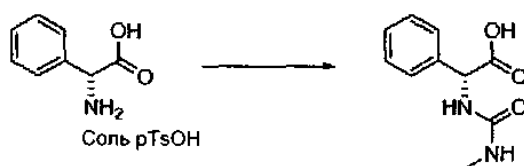
Структура 41

В суспензию 2-(2-(хлорметил)фенил)уксусной кислоты (2,00 г, 10,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют морфолин (1,89 г, 21,7 ммоль) и перемешивают раствор при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляют этилацетатом и экстрагируют при помощи  $H_2O$  (2×). Водную фазу лиофилизируют и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage/0-10% метанол- $CH_2Cl_2$ ), в результате получают целевое соединение 2-(2-(морфолинометил)фенил)уксусной кислоты в виде бесцветного твердого вещества (2,22 г, 87%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,37-7,44 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (br s, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (br s, 4H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $C_{13}H_{17}NO_3$ : 235; найденное значение: 236 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие вещества получают способом, аналогичным описанному для Структуры 41:

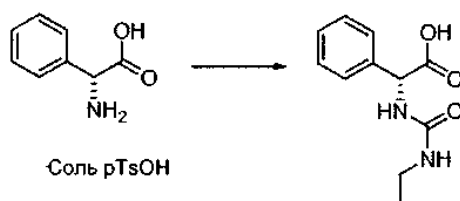
Структура-42		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{14}H_{19}NO_2$ : 233; Обнар.: 234 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-43		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{13}H_{17}NO_2$ : 219; Обнар.: 220 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-44		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{11}H_{15}NO_2$ : 193; Обнар.: 194 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-45		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{14}H_{20}N_2O_2$ : 248; Обнар.: 249 (M+H) <sup>+</sup> .

Структура 45а



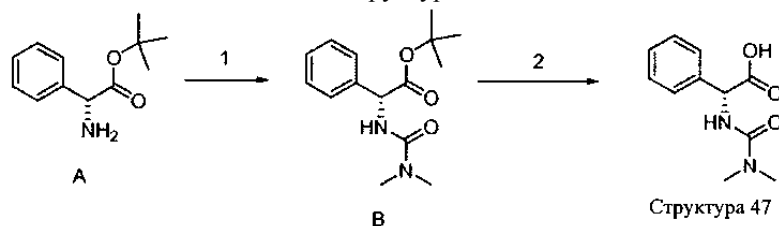
HMDS (гексаметилдисилазан) (1,85 мл, 8,77 ммоль) добавляют к суспензии (R)-2-амино-2-фенилуксусной кислоты р-толуолсульфоната (2,83 г, 8,77 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Метилизоцианат (0,5 г, 8,77 ммоль) добавляют одной порцией, продолжая перемешивать в течение 30 мин. Реакцию гасили путем добавления  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл); полученную выпавшую фазу фильтруют, промывают в  $\text{H}_2\text{O}$  и n-гексанах и высушивают в условиях вакуума. (R)-2-(3-метилуреидо)-2-фенилуксусная кислота (1,5 г; 82%) была восстановлена в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 2,54 (d,  $J=4,88$  Гц, 3H), 5,17 (d,  $J=7,93$  Гц, 1H), 5,95 (q,  $J=4,48$  Гц, 1H), 6,66 (d,  $J=7,93$  Гц, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 12,67 (s, 1H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  208,08; найденное значение 209,121 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); ВЭЖХ Phenomenex C-18 3,0×46 мм, от 0 до 100% В в течение 2 мин, время удерживания 1 мин,  $A=90\%$  вода, 10% метанол, 0,1% ТФУ,  $B=10\%$  вода, 90% метанол, 0,1% ТФУ,  $\text{RT}=1,38$  мин, индекс гомогенности 90%.

Структура 46



Желаемый продукт был получен согласно методу, описанному для Структуры 45а.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,96 (t,  $J=7,17$  Гц, 3H), 2,94-3,05 (m, 2H), 5,17 (d,  $J=7,93$  Гц, 1H), 6,05 (t,  $J=5,19$  Гц, 1H), 6,60 (d,  $J=7,63$  Гц, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 12,68 (s, 1H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  222,10; найденное значение: 223,15 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); ВЭЖХ XTERRA C-18 3,0×506 мм, от 0 до 100% В в течение 2 мин, время удерживания 1 мин,  $A=90\%$  вода, 10% метанол, 0,2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ;  $B=10\%$  вода, 90% метанол, 0,2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{RT}=0,87$  мин, индекс гомогенности 90%.

Структура 47

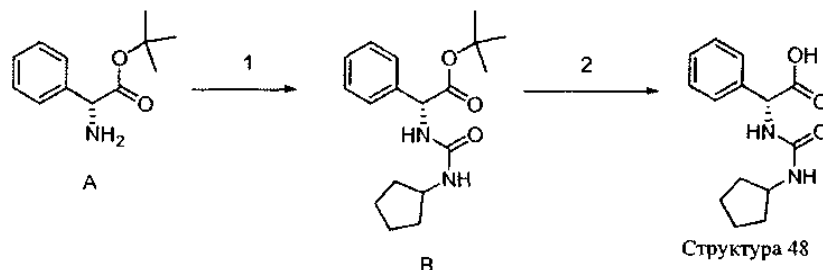


Этап 1: (R)-трет-бутил-2-(3,3-диметилуреидо)-2-фенилацетат. К раствору (R)-трет-бутил-2-амино-2-фенилацетата (1,0 г, 4,10 ммоль) и основания Хунига (1,79 мл, 10,25 ммоль) в DMF (40 мл) добавляют диметилкарбамоил хлорид (0,38 мл, 4,18 ммоль) по капле в течение 10 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакция была сконцентрирована при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в этилацетате. Органический слой промывают в  $\text{H}_2\text{O}$ , на 1N водном р-ре HCl и соевом р-ре, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. (R)-трет-бутил-2-(3,3-диметилуреидо)-2-фенилацетат получают в виде белого твердого вещества (0,86 г, 75%) и используют без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,33 (s, 9H), 2,82 (s, 6H), 5,17 (d,  $J=7,63$  Гц, 1H), 6,55 (d,  $J=7,32$  Гц, 1H), 7,24-7,41 (m, 5H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ : 278,16 найденное значение: 279,23 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); ВЭЖХ Phenomenex LUNA C-18 4,6×50 мм, от 0 до 100% В в течение 4 мин, время удерживания 1 мин,  $A=90\%$  вода, 10% метанол, 0,1% ТФУ,  $B=10\%$  вода, 90% метанол, 0,1% ТФУ,  $\text{RT}=2,26$  мин, индекс гомогенности 97%.

Этап 2: (R)-2-(3,3-диметилуреидо)-2-фенилуксусная кислота. К раствору ((R)-трет-бутил-2-(3,3-диметилуреидо)-2-фенилацетата (0,86 г, 3,10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) добавляют ТФУ (15 мл) по капле, полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем желаемое соединение выделили из раствора в виде осадка при помощи смеси этилацетата и гексана (5:20), профильтровали и высушили при сниженном давлении. В результате была получена (R)-2-(3,3-диметилуреидо)-2-фенилуксусная кислота в виде твердого вещества белого цвета (0,59 г, 86%). Это вещество использова-

лось без дальнейшей очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 2,82 (s, 6 H), 5,22 (d,  $J=7,32$  Гц, 1H), 6,58 (d,  $J=7,32$  Гц, 1H), 7,28 (t,  $J=7,17$  Гц, 1H), 7,33 (t,  $J=7,32$  Гц, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 12,65 (s, 1H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : 222,24; найденное значение: 223,21 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . ВЭЖХ: колонка XTERRA C18, 3,0×50 мм, градиент фазы В 0-100% в течение 2 мин; время удерживания 1 мин; компонент А - 90% воды, 10% метанола, 0,2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ; компонент В - 10% воды, 90% метанола, 0,2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , время удерживания 0,75 мин, индекс однородности 93%.

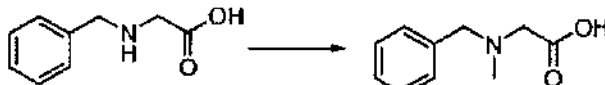
Структура 48



Этап 1: (R)-трет-бутил-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилацетат. К размешанному раствору гидрохлорида (R)-2-амино-2-фенилуксусной кислоты (1,0 г, 4,10 ммоль) и основания Хунига (1,0 мл, 6,15 ммоль) в ДМФ (15 мл) в течение 10 мин по капле добавляли циклопентила изоцианат (0,46 мл, 4,10 ммоль). После размешивания при комнатной температуре в течение 3 ч продукт реакции концентрировался при сниженном давлении. Полученный осадок разводился в бутилацетате. Органический слой промывался водой и соевым раствором, высушивался ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровался и концентрировался при пониженном давлении. В результате был получен (R)-трет-бутил-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилацетат в виде непрозрачного масла (1,32 г; 100%), который использовался без дальнейшей очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{C-D}$ )  $\delta$  м.д. 1,50-1,57 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 2H), 3,89-3,98 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ : 318,19; найденное значение: 319,21 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . ВЭЖХ: колонка XTERRA C-18, 3,0×50 мм, градиент фазы В 0-100% - свыше 4 мин, время удерживания - 1 мин; компонент А - 90% воды, 10% метанола, 0,1% ТФУ; компонент В - 10% воды, 90% метанола, 0,1% ТФУ, время удерживания 2,82 мин, индекс однородности 96%.

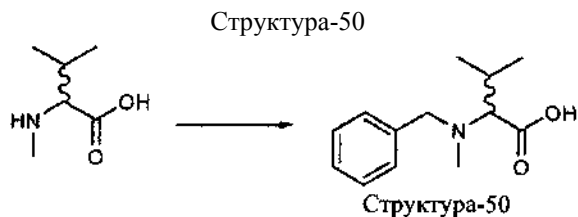
Этап 2: (R)-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилуксусная кислота. В размешанный раствор (R)-трет-бутил-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилацетата (1,31 г, 4,10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) по капле добавляли ТФУ (4 мл) и триэтилсилан (1,64 мл; 10,3 ммоль). Полученный раствор размешивался при комнатной температуре в течение 6 ч. Летучие компоненты удалялись за счет разрежения, и полученный сырьевой продукт перекристаллизовывали в смеси этилацетата и пентана, в результате чего образовывалась (R)-2-(3-циклопентилуреидо)-2-фенилуксусная кислота в виде твердого белого вещества (0,69 г, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,17-1,35 (m, 2 H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 3,75-3,89 (m, 1H), 5,17 (d,  $J=7,93$  Гц, 1H), 6,12 (d,  $J=7,32$  Гц, 1H), 6,48 (d,  $J=7,93$  Гц, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H), 12,73 (s, 1H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : 262,31; найденное значение: 263,15 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . ВЭЖХ: колонка XTERRA C-18, 3,0×50 мм, градиент фазы В 0-100% в течение 2 мин, время удерживания 1 мин; компонент А - 90% воды, 10% метанола, 0,2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ; компонент В - 10% воды, 90% метанола, 0,2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , время удерживания 1,24 мин, индекс однородности 100%.

Структура 49



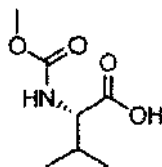
Структура-49

К размешанному раствору 2-(бензиламино)уксусной кислоты (2,0 г, 12,1 ммоль) в муравьиной кислоте (91 мл) был добавлен формальдегид (6,94 мл, 93,2 ммоль). После 5-часовой выдержки при температуре 70°C реакционная смесь концентрировалась в условиях разрежения до 20 мл, в результате чего образовывался белый твердый осадок. После фильтрации исходные растворы собирались и концентрировались далее в условиях разрежения для получения неочищенного продукта. После проведения очистки методом подготовительной ВЭЖХ с обратной фазой (хроматограф XTERRA 30×100 мм, обнаружение при 220 нм, скорость потока 35 мл/мин, градиент фазы В 0-35% в течение 8 мин; компонент А - 90% воды, 10% метанола, 0,1% ТФУ) было получено соединение, указанное в заголовке - 2-(бензил(метил)амино)уксусная кислота в виде соли ТФУ (723 мг, 33%), представляющее собой бесцветную воскообразную массу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 2,75 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 7,29-7,68 (m, 5H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : 179,09; найденное значение: 180,20 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .



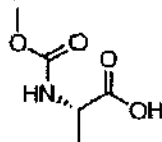
К размешанному раствору 3-метил-2-(метиламино)бутановой кислоты (0,50 г; 3,81 ммоль) в воде (30 мл) добавлялись реагенты,  $K_2CO_3$  (2,63 г, 19,1 ммоль) и бензилхлорид (1,32 г, 11,4 ммоль). Реакционная смесь размешивалась при комнатной температуре в течение 18 ч и экстрагировалась с этилацетатом (30 мл×2). Путем концентрации водного раствора в вакуумных условиях был получен неочищенный продукт. Затем была выполнена его очистка методом подготовительной ВЭЖХ с обратной фазой (хроматограф XTERRA 30×100 мм, обнаружение при 220 нм, скорость потока 40 мл/мин, градиент фазы В 20-80% в течение 6 мин; компонент А - 90% воды, 10% метанола, 0,1% ТФУ; компонент В - 10% воды, 90% метанола, 0,1% ТФУ). В результате была получена 2-(бензил(метил)амино)-3-метилбутановая уксусная кислота, соль ТФУ (126 мг, 19%) в виде бесцветной воскообразной массы.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,98 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 2,33-2,48 (m, 1H), 2,54-2,78 (m, 3H), 3,69 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 7,29-7,65 (m, 5H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $C_{13}H_{19}NO_2$ : 221,14; найденное значение: 222,28 (M+H) $^+$ .

Структура-51



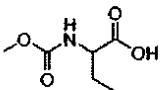
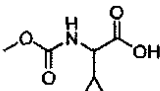
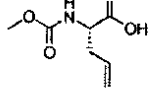
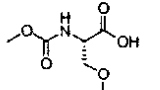
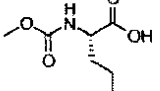
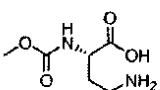
$Na_2CO_3$  (1,83 г, 17,2 ммоль) добавлялся к раствору L-валина (3,9 г, 33,29 ммоль) в NaOH (33 мл 1M/ $H_2O$ , 33 ммоль). Полученный раствор помещался в охлаждающую ванну с ледяной водой. Метилхлороформат (2,8 мл, 36,1 ммоль) добавлялся по капле в течение 15 мин. Затем охлаждающая ванна была убрана и реакционная смесь размешивалась при комнатной температуре в течение 3,25 ч, после чего промывалась эфиром (50 мл, 3 раза). Водная фаза охлаждалась в ванне с ледяной водой и подкислялась путем добавления концентрированной соляной кислоты HCl до достижения уровня pH примерно 1-2. После этого проводилась экстракция с  $CH_2Cl_2$  (50 мл, 3 раза). Органическая фаза высушивалась ( $MgSO_4$ ) и выпаривалась в вакуумных условиях для получения структуры 51 в виде белого твердого вещества (6 г).  $^1H$  ЯМР для доминантного ротамера ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,6, 1H), 3,84 (dd, J=8,4, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). МСВР: анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_7H_{14}NO_4$ : 176,0923; найденное значение: 176,0922.

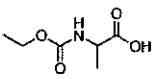
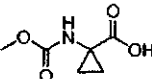
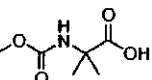
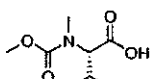
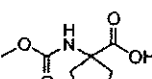
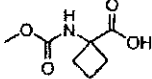
Структура 52 (то же, что и структура 12)



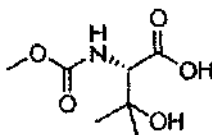
Структура 52 была синтезирована из L-аланина аналогично процедуре, описанной для синтеза структуры 51. С целью характеристики часть неочищенного материала была очищена методом ВЭЖХ с обратной фазой ( $H_2O$ /метанол/ТФУ), в результате чего была получена структура 52 в виде бесцветной вязкой массы,  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ =2,5 м.д., 500 МГц): 12,49 (br s, 1H), 7,43 (d, J=7,3, 0,88H), 7,09 (app br s, 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J=7,3, 3H).

Структуры 53-64 получали из подходящих исходных материалов в соответствии с процедурой синтеза, описанной для структуры 51, при наличии каких-либо изменений эти изменения указывались.

Структура	Формула	Данные
Структура-53a: (R) Структура-53b: (S)		$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 500 МГц): $\delta$ 12,51 (br s, 1H), 7,4 (d, $J$ = 7,9, 0,9H), 7,06 (app s, 0,1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,88 (d, $J$ = 7,3, 3H). Время удерживания – 0,77 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_6\text{H}_9\text{NNaO}_4$ – 184,06; найденное значение: 184,07; МСВР: анал. вычисл. для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_6\text{H}_9\text{NNaO}_4$ – 184,0586; найденное значение – 184,0592.
Структура-54a: (R) Структура-54b: (S)		$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 500 МГц): $\delta$ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, $J$ = 7,6, 0,9H), 7,25 (app s, 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). МСВР: анал. вычисл. для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$ – 174,0766; найденное значение – 174,0771.
Структура-55		$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 500 МГц): $\delta$ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, $J$ = 8,2, 0,9H), 7,07 (app s, 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, $J$ = 17,1, 1H), 5,04 (d, $J$ = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
Структура-56		$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 500 МГц): $\delta$ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, $J$ = 8,3, 0,9H), 6,96 (app s, 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
Структура-57		$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 500 МГц): $\delta$ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, $J$ = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, $J$ = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, $J$ = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, $J$ = 6,7, 0,09H), 4,21-4,12 (m, 0,08H), 4,06-3,97 (m, 0,07H), 3,96-3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, $J$ = 7,4, 3H). ЖХ (Условие 2): время удерживания = 1,39 ЖХ/МС: аналогично. Анал. вычисл. для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ – 176,09; найденное значение – 176,06.
Структура-58		$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 500 МГц): $\delta$ 12,63 (brs, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, $J$ = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, $J$ = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, $J$ = 15,6, 8,0, 1H). Отн. время удерживания – 0,16 мин (Условие 2); ЖХ/МС: аналогично. Анал.

		вычисл. для $[M+H]^+ C_6H_{12}NO_4$ – 191,07; найденное значение – 191,14.
Структура-59a: (R) Структура-59b: (S)		$^1H$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 400 МГц): $\delta$ 12,49 (br s, 1H), 7,40 (d, $J$ = 7,3, 0,89H), 7,04 (br s, 0,1 1H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, $J$ = 7,3, 3H) 1,15 (t, $J$ = 7,2, 3H). МСВР: аналогично. Анал. вычисл. для $[M+H]^+ C_6H_{12}NO_4$ – 162,0766; найденное значение – 162,0771.
Структура-60		Неочищенный материал был очищен при помощи ВЭЖХ с обратной фазой (H <sub>2</sub> O/MeOH/ГФУ), в результате чего было получено бесцветное вязкое масло. После кристаллизации в условиях высокого разрежения, масло кристаллизовалось в белое твердое вещество. $^1H$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 400 МГц): $\delta$ 12,38 (br s, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (два s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). МСВР: анал. вычисл. для $[M+H]^+ C_6H_{10}NO_4$ – 160,0610; найденное значение – 160,0604.
Структура-61		$^1H$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 400 МГц): $\delta$ 12,27 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). МСВР: анал. вычисл. для $[M+H]^+ C_6H_{12}NO_4$ – 162,0766; найденное значение – 162,0765.
Структура-62		$^1H$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 400 МГц): $\delta$ 12,74 (br s, 1H), 4,21 (d, $J$ = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, $J$ = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (два синглета, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, $J$ = 6,3, 3H), 0,81 (d, $J$ = 6,6, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для $[M-H]^- C_8H_{14}NO_4$ – 188,09; найденное значение – 188,05.
Структура-63		[Примечание: реакции позволили протекать дольше, чем было указано для общей процедуры.] $^1H$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 400 МГц): $\delta$ 12,21 (br s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для $[M+H]^+ C_8H_{14}NO_4$ – 188,09; найденное значение – 188,19.
Структура-64		[Примечание: реакции позволили протекать дольше, чем было указано для общей процедуры.] $^1H$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 м.д., 400 МГц): $\delta$ 12,35 (br s, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (наложение br s, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H).

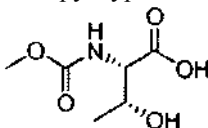
Структура 65



Метилхлорформат (0,65 мл, 8,39 ммоль) добавлялся по капле в течение 5 мин к охлажденной (в ванне с ледяной водой) смеси (0,449 г, 4,23 ммоль), NaOH (8,2 мл 1М/Н<sub>2</sub>О, 8,2 ммоль) и (S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (1,04 г, 7,81 ммоль). Реакционная смесь размешивалась в течение 45 мин, после чего охлаждающая ванна удалялась, а перемешивание продолжалось еще в течение 3,75 ч. Реакционная смесь промывалась СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; водная фаза охлаждалась в ледяной ванне и подкислялась концентрированной соляной кислотой HCl до достижения уровня pH примерно 1-2. Летучие компоненты удалялись при помощи вакуума. Оставшаяся часть разводилась в смеси MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) и фильтровалась. В результате последующей экстракции фильтрата была получена структура 65 в виде полувязкой пены белого цвета (1,236 г).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 400 МГц):  $\delta$  6,94 (d,  $J$ =8,5, 0,9H), 6,53 (br s, 0,1H), 3,89 (d,  $J$ =8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

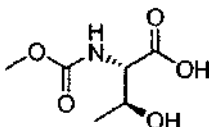
Структуры 66 и 67 получали из подходящих коммерчески доступных исходных материалов путем выполнения процедуры, описанной для синтеза структуры 65.

Структура 66



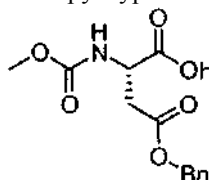
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 400 МГц):  $\delta$  12,58 (по s, 1H), 7,07 (d,  $J=8,3$ , 0,13H), 6,81 (d,  $J=8,8$ , 0,67H), 4,10-4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd,  $J=9,1$ , 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d,  $J=6,2$ , 3H). [Примечание: записывались только доминантные сигналы NH].

Структура 67



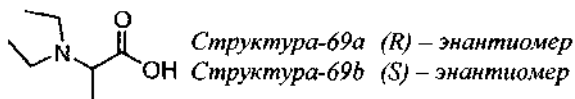
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 400 МГц): 12,51 (по s, 1H), 7,25 (d,  $J=8,4$ , 0,75H), 7,12 (по d,  $J=0,4$ , 0,05H), 6,86 (по c, 0,08H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d,  $J=6,3$ , 3H). [Примечание: записывались только доминантные сигналы NH].

Структура 68



Метилловый хлороформиат (0,38 мл, 4,9 ммоль) по капле добавлялся к смеси 1N NaOH (вод.) (9,0 мл, 9,0 ммоль), 1M NaHCO<sub>3</sub> (вод.) (9,0 мл, 9,0 ммоль),  $\beta$ -бензилового эфира L-аспарагиновой кислоты (1,0 г, 4,5 ммоль) и диоксана (9 мл). Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 3 ч, а потом промывалась этилацетатом (50 мл, 3 $\times$ ). Водный слой окислялся с помощью 12N HCl до уровня pH~1-2 и экстрагировался с помощью этилацетата (3 $\times$ 50 мл). Комбинированные органические слои промывались соляным раствором, высушивались (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровались и концентрировались в вакуумных условиях до превращения структуры 68 в светло-желтое масло (1,37 г, выход массы выше теоретического, продукт использовался без дальнейшей очистки).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц):  $\delta$  12,88 (по s, 1H), 7,55 (d,  $J=8,5$ , 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,13 (d,  $J=12,8$ , 1H), 5,10 (d,  $J=12,9$ , 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd,  $J=16,2$ , 5,5, 1H), 2,71 (dd,  $J=16,2$ , 8,3, 1H), ЛД (усл. 2): РВ = 1,90 мин; ЛД/МД: анал. вычисл. для [M+H] C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub>: 282,10; найденное значение: 282,12.

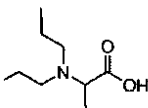
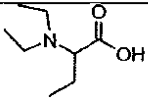
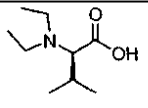
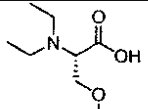
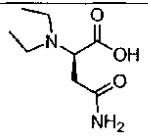
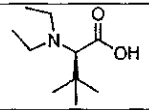
Структуры 69a и 69b



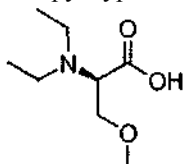
NaCNBH<sub>3</sub> (2,416 г, 36,5 ммоль) добавляли отдельными порциями к охлажденному (~15°C) водному (17 мл)/MeOH (10 мл) раствору аланина (1,338 г, 15,0 ммоль). Несколько минут спустя ацетальдегид (4,0 мл, 71,3 ммоль) по капле добавлялся на протяжении 4 мин, охлаждающая баня извлекалась и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре на протяжении 6 ч. Дополнительно вводился ацетальдегид (4,0 мл) и реакционная смесь перемешивалась на протяжении 2 ч. Концентрированная HCl медленно добавлялась до реакционной смеси до достижения уровня pH~1,5 и полученная смесь нагревалась до 40°C на протяжении 1 ч. Большинство летучих компонентов были удалены вакуумом и остаток был очищен с помощью ионно-обменной смолы Dowex®50WX8-100 (колба промывалась водой, а смесь была извлечена с помощью разведенного NH<sub>4</sub>OH, приготовленного путем смешивания 18 мл NH<sub>4</sub>OH и 282 мл воды) до превращения структуры 69 в практически белое мягкое гигроскопическое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 400 МГц):  $\delta$  3,44 (q,  $J=7,1$ , 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d,  $J=7,1$ , 3H), 1/13 (t,  $J=7,3$ , 6H).

Структуры с 70 по 74 были приготовлены в соответствии с процедурой, описанной для синтеза структуры 69, с использованием необходимых исходных материалов.

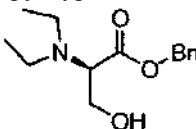


Структура-70a: (R) Структура 70b: (S)		<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 м.д., 400 МГц): δ 3,42 (q, J = 7,1, 1 H), 2,68–2,60 (m, 4 H), 1,53–1,44 (m, 4H), 1,19 (d, J = 7,3, 3H), 0,85 (t, J = 7,5, 6 H), ЛД/МД: анал. вычисл. для [M + H] C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> : 174,5; найденное значение: 174,13.
Структура-71a: (R) Структура 71b: (S)		<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 м.д., 500 МГц): δ 3,18–3,14 (m, 1 H), 2,84–2,77 (m, 2H), 2,76–2,68 (m, 2 H), 1,69–1,54 (m, 2 H), 1,05 (t, J = 7,2, 6H), 0,91 (t, J = 7,3, 3 H), ЛД/МД: анал. вычисл. для [M + H] C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> : 160,13; найденное значение: 160,06.
Структура -72		<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 м.д., 400 МГц): δ 2,77–2,66 (m, 3 H), 2,39–2,31 (m, 2H), 1,94–1,85 (m, 1 H), 0,98 (t, J = 7,1, 6H), 0,91 (d, J = 6,5, 3 H), 0,85 (d, J = 6,5, 3 H). ЛД/МД: анал. вычисл. для [M + H] C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> : 174,15; найденное значение: 174,15.
Структура -73		<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 м.д., 500 МГц): δ 9,5 (po s, 1H), 3,77 (dd, J = 10,8, 4,1, 1H), 3,69–3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3 H), 2,99–2,88 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,2, 6 H).
Структура -74		<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 м.д., 500 МГц): δ 7,54 (s, 1 H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (t, J = 6,6, k, 1H), 2,82–2,71 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 15,6, 7,0, 1H), 2,36 (dd, J = 15,4, 6,3, 1H), 1,09 (t, J = 7,2, 6 H). РВ = 0,125 минут (Усл.2); ЛД/МД: анал. вычисл. для [M + H] C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 189,12; найденное значение: 189,13.
Структура -74x		ЛД/МД: анал. вычисл. для [M + H] C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> : 188,17; найденное значение: 188,21

Структура 75



Структура 75, этап а



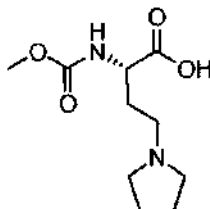
NaBH<sub>3</sub>CN (1,6 г, 25,5 ммоль) добавлялся к охлажденному (лед/ванна с водой) водному (25 мл)/метанол (15 мл) раствору H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 г, 8,6 ммоль). Ацетальдегид (1,5 мл, 12,5 ммоль) по капле добавлялся на протяжении 5 мин, охлаждающая ванна удалялась и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре на протяжении 2 ч. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью 12н. HCl и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде и очищали с помощью обратно-фазовой ВЭЖХ (MeOH/H<sub>2</sub>O/ТФУ) до превращения (R)-бензил-2-диэтиламино-3-гидроксипропановой соли ТФУ в бесцветное вязкое масло (1,9 г). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 500 МГц): δ 9,73 (po s, 1H), 7,52–7,36 (m, 5H), 5,32 (d, J = 12,2, 1H), 5,27 (d, J = 12,5, 1H), 4,54–4,32 (m, 1H), 4,05–3,97 (m, 2H), 3,43–3,21 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,2, 6H). ЛД/МД (усл. 2): РВ = 1,38 мин; ЛД/МД: анал. вычисл. для [M+H] C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 252,16; найденное значение: 252,19.

Структура 75

NaN (0,0727 г, 1,82 ммоль, 60%) добавляли к охлажденному (лед-вода) ТГФ (3,0 мл) раствору (R)-бензил-2-диэтиламино-3-гидроксипропановой соли ТФУ (0,3019 г, 0,8264 ммоль), получение которой описано выше, и смесь перемешивали на протяжении 15 мин. Добавляли метилиодид (56 мкг/л, 0,90 ммоль) и перемешивание продолжали 18 ч, пока вода в ванне не потеплеет до комнатной температуры.

Реакционную смесь гасили водой и загружали в картридж с предварительно обработанным MCX MeOH (6 г), затем промывали метанолом после извлечения смеси с помощью 2Н NH<sub>3</sub>/метанола. После вакуумного извлечения летучих компонентов Структура 75, загрязненная (R)-бензил-2-диэтиламино-3-гидроксипропионовой кислотой, превращалась в желтое полутвердое вещество (100 мг). Вещество использовалось без дальнейшей очистки.

Структура 76



NaCNBH<sub>3</sub> (1,60 г, 24,2 ммоль) добавлялся отдельными порциями к охлажденному (-15°) водно/MeOH (по 12 мл) раствору (S)-4-амино-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (2,17 г, 9,94 ммоль). Через несколько минут добавлялся по капле ацетальдегид (2,7 мл, 48,1 ммоль) на протяжении 2 мин, охлаждающая ванна удалялась и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре на протяжении 3,5 ч. Снова добавлялся ацетальдегид (2,7 мл, 48,1 ммоль) и реакционная смесь перемешивалась на протяжении 20,5 ч. Большинство компонентов MeOH удалялось вакуумом, и оставшаяся смесь обрабатывалась концентрированной HCl до достижения уровня pH ~1,0, а потом нагревалась на протяжении 2 ч при 40°C. Летучие компоненты удалялись вакуумом, а остаток обрабатывался с помощью 4М HCl/диоксана (20 мл) и перемешивался при комнатной температуре на протяжении 7,5 ч. Летучие компоненты удалялись вакуумом, а остаток очищался с помощью ионно-обменной смолы Dowex®50WX8-100 (колба промывалась водой, а смесь была извлечена с помощью разведенного NH<sub>4</sub>OH, приготовленного путем смешивания 18 мл NH<sub>4</sub>OH и 282 мл воды) до превращения промежуточной (S)-2-амино-4-(диэтиламино)бутановой кислоты в практически белое твердое вещество (1,73 г).

Метилхлороформиат (0,36 мл, 4,65 ммоль) добавлялся по капле на протяжении 11 мин к охлажденной (лед-вода) смеси Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,243 г, 2,29 ммоль), NaOH (4,6 мл 1М/H<sub>2</sub>O, 4,6 ммоль) и вещества, описанного выше (802,4 мг). Реакционная смесь перемешивалась на протяжении 55 мин, потом охлаждающая ванна удалялась и перемешивание продолжалось на протяжении еще 5,25 ч. Реакционная смесь разбавлялась таким же объемом воды и промывалась с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30мл, 2×) и водная фракция охлаждалась с помощью ледяно-водной ванны и окислялась с помощью концентрированной HCl до уровня pH 2. После этого вакуумом удалялись летучие компоненты и сырой материал свободно размещался в смолу MCX до превращения неочищенной Структуры 75 в практически белое твердое вещество (704 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 м.д., 400 МГц): δ 3,99 (dd, J=7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,28 (t, J=7,3, 6H). ЛД/МД: анал. вычисл. для [M+H] C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 233,15; найденное значение: 233,24.

Структура 77а и 77б

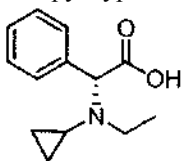


Структура-77а: (R) – энантиомер

Структура-77б: (S) – энантиомер

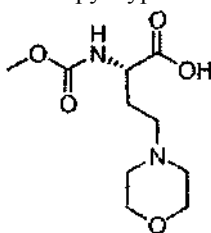
Синтез Структуры 77 проводится в соответствии с процедурой, описанной для Структуры 7, с использованием 7-азабицикло[2.2.1]гептана для перемещения SN<sub>2</sub> и для энантиометрического отделения промежуточного продукта бензил-2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-фенилацетата, которое проводится с использованием следующих условий: промежуточный продукт (303,7 мг) растворяется в этиловом спирте и полученный раствор вводится в камеру ручной ВЭЖХ (камера Chiracel AD-H, 30×250 мм, 5 мкм), извлекается с помощью 90% CO<sub>2</sub> - 10% EtOH при скорости 70 мл/мин и температуре 35°C для получения 124,5 мг энантиомера-1 и 133,8 мг энантиомера-2. Эти бензиловые сложные эфиры подвергаются гидрогенолизу в соответствии с подготовкой Структуры 7 к приготовлению Структуры 77: <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 400 МГц): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (добро s, 2H), 2,08-1,88 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 4H). ЛД (усл. 1): РВ = 0,67 мин; ЛД/МД: анал. вычисл. для [M+H] C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 232,13; найденное значение: 232,18. Н-РМС: анал. вычисл. для [M+H] C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 232,1338; найденное значение: 232,1340.

Структура 78



NaCNBH<sub>3</sub> (0,5828 г, 9,27 ммоль) добавлялся к смеси HCl-соли (R)-2-(этиламино)-2-фенилуксусной кислоты (промежуточный продукт синтеза Структуры 3; 0,9923 мг, 4,60 ммоль) и 1-этоксидипропокситриметилсилана (1,640 г, 9,40 ммоль) в MeOH (10 мл), и наполовину однородная смесь нагревалась при 50°C на масляной бане на протяжении 20 ч. Дополнительно вводился 1-этоксидипропокситриметилсилан (150 мг, 0,86 ммоль) и NaCNBH<sub>3</sub> (52 мг, 0,827 ммоль) и реакционная смесь нагревалась на протяжении еще 3,5 ч. Затем смесь охладили до температуры окружающей среды и подкислили до pH ~2 с помощью концентрированной HCl, смесь фильтровали, фильтрат выпарили. Полученный продукт растворили в i-PrOH (6 мл) и нагрели до растворения, нерастворившуюся часть фильтровали, фильтрат концентрировали в вакуумных условиях. Около 1/3 полученного продукта очистили при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (H<sub>2</sub>O/MeOH/ТФУ) и в результате получили соль трифторацетата (ТФУ) структуры 78 в виде бесцветного вязкого масла (353 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 400 МГц, способный к обмену с D<sub>2</sub>O): δ 7,56-7,49 (м, 5H), 5,35 (с, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,06 (псевдо br s, 1H), 2,66 (м, 1H), 1,26 (м, J=7,3, 3H), 0,92 (м, 1H), 0,83-0,44 (м, 3H). LC (условие 1): RT (время удерживания) = 0,64 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 220,13; найденное значение: 220,21. МСВР (масс-спектрометрия высокого разрешения): анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 220,1338; найденное значение: 220,1343.

Структура 79

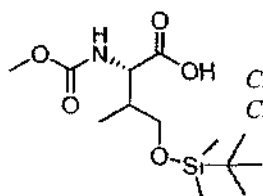


Озон пропустили через охлажденный (-78°C) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 мл) раствор Структуры 55 (369 мг, 2,13 ммоль) в течение 50 мин, пока реакционная смесь не стала светло-синего цвета. Добавили Me<sub>2</sub>S (10 капль пипеткой), реакционную смесь перемешивали в течение 35 мин. Ванну -78°C заменили на -10°C и продолжили перемешивать еще 30 мин, затем удалили летучие компоненты в вакуумных условиях до получения бесцветного вязкого масла.

К NaBH<sub>3</sub>CH (149 мг, 2,25 ммоль) добавили раствор MeOH (5,0 мл) указанного выше продукта и морфолин (500 мл, 5,72 ммоль), смесь перемешивали в условиях окружающей среды в течение 4 ч. Ей дали остыть до температуры ледяной воды и добавили концентрированную HCl, чтобы уровень pH достиг ~2,0, затем перемешивали в течение 2,5 ч. Летучие компоненты удалили в вакуумных условиях, остаток очистили комбинацией смолы MCX (промывка MeOH; 2,0N NH<sub>3</sub>/MeOH вымывание) и обращенно-фазовой ВЭЖХ (H<sub>2</sub>O/MeOH/ТФУ), получив Структуру 19, который содержит неизвестное количество морфолина.

С целью удалить морфолин вышеуказанный продукт растворили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 мл) и добавили Et<sub>3</sub>N (0,27 мл, 1,94 ммоль), за которым последовал ангидрид уксусной кислоты (0,10 мл, 1,06 ммоль); смесь перемешивали в условиях окружающей среды в течение 18 ч. Добавили тетрагидрофуран (THF) (1,0 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл), продолжали перемешивать еще 1,5 ч. Летучие компоненты удалили в вакуумных условиях, а полученное вещество очистили смолой MCX (промывка MeOH; 2,0N NH<sub>3</sub>/MeOH вымывание), что позволило получить неочищенную Структуру 79 в виде коричневого вязкого масла, которое использовали на следующем этапе без дальнейшего очищения.

Структуры 80a и 80b

Структура-80a S/S-diastereomer - S/S-диастереомер,  
Структура-80b S/R-diastereomer - S/R-диастереомер

К SOCl<sub>2</sub> (6,60 мл, 90,5 ммоль) в течение 15 мин по капле добавляли охлажденную (t° ледяной воды) смесь (S)-3-амино-4-(бензилокси)-4-оксобутановой кислоты (10,04 г, 44,98 ммоль) и MeOH (300 мл), охлаждающую ванну убрали и реакционную смесь перемешивали в условиях окружающей среды на про-

тяжении 29 ч. Большую часть летучих компонентов удалили в вакуумных условиях, остаток осторожно распределили между EtOAc (150 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водную фазу экстрагировали EtOAc (150 мл, 2×), собранную органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакуумных условиях до получения (S)-1-бензил-4-метил-2-аминосукцината в виде бесцветного масла (9,706 г). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 400 МГц): δ 7,40-7,32 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 3,72 (псевдо т, J=6,6, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,68 (дд, J=15,9, 6,3, 1H), 2,58 (дд, J=15,9, 6,8, 1H), 1,96 (с, 2H). LC (условие 1): RT (время удерживания) = 0,90 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>: 238,11; найденное значение: 238,22.

Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,06 г, 18,3 ммоль) добавляли в течение 1 мин в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 мл) раствор (S)-1-бензил-4-метил-2-аминосукцинат (4,50 г, 19,0 ммоль), 9-бром-9-фенил-9H-флуорен (6,44 г, 20,0 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (3,0 мл, 21,5 ммоль) и гетерогенную смесь перемешивали в условиях окружающей среды на протяжении 48 ч. Смесь фильтровали, к фильтрату добавляли MgSO<sub>4</sub> и снова фильтровали, конечный фильтрат концентрировали. Полученный продукт очистили Biotage® (350 г силикагеля, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> промывка) до получения (S)-1-бензил-4-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)сукцината в виде бесцветного высоковязкого масла (7,93 г). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 400 МГц): δ 7,82 (м, 2H), 7,39-7,13 (м, 16H), 4,71 (д, J=12,4, 1H), 4,51 (д, J=12,6, 1H), 3,78 (д, J=9,1, NH), 3,50 (с, 3H), 2,99 (м, 1H), 2,50-2,41 (м, 2H, частично перекрывается растворителем). LC (условие 1): RT (время удерживания) = 2,16 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 478,20; найденное значение: 478,19.

K LiHMDS (гексаметилдисилазид лития) (9,2 мл, 1,0M в ТГФ, 9,2 ммоль) в течение 10 мин по капле добавляли охлажденный (-78°C) ТГФ (50 мл) раствор (S)-1-бензил-4-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)сукцинат (3,907 г, 8,18 ммоль) и перемешивали ~1 ч. К смеси в течение 8 мин добавляли по капле MeI (0,57 мл, 9,2 ммоль) и продолжали перемешивать еще 16,5 ч, пока охлаждающая ванна не достигнет комнатной температуры. После охлаждения насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) большинство органических компонентов удаляли в вакуумных условиях, а остаток распределили между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и водой (40 мл). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакуумных условиях, полученное вещество очищали при помощи Biotage® (350 г силикагеля, 25% гексан-EtOAc), в результате чего получили 3,65 г 2S/3S и 2S/3R диастереомерических смесей 1-бензил-4-метил-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)сукцинат в соотношении ~1,0:0,65 (<sup>1</sup>H ЯМР). Stereoхимия доминирующего изомера не была определена на данном этапе, смесь использовалась на следующем этапе без предварительного разделения. Данные <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 400 МГц): основной диастереомер, δ 4,39 (д, J=12,3, 1H CH<sub>2</sub>), 3,33 (с, 3H, перекрывается с сигналом H<sub>2</sub>O), 3,50 (д, J=10,9, NH), 1,13 (д, J=7,1, 3H); минорный диастереомер δ 4,27 (д, J=12,3, 1H CH<sub>2</sub>), 3,76 (д, J=10,9, NH), 3,64 (с, 3H), 0,77 (д, J=7,0, 3H). LC (условие 1): RT (время удерживания) = 2,19 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 492,22; найденное значение: 492,15.

К гидриду диизобутилалюминия (20,57 мл 1,0M в гексанах, 20,57 ммоль) в течение 10 мин по капле добавляли охлажденный (-78°C) ТГФ (120 мл) раствор (2S)-1-бензил-4-метил-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)сукцинат (3,37 г, 6,86 ммоль), приготовленный выше, и перемешивали при -78°C в течение 20 ч. Реакционную смесь убрали с охлаждающей ванны и, перемешивая, быстро вылили в ~1M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (250 мл), смесь экстрагировали эфиром (100 мл, 2×). Собранную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали в вакуумных условиях. Полученное вещество очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (25% гексан-EtOAc), что давало 1,1 г (2S,3S)-бензил-4-гидрокси-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)бутаноата, загрязненного бензиловым спиртом, в виде бесцветного вязкого масла и (2S,3R)-бензил-4-гидрокси-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)бутаноат, содержащий (2S,3R) стереоизомер - примесь. Последующий образец еще раз очистили методом хроматографии на колонке в тех же условиях, в результате чего получили 750 мг очищенного продукта в виде белой пены. [Примечание: (2S,3R) изомер элюируют раньше, чем (2S,3S) изомер в вышеуказанных условиях].

(2S,3R) изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 400 МГц): δ 7,81 (м, 2H), 7,39-7,08 (м, 16H), 4,67 (д, J=12,3, 1H), 4,43 (д, J=12,4, 1H), 4,21 (псевдо т, J=5,2, OH), 3,22 (д, J=10,1, NH), 3,17 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), ~2,5 (м, 1H, перекрывается с сигналом растворителя), 1,58 (м, 1H), 0,88 (д, J=6,8, 3H). LC (условие 1): RT (время удерживания) = 2,00 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: 464,45; найденное значение: 464,22.

(2S,3R) изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 400 МГц): δ 7,81 (д, J=7,5, 2H), 7,39-7,10 (м, 16H), 4,63 (д, J=12,1, 1H), 4,50 (псевдо т, J=4,9, 1H), 4,32 (д, J=12,1, 1H), 3,59-3,53 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 2,44 (дд, J=9,0, 8,3, 1H), 1,70 (м, 1H), 0,57 (д, J=6,8, 3H). LC (условие 1): RT (время удерживания) = 1,92 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: 464,45; найденное значение: 464,52.

Соответственные стереохимические представления о DIBAL (гидрид диизобутилалюминия)-восстановленных продуктах были основаны на исследованиях ядерного эффекта Оверхаузера о производных лактонов из каждого изомера согласно следующему протоколу: к LiHMDS (гексаметилдисилазид лития) (50 мкл, 1,0M в ТГФ, 0,05 ммоль) добавили охлажденный (t° ледяной воды) ТГФ (2,0 мл) раствор (2S,3R)-бензил-4-гидрокси-3-метил-2-(9-фенил-9H-флуорен-9-иламино)бутаноат (62,7 мг, 0,135 ммоль),

реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение ~2 ч.

Летучие компоненты удалили в вакуумных условиях, остаток распределили между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 мл). Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакуумных условиях, полученный продукт очистили при помощи Biotage® (40 г силикагеля, 10-15% гексан-EtOAc) и получили (3S,4S)-4-метил-3-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)дигидрофуран-2(3H)-он в виде бесцветного твердого вещества (28,1 мг).

(2S,3R)-бензил 4-гидрокси-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноат получен подобно (3S,4S)-4-метил-3-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)дигидрофуран-2(3H)-ону. (3S,4S)-лактон изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 400 МГц), 7,83 (д,  $J=7,5$ , 2H), 7,46-7,17 (м, 11H), 4,14 (псевдо т,  $J=8,3$ , 1H), 3,60 (д,  $J=5,8$ , NH), 3,45 (псевдо т,  $J=9,2$ , 1H), ~2,47 (м, 1H, частично перекрывается с сигналом растворителя), 2,16 (м, 1H), 0,27 (д,  $J=6,6$ , 3H). LC (условие 1): RT (время удерживания) = 1,98 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ : 378,15; найденное значение: 378,42.

(3S,4R)-лактон изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 400 МГц), 7,89 (д,  $J=7,6$ , 1H), 7,85 (д,  $J=7,3$ , 1H), 7,46-7,20 (м, 11H), 3,95 (дд,  $J=9,1$ , 4,8, 1H), 3,76 (д,  $J=8,8$ , 1H), 2,96 (д,  $J=3,0$ , NH), 2,92 (дд,  $J=6,8$ , 3, NCH), 1,55 (м, 1H), 0,97 (д,  $J=7,0$ , 3H). LC (условие 1): RT (время удерживания) = 2,03 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ : 378,15; найденное значение: 378,49.

TBDMS-Cl (трет-бутилхлорид диметилсилан) (48 мг, 0,312 ммоль) и имидазол (28,8 мг, 0,423 ммоль) добавили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) раствор (2S,3S)-бензил 4-гидрокси-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноат (119,5 мг, 0,258 ммоль), смесь перемешивали в условиях окружающей среды в течение 14,25 ч. Затем реакционную смесь разбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) и промыли водой (15 мл), органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакуумных условиях. Полученный продукт очистили при помощи оборудования Biotage® (40 г силикагеля, 5% гексан-EtOAc) и получили (2S,3S)-бензил 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноат, загрязненный TBDMS-основными примесями в виде бесцветного вязкого масла (124,4 мг). (2S,3R)-бензил 4-гидрокси-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноат создан подобно (2S,3R)-бензил 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-2-(9-фенил-9Н-флуорен-9-иламино)бутаноату.

(2S,3S)-силл эфир изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м. д., 400 МГц), 7,82 (д,  $J=4,1$ , 1H), 7,80 (д,  $J=4,0$ , 1H), 7,38-7,07 (м, 16H), 4,70, (д,  $J=12,4$ , 1H), 4,42 (д,  $J=12,3$ , 1H), 3,28-3,19 (м, 3H), 2,56 (дд,  $J=10,1$ , 5,5, 1H), 1,61 (м, 1H), 0,90 (д,  $J=6,8$ , 3H), 0,70 (с, 9H), -0,13 (с, 3H), -0,16 (с, 3H). LC (условие 1, при котором время выполнения увеличено на 4 мин): RT (время удерживания) = 3,26 мин; ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$ : 578,31; найденное значение: 578,40.

(2S,3R)-силл эфир изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м. д., 400 МГц), 7,82 (д,  $J=3,0$ , 1H), 7,80 (д,  $J=3,1$ , 1H), 7,39-7,10 (м, 16H), 4,66 (д,  $J=12,4$ , 1H), 4,39 (д,  $J=12,4$ , 1H), 3,61 (дд,  $J=9,9$ , 5,6, 1H), 3,45 (д,  $J=9,5$ , 1H), 3,41 (дд,  $J=10,6,2$ , 1H), 2,55 (дд,  $J=9,5$ , 7,3, 1H), 1,74 (м, 1H), 0,77 (с, 9H), 0,61 (д,  $J=7,1$ , 3H), -0,06 (с, 3H), -0,08 (с, 3H) (д,  $J=9,5$ , 1H), 3,41 (дд,  $J=10,6,2$ , 1H), 2,55 (дд,  $J=9,5$ , 7,3, 1H), 1,74 (м, 1H), 0,77 (с, 9H), 0,61 (д,  $J=7,1$ , 3H), -0,06 (с, 3H), -0,08 (с, 3H).

Смесь (2S,3S)-бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-2-(9-фенил-9Н-фторен-9-иламино)бутаноата (836 мг, 1,447 ммоль) и 10% Pd/C (213 мг) в этилацетате (16 мл) обрабатывалась водородом из баллона. Полученная смесь размешивалась при комнатной температуре в течение примерно 21 ч; по мере необходимости, баллон перезаряжался водородом. Реакционная смесь разбавлялась  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и пропускалась через диатомитовый фильтр (Celite-545®). Затем фильтр промывался поочередно чистым этилацетатом (200 мл), смесью этилацетата и метанола (1:1, 200 мл) и чистым метанолом (750 мл).

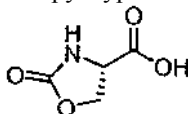
Комбинированная органическая фаза концентрировалась и из полученного неочищенного материала формировалась силикогелевая сетка, передававшаяся на флэш-хроматографию (смесь EtOAc/i-PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$  в пропорции 8:2:1). В результате была получена (2S,3S)-2-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метилбутановая кислота в виде белого твердого вещества, состоящего из хлопьев (325 мг). (2S,3R)-бензил-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-2-(9-фенил-9Н-фторен-9-иламино)бутаноат был тем же способом переработан в (2S,3R)-2-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метилбутановую кислоту.

(2S,3S)-изомер аминокислоты:  $^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $\text{d}_4$ ,  $\delta = 3,29$  м.д., 400 МГц), 3,76 (дд,  $J=10,5$ , 5,2, 1H), 3,73 (д,  $J=3,0$ , 1H), 3,67 (дд,  $J=10,5$ , 7,0, 1H), 2,37 (м, 1H), 0,97 (д,  $J=7,0$ , 3H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$ : 248,17; найденное значение: 248,44, (2S,3R)-изомер аминокислоты:  $^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $\text{d}_4$ ,  $\delta = 3,29$  м.д., 400 МГц), 3,76-3,75 (м, 2H), 3,60 (д,  $J=4,1$ , 1H), 2,16 (м, 1H), 1,06 (д,  $J=7,3$ , 3H), 0,91 (с, 9H), 0,09 (с, 6H). Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$ : 248,17; найденное значение: 248,44.

$\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) и NaOH (0,18 мл 1,0 M/ $\text{H}_2\text{O}$ , 0,18 ммоль) добавлялись к смеси (2S,3S)-2-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метилбутановой кислоты (41,9 мг, 0,169 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (11,9 мг, 0,112 ммоль), после чего размешивались в ультразвуковой ванне в течение 1 мин, чтобы добиться растворения реагентов. Полученная смесь охлаждалась в ледяной ванне. В течение 30 с добавлялся метилхлорформат (0,02 мл, 0,259 ммоль) и производилось энергичное перемешивание при той же температуре в течение 40 мин, а затем при комнатной температуре в течение 2,7 ч. Реакционная смесь разбавлялась 5 мл воды, ох-

лаждалась в ледяной ванне, после чего в смесь по капле добавлялся водный раствор 1,0N HCl (примерно 0,23 мл). Полученная смесь вновь разводилась водой (10 мл) и производилась ее экстракция при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл, 2 раза). Комбинированная органическая фаза высушивалась ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровалась и концентрировалась в вакуумных условиях. В результате была получена Структура 80а в виде твердого вещества почти белого цвета. Тем же способом (2S,3R)-2-амино-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метилбутановая кислота была переработана в Структуру 80b. Структура 80а:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 400 МГц), 12,57 (br s, 1H), 7,64 (d,  $J=8,3$ , 0,3H), 7,19 (d,  $J=8,8$ , 0,7H), 4,44 (dd,  $J=8,1$ , 4,6, 0,3H), 4,23 (dd,  $J=8,7$ , 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (два синглета, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, перекрытие с сигналом t-Bu), 0,79 (d,  $J=7,2$ , 1H), 0,02/0,01/0,00 (три перекрывающихся синглета, 6H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$ : 328,16; найденное значение: 328,46. Структура 80b:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  = 7,24 м.д., 400 МГц), 6,00 (br d,  $J=6,8$ , 1H), 4,36 (dd,  $J=7,1$ , 3,1, 1H), 3,87 (dd,  $J=10,5$ , 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd,  $J=10,6$ , 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d,  $J=7,1$ , 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$ : 328,16; найденное значение: 328,53. Неочищенные продукты утилизировались без дальнейшей очистки.

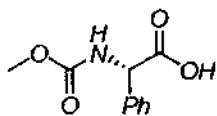
Структура 81



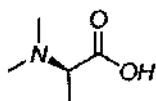
Получена согласно протоколу, описанному Фальбом и др. Syntetic Communications 1993, 23, 2839.

Структуры 82-85

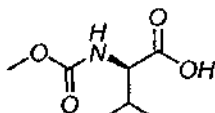
Структуры 82-85 были синтезированы из подходящих исходных материалов в соответствии с процедурой, описанной для Структуры 51 и Структуры 13. Спектральные профили образцов были сходны с профилями их энантиомеров (т.е. Структуры 4, Структуры 13, Структуры 51 и Структуры 52 соответственно).



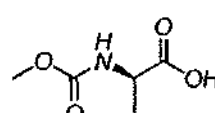
Структура-82



Структура-83

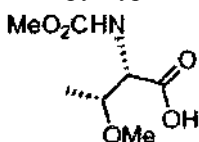


Структура-84



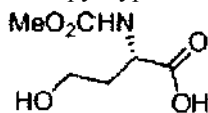
Структура-85

Структура 86



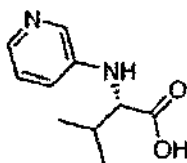
К смеси О-метил-L-треонина (3,0 г, 22,55 ммоль) и NaOH (0,902 г, 22,55 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) по капле добавлялся  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (1,74 мл, 22,55 ммоль) при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 12 ч и подкисляли до достижения уровня pH 1 путем добавления 1N HCl. Водная фаза экстрагировалась при помощи смеси этилацетата ( $2 \times 250$  мл) и 10% метанола в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл), а комбинированные органические фазы концентрировались в вакуумных условиях. В результате было получено бесцветное масло (4,18 г, 97%) с чистотой, достаточной для использования на дальнейших стадиях.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d,  $J=1,1$  Гц, 3H). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5$ : 191; найденное значение: 190 (M-H).

Структура 87



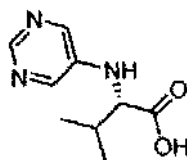
К смеси L-гомосерина (2,0 г, 9,79 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,08 г, 19,59 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) по капле добавлялся  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (0,76 мл, 9,79 ммоль) при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 48 ч и подкисляли до уровня pH 1 путем добавления 1N HCl. Водная фаза экстрагировалась при помощи этилацетата ( $2 \times 250$  мл), а комбинированные органические фазы концентрировались в вакуумных условиях. В результате было получено твердое бесцветное вещество (0,719 г, 28%) с чистотой, достаточной для использования на дальнейших стадиях.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 84,23 (dd,  $J=4,5$ , 9,1 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 1H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5$ : 191; найденное значение: 192 (M+H) $^+$ .

Структура 88



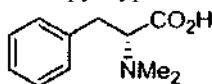
Смесь L-валина (1,0 г, 8,54 ммоль), 3-бромпиридина (1,8 мл, 18,7 ммоль),  $K_2CO_3$  (2,45 г, 17,7 ммоль) и CuI (169 мг, 0,887 ммоль) в ДМСО (10 мл) была нагрета до температуры 100°C и выдержана при этой температуре 12 ч. Полученная реакционная смесь была охлаждена до комнатной температуры, влита в  $H_2O$  (около 150 мл) и дважды промыта этилацетатом ( $\times 2$ ). Органические слои экстрагировали с небольшим количеством  $H_2O$ , а комбинированные водные фазы были подкислены до достижения уровня pH примерно 2 путем добавления 6N HCl. Далее объем сократили примерно на треть и добавили 20 г катионообменной смолы (Strata). Полученной суспензии позволили отстояться в течение 20 мин, после чего она была помещена на подушечку из катионообменной смолы (Strata) (примерно 25 г). Подушечка поочередно была промыта водой (200 мл), метанолом (200 мл) и  $NH_3$  (3M в MeOH,  $2 \times 200$  мл). Необходимые фракции концентрировались в вакуумных условиях, а осадок (около 1,1 г) был растворен в воде, заморожен и лиофилизирован. Соединение, указанное в заголовке, было получено в виде пены (1,02 г, 62%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,00 (s, br, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,01 (s, br, 1H), 6,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,75 (s, br, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04-2,06 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,91 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $C_{10}H_{14}N_2O_2$ : 194; найденное значение: 195 (M+H) $^+$ .

Структура 89



Смесь L-валина (1,0 г, 8,54 ммоль), 5-бромпиридина (4,03 г, 17,0 ммоль),  $K_2CO_3$  (2,40 г, 17,4 ммоль) и CuI (179 мг, 0,94 ммоль) в ДМСО (10 мл) была нагрета до температуры 100°C и выдержана 12 ч при этой температуре. Реакционная смесь была охлаждена до комнатной температуры, влита в воду (около 150 мл) и дважды промыта этилацетатом ( $\times 2$ ). Органические слои экстрагировали с небольшим количеством воды, а комбинированные водные фазы подкисляли до достижения уровня pH примерно 2 путем добавления 6N HCl. Далее объем был сокращен примерно на треть и было добавлено 20 г катионообменной смолы (Strata). Полученной суспензии позволили отстояться в течение 20 мин, после чего она была помещена на подушечку из катионообменной смолы (Strata) (примерно 25 г). Подушечка поочередно была промыта водой (200 мл), метанолом (200 мл) и  $NH_3$  (3M в MeOH,  $2 \times 200$  мл). Необходимые фракции концентрировали в вакуумных условиях. Остаток (около 1,1 г) был растворен в воде, заморожен и лиофилизирован. Соединение, указанное в заголовке, было получено в виде пены (1,02 г, 62%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) показало, что смесь содержит валин, и степень его чистоты невозможно оценить. Для проведения дальнейших реакций материал использовался при степени чистоты "как для основного вещества". ЖХМС: анал. вычисл. для  $C_9H_{14}N_2O_2$ : 194; найденное значение: 196 (M+H) $^+$ .

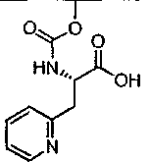
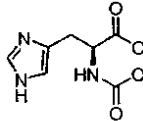
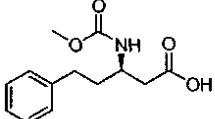
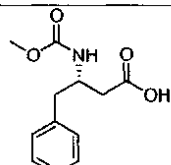
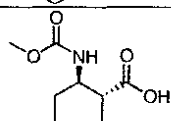
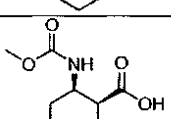
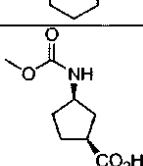
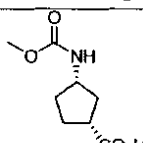
Структура 90



Получение осуществляли в соответствии с методом, описанным для Структуры 1. Неочищенный материал на последующих стадиях использовали со степенью чистоты "как для основного вещества". ЖХМС: анал. вычисл. для  $C_{11}H_{15}NO_2$ : 193, найденное: 192 (M-H) $^-$ .

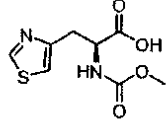
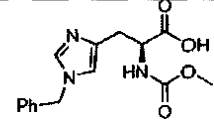
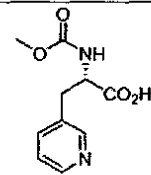
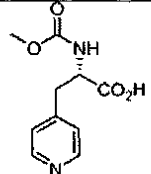
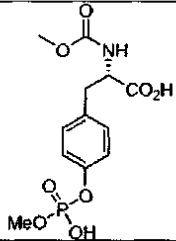
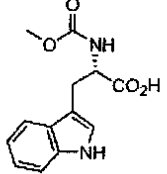
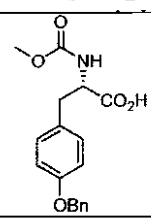
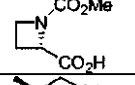
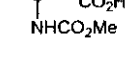
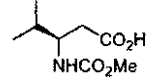
Все структуры, указанные ниже, были получены в соответствии с методикой, использовавшейся для получения Структуры 51, кроме отдельно указанных случаев.

Структура	Формула	ЖХМС
Структура-91		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{11}H_{13}NO_4$ - 223; найденное значение - 222 (M-H) $^-$ .
Структура-92		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{11}H_{13}NO_4$ - 223; найденное значение - 222 (M-H) $^-$ .

Структура-93		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{10}H_{12}N_2O_4$ - 224; найденное значение - 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-94		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_8H_{11}N_3PO_4$ - 213; найденное значение - 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-95		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{13}H_{17}NO_4$ - 251; найденное значение - 250 (M-H) <sup>-</sup> .
Структура-96		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{12}H_{15}NO_4$ - 237; найденное значение - 236 (M-H) <sup>-</sup> .
Структура-97		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_9H_{15}NO_4$ - 201; найденное значение - 200 (M-H) <sup>-</sup> .
Структура-98		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_9H_{15}NO_4$ - 201; найденное значение - 202 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-99		<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88-3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 -1,71(m, 2H).
Структура-99a		<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88-3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 -1,71(m, 2H).



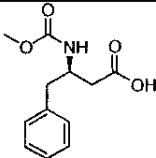
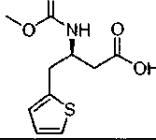
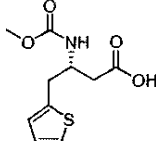
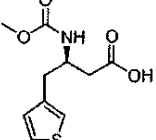
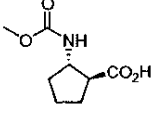
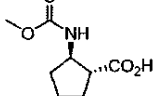
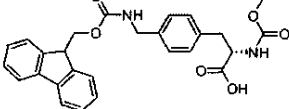
Структура-100		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{12}H_{14}NO_4F$ - 255; найденное значение - 256 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-101		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{11}H_{13}NO_4$ - 223; найденное значение - 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Структура-102		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{11}H_{13}NO_4$ - 223; найденное значение - 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Структура-103		ЖХМС: анал. вычисл. для $C_{10}H_{12}N_2O_4$ - 224; найденное значение - 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-104		<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 1H), 2,66 - 2,69 и 2,44 - 2,49 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,51 - 1,62 (m, 2H).
Структура-105		<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33- 3,35 (m, 1H, частично затенен растворителем), 2,37-2,41 и 2,16-2,23 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,17-1,29 (m, 2H).
Структура-106	<p>Получена из цис-4-аминоциклогексан карбоксильной кислоты и ацетальдегида; процедура получения аналогична описанной для синтеза Структуры-2. Неочищенная соль HCl была пропущена через МСХ (промывка MeOH/H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; элюирование 2 N</p>	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,16 (q, J = 7,3 Гц, 4H), 2,38-2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (app, ddd J = 3,5, 12,5, 15,9 Гц, 2H), 1,46 (app dt J = 4,0, 12,9 Гц, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Гц, 6H)

	NH <sub>3</sub> /MeOH). В результате было получено вещество в виде масла, которое было растворено в CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O и лиофилизировано для обретения твердой формы.	
Структура-107		ЖХМС: анал. вычисл. для C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S - 230; найденное значение : 231(M+H) <sup>+</sup> .
Структура-108		ЖХМС: анал. вычисл. для C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> - 303; найденное значение - 304 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-109		ЖХМС: анал. вычисл. для C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; найденное значение 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-110		ЖХМС: анал. вычисл. для C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; найденное значение 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-111		ЖХМС: анал. вычисл. для C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>8</sub> P: 333; найденное значение 334 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-112		ЖХМС: анал. вычисл. для C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 262; найденное значение 263 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-113		ЖХМС: анал. вычисл. для C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> : 329; найденное значение 330 (M+H) <sup>+</sup> .
Структура-114		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,82 – 4,84 (m, 1H), 4,00 – 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, br, 2H).
Структура-115		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,13 (s, br, 1H), 4,13 (s, br, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Гц, 3H).
Структура-116		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,10 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,74 – 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 – 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept, J = 7,0 Гц, 1H), 0,95 (d, J=7,0 Гц, 6H).

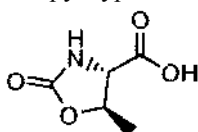
## Структуры 117-123

Для получения структур 117-123 были использованы трет-бутоксикарбонил аминокислоты, полу-

ченные из большого количества вещества, и снятие защиты осуществляли 25% ТФУК в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После завершения реакции, как показала ЖХМС (жидкостная хромато-масс-спектрометрия), растворители были удалены в вакуумных условиях и соответствующая соль ТФУК была карбамоилирована метил-хлорформиаом согласно процедуре, описанной для структуры 51.

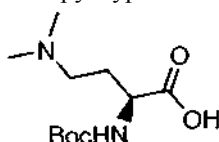
Структура	Формула	ЖХМС
Структура-117		ЖХМС: анал. вычисл. для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : 237; найденное значение 238 $(\text{M}+\text{H})^+$ .
Структура-118		ЖХМС: анал. вычисл. для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; найденное значение 244 $(\text{M}+\text{H})^+$ .
Структура-119		ЖХМС: анал. вычисл. для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; найденное значение 244 $(\text{M}+\text{H})^+$ .
Структура-120		ЖХМС: анал. вычисл. для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; найденное значение 244 $(\text{M}+\text{H})^+$ .
Структура-121		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4,06 – 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 и 2,66 (s, br, 1H), 1,86 – 2,10 (m, 3H), 1,64 – 1,76 (m, 2H), 1,44 – 1,53 (m, 1H).
Структура-122		Результат $^1\text{H}$ -ЯМР соответствует энантиомеру со Структурой-121.
Структура-123		ЖХМС: анал. вычисл. для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ : 474; найденное значение 475 $(\text{M}+\text{H})^+$ .

Структура 124



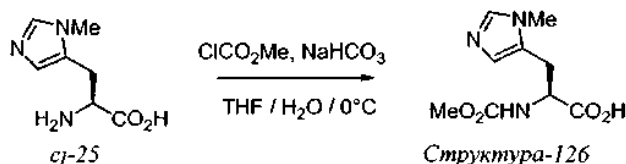
Хлористо-водородная соль L-треонин трет-бутилового эфира была карбамоилирована согласно процедуре, описанной для структуры 51. Сырая реакционная смесь была окислена 1N HCl до уровня pH ~1 и экстрагирована этилацетатом (2×50 мл). Комбинированные органические фазы были сконцентрированы в вакуумных условиях, в результате образовалось бесцветное масло, которое затвердело в состоянии покоя. Водный слой концентрировался в вакуумных условиях, после чего конечная смесь продукта и неорганических солей была измельчена в порошок EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (1:1:0,1), а затем органическая фаза была сконцентрирована в вакуумных условиях в бесцветное масло, которое, как показала ЖХМС, является требуемым продуктом. При комбинации этих двух веществ было получено 0,52 г твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,60 (m, 1H), 4,04 (d, J=5,0 Гц, 1H), 1,49 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4$ : 145; найденное значение: 146  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

Структура 125



К эмульсии, состоящей из  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20%, 100 мг), водного раствора формальдегида (массовая доля 37%, 4 мг), уксусной кислоты (0,5 мг) в метаноле (15 мг) была добавлена (S)-4-амино-2-трет-бутоксикарбониламино)бутановая кислота (1 г, 4,48 ммоль). Во время реакции несколько раз была проведена очистка водородом и постоянно подавался водород комнатной температуры из баллона. Реакционная смесь фильтровалась через слой диатомитовой земли (Celite®), а летучие компоненты были удалены в вакуумных условиях. Полученный сырой материал был использован как таковой в следующем этапе. ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : 246; найденное значение: 247 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

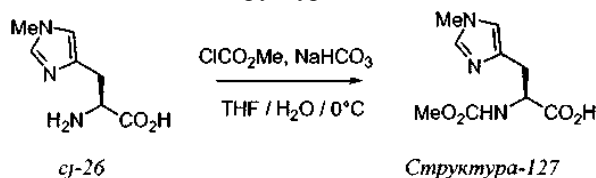
Структура 126



Этот процесс является модификацией процесса, использованного для получения структуры 51. К эмульсии 3-метил-L-гистидина (0,80 г, 4,70 ммоль), в тетрагидрофуране (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) при 0°C было добавлено  $\text{NaHCO}_3$  (0,88 г, 10,5 ммоль). Полученная смесь была обработана  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (0,40 мг, 5,20 ммоль) и эту смесь можно было помешать при 0°C. После двухчасового перемешивания ЖХМС не выявила исходных материалов. Уровень кислотности был повышен до pH 2 при помощи 6N HCl.

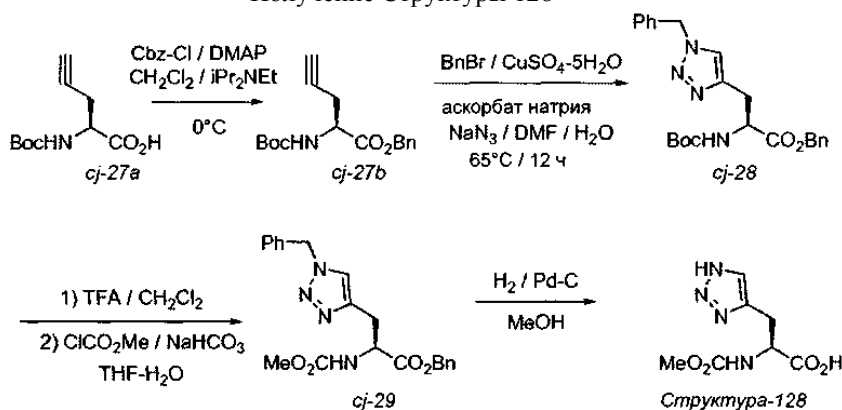
Растворители были удалены в вакуумных условиях, а остатки были суспендированы в 20 мл 20% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь была профилирована и сконцентрирована до образования светло-желтой пены (1,21 г). ЖХМС и  $^1\text{H}$ -ЯМР показали, что этот материал является смесью сложного метилового эфира и требуемого вещества в пропорции 9:1. Этот материал был поглощен тетрагидрофураном (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), охлажден до 0°C и к нему был добавлен LiOH. После часового перемешивания ЖХМС не выявила остатков эфира. Таким образом, смесь была подкислена 6N HCl, а растворители удалены в вакуумных условиях. ЖХМС и  $^1\text{H}$ -ЯМР подтвердили отсутствие эфира. Указанное в заголовке соединение было получено в результате загрязнения соли HCl неорганическими солями (1,91 мг >100%). Соединение было использовано впоследствии без дополнительного очищения.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd,  $J=5,0$ ; 9,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd,  $J=4,5$ ; 15,6 Гц, 1H, частично помутнен растворителем), 3,12 (dd,  $J=9,0$ ; 15,6 Гц, 1H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ : 227,09; найденное значение: 228,09 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Структура 127

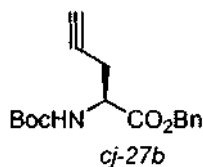


Структура 127 была получена по схеме, описанной для структуры 126, исходным веществом является (S)-2-амино-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пропановая кислота (1,11 г, 6,56 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (1,21 г, 14,4 ммоль) и  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (0,56 мл, 7,28 ммоль). Указанное в заголовке соединение было получено в результате контаминации соли HCl (1,79 мг >100%) с неорганическими солями. ЖХМС и  $^1\text{H}$ -ЯМР выявили наличие приблизительно 5% сложного метилового эфира. Сырая смесь была использована как таковая без дополнительного очищения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd,  $J=5,0$ , 8,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H); ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ : 227,09; найденное значение: 228 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Получение Структуры 128

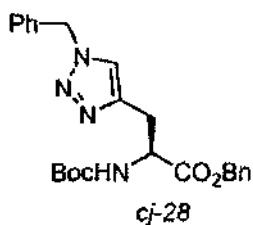


Этап 1. Получение (S)-бензил 2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-иноата (cj-27b).



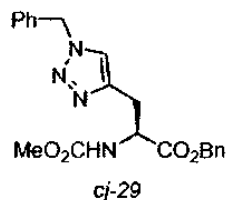
К раствору структуры 25a (1,01 г, 4,74 ммоль), диметиламинопиридина (58 мг, 0,475 ммоль) и  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1,7 мл, 9,8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  было добавлено  $\text{Cbz-Cl}$  (0,68 мл, 4,83 ммоль). Раствор помещивался в течение 4 ч при  $0^\circ\text{C}$ , промыт (1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , соевым раствором), высушен  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтрован и выпарен в вакуумных условиях. Остаток был очищен методом колоночной хроматографии для отгона лёгких фракций (тонкослойная хроматография (ТСХ) 6:1 гексаметафосфат натрия:этилацетат), при этом образовалось небольшое количество соединения (1,30 г, 91%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (s, 5H), 5,35 (d, br,  $J=8,1$  Гц, 1H), 5,23 (d,  $J=12,2$  Гц, 1H), 5,17 (d,  $J=12,2$  Гц, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,00 (t,  $J=2,5$  Гц, 1H), 1,44 (s, 9H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 303; найденное значение: 304 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Этап 2. Получение (S)-бензил-3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трет-бутоксикарбонил-амино)пропаноата (cj-28).



К смеси (S)-бензил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-иноата (0,50 г, 1,65 ммоль), аскорбата натрия (0,036 г, 0,18 ммоль),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,022 г, 0,09 ммоль) и  $\text{NaN}_3$  (0,13 г, 2,1 ммоль) в диметилформамиде- $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл, 4:1) при комнатной температуре был добавлен  $\text{BnBr}$  (0,24 мл, 2,02 ммоль), затем смесь была нагрета до  $65^\circ\text{C}$ . Через 5 ч ЖХМС выявила незначительную конверсию. Еще одна порция  $\text{NaN}_3$  (100 мг) была добавлена и смесь подогревалась в течение 12 ч. Смесь химических веществ вливалась в этилацетат и  $\text{H}_2\text{O}$  и была перемешана. Слои были разделены и водный слой был трижды отделен при помощи этилацетата, комбинированные органические фазы промыты ( $\text{H}_2\text{O} \times 3$ , соевым раствором), высушены ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), отфильтрованы и сконцентрированы. Остаток был сразу же очищен (biotage, 40+M 0-5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; ТСХ (тонкослойная хроматография) 3%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , в результате образовалось светло-желтое масло, которое затвердело в состоянии покоя (748,3 г, 104%). ЯМР по-прежнему подтвердил наличие требуемого продукта, но также выявил диметилформамид. Вещество было использовано как таковое без дополнительного очищения.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd,  $J=1,0, 5,3$  Гц, 1H), 3,06 (dd,  $J=5,3, 14,7$  Гц), 2,96 (dd,  $J=9,1, 14,7$  Гц, 1H), 1,31 (s, 9H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ : 436; найденное значение: 437 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

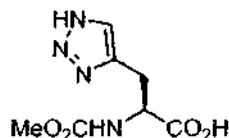
Этап 3. Получение (S)-бензил-3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксикарбониламино)пропаноат (cj-29).



Раствор (S)-бензил-3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата (0,52 г, 1,15 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  была добавлена ТФУК (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь была сконцентрирована в вакуумных условиях, в результате образовалось бесцветное масло, которое затвердело в состоянии покоя. Это вещество было расплавлено в тетрагидрофуране- $\text{H}_2\text{O}$  и охлаждено до  $0^\circ\text{C}$ . Было добавлено твердое  $\text{NaHCO}_3$  (0,25 г, 3,00 ммоль), затем  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (0,25 мл, 3,25 ммоль). После полуторачасового перемешивания смесь была подкислена до уровня pH ~2 при помощи 6N  $\text{HCl}$ , а затем влита в  $\text{H}_2\text{O}$ -этилацетат. Слои были разделены, и водная фаза была выделена дважды при помощи этилацетата. Комбинированные органические фазы были промыты ( $\text{H}_2\text{O}$ , соевым раствором), высушены ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), отфильтрованы и сконцентрированы в вакуумных условиях, в результате образовалось бесцветное масло (505,8 мг, 111%, ЯМР показал наличие неустановленных примесей), которое затвердело, находясь под давлением (standing on the pump). Вещество было использовано

как таковое без дополнительного очищения.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,70 (dd,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,27-7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (dd,  $J=12,7$  Гц, 1H), 5,06 (dd,  $J=12,7$  Гц, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd,  $J=5,6, 14,7$  Гц, 1H), 2,98 (dd,  $J=9,6, 14,7$  Гц, 1H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ : 394; найденное значение: 395 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

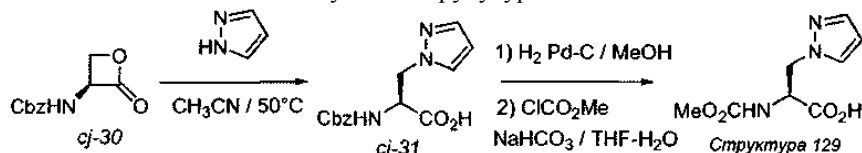
Этап 4. Получение (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропановой кислоты (Структура 128).



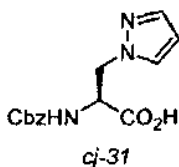
Структура 128

(S)-бензил-3-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метоксикарбониламино)пропаноат (502 мг, 1,11 ммоль) был гидрогенизирован с добавлением Pd-C (82 мг) в MeOH (5 мл) при атмосферном давлении в течение 12 ч. Смесь была профильтрована через слой диатомитовой земли (Celite®) и сконцентрирована в вакуумных условиях. (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропановая кислота была получена в виде резиновой смеси и была контаминирована 10% метиловым эфиром. Вещество было использовано как таковое без дополнительного очищения.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,78 (s, br, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd,  $J=9,9, 15,0$  Гц, 1H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ : 214; найденное значение: 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Получение структуры 129

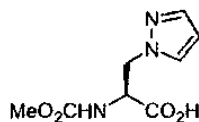


Этап 1. Получение (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (cj-31).



Суспензия (S)-бензил 2-оксооксетан-3-илкарбамата (0,67 г, 3,03 ммоль) и пиразола (0,22 г, 3,29 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 мл) подогревали 12 ч при 50°C. Затем смесь была охлаждена до комнатной температуры, частицы в суспензии были отфильтрованы и получена (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (330,1 мг). Фильтрат был сконцентрирован в вакуумных условиях, затем измельчен в порошок с добавлением небольшого количества  $\text{CH}_3\text{CN}$  (около 4 мл) для получения еще одной порции (43,5 мг). Общий выход составил 370,4 мг (44%). Точка плавления 165,5-168°C. Точка плавления, указанная в справочной литературе, 168,5-169,5°C. [Vederas at al. Американское химическое общество, 1985, 107, 7105].  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,48 (s,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,24-7,34 (m, 5H), 6,23 (m, 1H), 5,05 (d,  $J=12,7$  Гц, 1H), 5,03 (d,  $J=12,7$  Гц, 1H), 4,59-4,66 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ : 289; найденное значение: 290 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Этап 2. Получение (S)-2-(метоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (Структура 129).



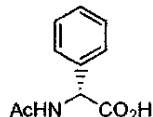
Структура-129

(S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (0,20 г, 0,70 ммоль) была гидрогенизирована с добавлением Pd-C (45 мг) в MeOH (5 мл) при атмосферном давлении в течение 2 ч. Полученное вещество оказалось не растворимым в MeOH, поэтому реакционную смесь растворили при помощи 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и нескольких капель 6N HCl. Однородный раствор был профильтрован через слой диатомитовой земли (Celite®), а MeOH удален в вакуумных условиях. Оставшийся раствор был заморожен и просушен при температуре ниже нуля градусов с образованием желтой пены (188,9 г).

Это вещество было суспендировано в тетрагидрофуране- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 10 мл), а затем охлаждено до

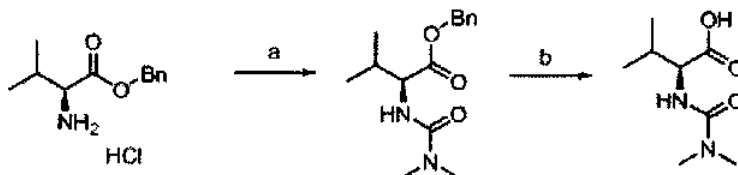
0°C. В холодную смесь был аккуратно добавлен  $\text{NaHCO}_3$  (146 г, 1,74 ммоль) (выделение  $\text{CO}_2$ ). Когда выделение газа прекратилось (около 15 мин)  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (0,06 мл, 0,78 ммоль) был добавлен капля за каплей. После двухчасового перемешивания смесь была окислена до уровня pH ~2 при помощи 6N HCl, а затем влита в этилацетат. Слои были разделены и водная фаза была выделена при помощи этилацетата (5 раз). Комбинированные органические фазы были промыты (солевым раствором), высушены ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), отфильтрованы и сконцентрированы, в результате образовалось бесцветное маслянистое вещество (117,8 мг, 79%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,04 (s, 1H), 7,63 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,19 (app t,  $J=2,0$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=3,0, 12,9$  Гц, 1H), 4,29-4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). ЖХМС: анал. вычисл. для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ : 213; найденное значение: 214 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Структура 130



Структура 130 была получена при ацилировании (R)-фенилглицина, имеющегося в продаже, аналогично процессу, приведенному в: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, 43(10), 2285.

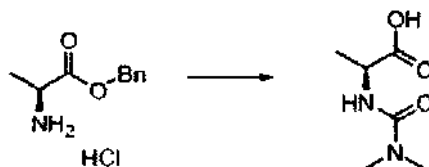
Структура 131



Этап а). Хлорид диметилкарбамоила (0,92 мл, 10 ммоль) был медленно добавлен в раствор (S)-бензил-2-амино-3-метилбутаноат гидрохлорида (2,44 г, 10 ммоль) и основания Хунига (3,67 мл, 21 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Затем полученную белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток был разделен при помощи этилацетата и воды. Органический слой был промыт солевым раствором, просушен ( $\text{MgSO}_4$ ), профильтрован, сконцентрирован при пониженном давлении. Оставшееся желтое масло было очищено хроматографией для отгона лёгких фракций с содержанием этилацетата и гексана (1:1). Собранные фракции были сконцентрированы в вакуумных условиях, в результате было получено 2,35 г (85%) чистого масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,84 (d,  $J=6,95$  Гц, 3H), 0,89 (d,  $J=6,59$  Гц, 3H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 5,01-5,09 (m,  $J=12,44$  Гц, 1H), 6,22 (d,  $J=8,05$  Гц, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H). CX (условие I), время реакции = 1,76 мин; МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ : 279,17; найденное значение: 279,03.

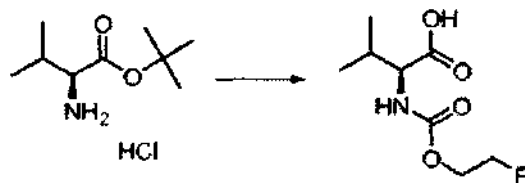
Этап b). В раствор MeOH (50 мл) и промежуточного продукта, полученного выше (2,35 г, 8,45 ммоль), было добавлено Pd/C (10%, 200 мг), и полученная черная суспензия была промыта  $\text{N}_2$  (трижды) и помещена под 1 атм  $\text{H}_2$ . Смесь помешивалась некоторое время при комнатной температуре и профильтрована через микроволокнистый фильтр, чтобы удалить катализатор. После этого полученный чистый раствор был сконцентрирован под пониженным давлением и было образовано 1,43 г (89%) структуры 131 в виде белой пены, которая была использована без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,87 (d,  $J=4,27$  Гц, 3H), 0,88 (d,  $J=,97$  Гц, 3H), 1,93-2,11 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 3,90 (dd,  $J=8,39, 6,87$  Гц, 1H), 5,93 (d,  $J=8,54$  Гц, 1H), 12,36 (s, 1H). CX (условие I), время реакции = 0,33 мин; МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ : 189,12; найденное значение: 189,04.

Структура 132



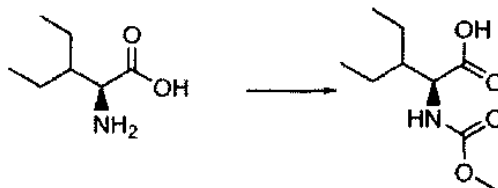
Структура 132, была получена из (S)-бензил-2-аминопропаноат гидрохлорида согласно методу, описанному для структуры 131.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,27 (d,  $J=7,32$  Гц, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (qt, 1H), 6,36 (d,  $J=7,32$  Гц, 1H), 12,27 (s, 1H). CX (условие I), время реакции = 0,15 мин; МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ : 161,09; найденное значение: 161,00.

Структура 133



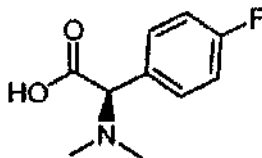
Структура 133 была получена из (S)-трет-бутил-2-амино-3-метилбутаноат гидрохлорида и 2-фторэтил хлорформиата согласно методу, описанному для структуры 47.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,87 (t,  $J=6,71$  Гц, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd,  $J=8,39, 5,95$  Гц, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 7,51 (d,  $J=8,54$  Гц, 1H), 12,54 (s, 1H).

Структура 134



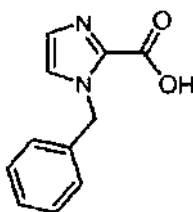
Структура 134 была получена из (S)-диэтилаланина и метилхлорформиата согласно методу, описанному для структуры 51.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,72-0,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 4H), 1,54-1,66 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 3H), 4,09 (dd,  $J=8,85, 5,19$  Гц, 1H), 7,24 (d,  $J=8,85$  Гц, 1H), 12,55 (s, 1H). СХ (условие 2), время реакции = 0,66 мин; ЖХМС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ : 204,12; найденное значение: 204,02.

Структура 135



Раствор D-2-амино-(4-фторфенил)уксусной кислоты (338 мг, 2,00 ммоль), 1N HCl в диэтиловом эфире (2,0 мл, 2,00 ммоль) и формалин (37%, 1 мл) в метиловом спирте (5 мл) был подвергнут гидрированию с применением 10% палладиевого катализатора на углеродном носителе (60 мг) в течение 16 ч при температуре 25°C. Затем смесь была профильтрована Celite, при этом образовалась соль HCl в соответствии с описанием для структуры 135 в виде белой пены (316 мг, 80%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,59 (dd,  $J=8,80, 5,10$  Гц, 2H), 7,29 (t,  $J=8,6$  Гц, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (v br s, 3H), 2,63 (v br s, 3H);  $R_t=0,19$  мин (условие - MC-W5); индекс однородности 95%; LRMS: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ : 198,09; найденное значение: 198,10.

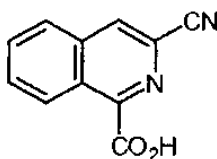
Структура 136



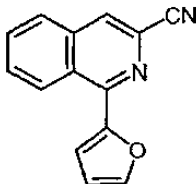
К охлажденной (-50°C) суспензии 1-бензил-1H-имидазола (1,58 г, 10,0 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (50 мл) под азотом был добавлен n-бутиллитий (2,5M в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль) капля за каплей. После двадцатиминутного помешивания при 50°C сухая угольная кислота (пропущенная через драйерит) была барботирована в реакционной смеси 10 мин, потом была подогрета до 25°C. Тяжелый осадок, который образовался при добавлении угольной кислоты в реакционную смесь, был профильтрован и получено гигроскопичное белое твердое вещество, которое поглотило воду (7 мл), уровень кислотности был повышен до pH 3, охлаждено и искусственно кристаллизовано путем высечения. При фильтрации этого осадка образовалось белое твердое вещество, которое растворилось в метиловом спирте, было обработано 1N HCl/диэтиловым эфиром (4 мл) и сконцентрировано в вакуумных условиях. При молекулярной сушке остатка из воды (5 мл) образовалась соль HCl в соответствии с описанием для структуры 136 в виде белого твердого вещества (817 мг, 40%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,71 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H);  $R_t=0,51$  мин (усл. - МД-W5); индекс однородности 95%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : 203,08; найденное значение: 203,11.



Структура 137

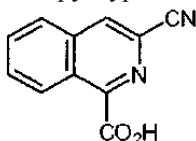


Структура 137, этап а)



Суспензия 1-хлоро-3-цианоизохинолина (188 мг, 1,00 ммоль; приготовлена согласно процедуре в WO 2003/099274) (188 мг, 1,00 ммоль), цезия фторид (303,8 мг, 2,00 ммоль), ди(три-трет-бутилфосфин)дихлорид палладия (10 мг, 0,02 ммоль) и 2-(трибутилстанил)фуран (378 мкл, 1,20 ммоль) в диоксановом ангидриде (10 мл) в атмосфере азота нагревалась до 80°C на протяжении 16 ч, перед этим охлаждалась до 25°C и подвергалась насыщению, обработке водным раствором фторида калия и интенсивному перемешиванию на протяжении 1 ч. Смесь распределялась между этилацетатом и водой и органическая фракция отделялась, промывалась соляным раствором, высушивалась над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, подвергалась фильтрации и концентрированию. Очищение от остатков силикатного геля (элюирование с помощью 0-30% этилацетата/гексана) до превращения Структуры 137, этап а) в белое твердое вещество, которое было использовано (230 мг, 105%). R<sub>t</sub> = 1,95 мин (усл. - МД-W2); индекс однородности 90%; ЛДМД: анализ. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: 221,07; найденное значение: 221,12.

Структура 137

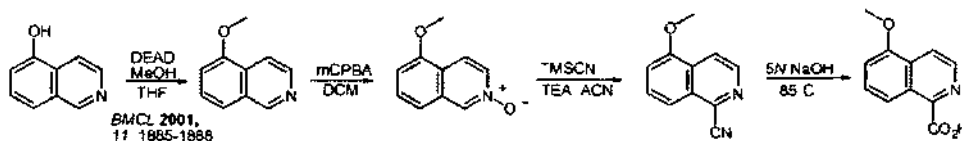


К суспензии Структура 137, этап а) (110 мг, 0,50 ммоль) и периодата натрия (438 мг, 2,05 ммоль) в тетрахлориде углерода (1 мл), ацетонитриле (1 мл) и воде (1,5 мл) добавлялся рутения трихлорид гидрат (2 мг, 0,011 ммоль). Смесь перемешивалась при 25°C на протяжении 2 ч, а потом секционировалась между дихлорметаном и водой. Водный слой отделялся, еще два раза экстрагировался с помощью дихлорметана и вытяжки, в сочетании с дихлорметаном высушивались над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровались и концентрировались. Растирание остатков с помощью гексана превращает Структуру 137 (55 мг, 55%) в твердое вещество серого цвета. R<sub>t</sub> = 1,10 мин (усл. - МД-W2); индекс однородности 90%; ЛДМД: анализ. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 200,08; найденное значение: 200,08.

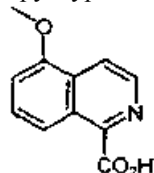
Структуры с 138 по 158

Стратегия синтеза.

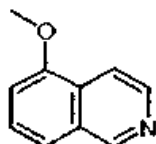
Способ А.



Структура-138



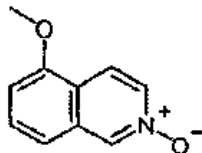
Структура 138, этап а)



После перемешивания к суспензии 5-гидроксиизохинолина (приготовленной согласно процедуре из

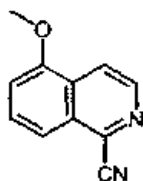
WO 2003/099274) (2,0 г, 13,8 ммоль) и трифенилфосфина (16,5 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) порциями добавлялся сухой метанол (0,8 мл) и диэтилазодикарбоксилат (3,0 мл, 16,5 ммоль). Смесь перемешивалась при комнатной температуре на протяжении 20 ч, перед этим она разбавлялась этилацетатом и промывалась соляным раствором, высушивалась над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровалась и концентрировалась. Остатки предварительно были абсорбированы в силикагеле и очищались (элюированием с помощью 40% этилацетата/гексана) до превращения Структуры 138, этап а) в светло-желтое твердое вещество (1,00 г, 45%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).  $R_t = 0,66$  мин (усл. D2); индекс однородности 95%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$ : 160,08; найденное значение: 160,10.

Структура 138, этап b)



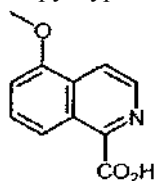
После перемешивания к раствору Структуры 138, этап а) (2,34 г, 14,7 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре добавлялась метахлорпарабензойная кислота (77%, 3,42 г, 19,8 ммоль) одной порцией. После перемешивания на протяжении 20 ч добавлялся порошкообразный карбонат калия (2,0 г) и смесь перемешивалась на протяжении 1 ч при комнатной температуре перед фильтрацией и концентрированием с целью превращения Структуры 138, этап b) в бледно-желтое твердое вещество, достаточно очищенное для дальнейших процедур (2,15 г, 83,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,73 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,11 (dd,  $J=7,3$ , 1,7 Гц, 1H), 8,04 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,52 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,91 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,00 (s, 3H);  $R_t = 0,92$  мин (усл. - D1); индекс однородности 90%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ : 176,07; найденное значение: 176,0.

Структура 138, этап c)



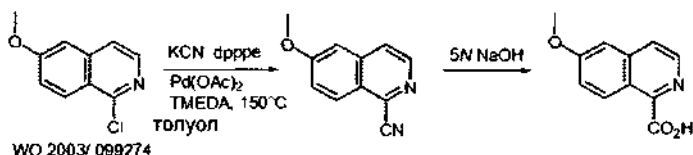
После перемешивания раствора Структуры 138, этап b) (0,70 г, 4,00 ммоль) и триэтиламина (1,1 мл, 8,00 ммоль) в сухом ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота к нему добавлялся триметилсилилцианид (1,60 мл, 12,00 ммоль). Смесь нагревалась при 75°C на протяжении 20 ч, перед этим охлаждалась до комнатной температуры, разбавлялась этилацетатом и промывалась насыщенным раствором натрия бикарбоната и соляным раствором перед высушиванием над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрацией с помощью растворителя. Остатки хроматографически отражались в силикагеле (элюирование с помощью 5% этилацетата/гексана) до 25% этилацетата/гексана до превращения Структуры 138, этап c) (498,7 мг) в белое кристаллическое вещество вместе с 223 мг Структуры 138, этап c) дополнительно восстановленными с фильтра.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  8,63 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,26 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,69 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,04 (s, 3H);  $R_t = 1,75$  мин (усл. - D1); индекс однородности 90%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ : 185,07; найденное значение: 185,10.

Структура 138

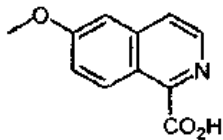


Структура 138, этап c) (0,45 г, 2,44 ммоль) обрабатывалась 5Н раствором натрия гидроксида (10 мл) и полученная суспензия нагревалась при 85°C на протяжении 4 ч, охлаждалась до 25°C, разбавлялась дихлорметаном и окислялась с помощью 1Н соляной кислоты. Органическая фракция отделялась, промывалась соляным раствором, высушивалась над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировалась до 1/4 объема и фильтровалась до превращения Структуры 138 в желтое твердое вещество (0,44 г, 88,9%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  13,6 (ro s, 1H), 8,56 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,16 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,30 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H);  $R_t = 0,70$  мин (усл. - D1); индекс однородности 95%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ : 204,07; найденное значение: 204,05.

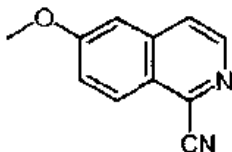
Стратегия синтеза. Способ В (взято из тетраэдровых записей, 2001, 42, 6707).



Структура 139

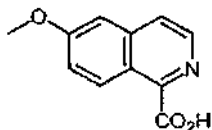


Структура 139, этап а)



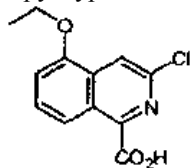
В закрывающемся флаконе с толстыми стенками, куда помещалась дегазированная аргонем суспензия 1-хлор-6-метоксиизохинолина (1,2 г, 6,2 ммоль; приготовленная согласно процедуре из WO 2003/099274), цианистого калия (0,40 г, 6,2 ммоль), 1,5-ди(дифенилфосфино)пентана 0,27 г, 0,62 ммоль) и палладия(II) ацетата (70 мг, 0,31 ммоль) в безводном толуоле (6 мл), к ней добавлялся N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (0,29 мл, 2,48 ммоль). Флакон закупоривался, нагревался при 150°C на протяжении 22 ч и потом охлаждался до 25°C. Реакционная смесь разбавлялась этилацетатом, промывалась водой и соляным раствором, высушивалась над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровалась и концентрировалась. Остатки очищались элюированием в силикагеле с помощью 5% этилацетата/гексана до 25% этилацетата/гексана до превращения Структуры 139, этап а) в белое твердое вещество (669,7 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 8,54 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H); R<sub>t</sub> = 1,66 мин (усл. - D1); индекс однородности 90%; ЛДМД: анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O: 185,07; найденное значение: 185,20.

Структура 139

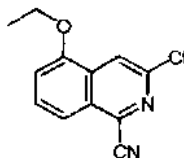


Структура 139 была получена с помощью основного гидролиза Структуры 139, этап а) с помощью 5N NaOH согласно процедуре, описанной для Структуры 138. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,63 (v pr s, 1H), 8,60 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,45 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=9,3, 2,5 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H); R<sub>t</sub> = 0,64 мин (усл. - D1); индекс однородности 90%; ЛДМД: анал. вычисл. для [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>: 204,07; найденное значение: 204,05.

Структура 140



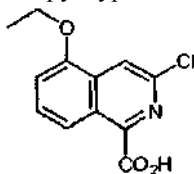
Структура 140, этап а)



К интенсивно перемешиваемой смеси 1,3-дихлор-5-этоксиизохинолина (482 мг, 2,00 ммоль); приготовленной согласно процедуре из WO 2005/051410, ацетата палладия(II) (9 мг, 0,04 ммоль), натрия карбоната (223 мг, 2,10 ммоль) и 1,5-ди(дифенилфосфино)пентана (35 мг, 0,08 ммоль) в сухом диметилацетамиде (2 мл) при 25°C в атмосфере азота добавляли N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (60 мл, 0,40 ммоль). Через 10 мин смесь нагревалась до 150°C, а потом добавлялся стандартный раствор циангидрина ацетона (приготовленный из 457 мл циангидрина ацетона в 4,34 мл ДМА) порциями по 1 мл на протяже-

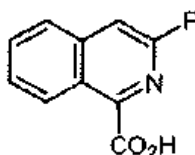
нии 18 ч с помощью шприцевого насоса. Потом данная смесь распределялась между этилацетатом и водой и ее органический слой отделялся, промывался соляным раствором, высушивался над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровался и концентрировался. Остатки очищались элюированием в силикагеле с помощью 10% этилацетата/гексана до 40% этилацетата/гексана до превращения Структуры 140, этап а) в твердое вещество желтого цвета (160 мг, 34%).  $R_t = 2,46$  мин (усл. - МД-W2); индекс однородности 90%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ : 233,05; найденное значение: 233,08.

Структура 140

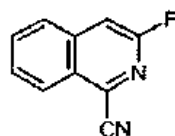


Структура 140 была получена с помощью кислотного гидролиза Структуры 140, этап а) с использованием 12Н НСl, как указано в процедуре получения Структуры 141, описанной ниже.  $R_t = 2,24$  мин (усл. - МД-W2); индекс однородности 90%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3$ : 252,04; найденное значение: 252,02.

Структура 141

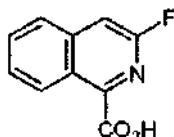


Структура 141, этап а)



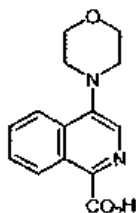
Структура 141, этап а) была получена из 1-бром-3-фторизохинолина (полученного из 3-амино-1-бромизохинолина путем использования процедуры, изложенной в журнале Мед. Химия, 1970, 13, 613), как описано в процедуре получения Структуры 140, этап а) (см. выше).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,83 (t,  $J=7,63$  Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H);  $R_t = 1,60$  мин (усл. - D1); индекс однородности 90%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_2$ : 173,05; найденное значение: 172,99.

Структура 141

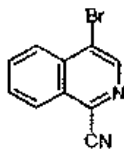


Структура 141, этап а) (83 мг, 0,48 ммоль) обрабатывалась 12Н НСl (3 мл), затем полученная жидкость нагревалась при 80°C на протяжении 16 ч перед охлаждением до комнатной температуры и разведением водой (3 мл). Смесь перемешивалась на протяжении 10 мин, а потом фильтровалась до превращения Структуры 141 в почти белое твердое вещество (44,1 мг, 47,8%). Фильтрат разбавлялся дихлорметаном и промывался соляным раствором, высушивался над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировался до получения дополнительного количества Структуры 141, которое было достаточно очищено для дальнейшего непосредственного использования (29,30 мг, 31,8%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta$  14,0 (pr s, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H);  $R_t = 1,33$  мин (усл. - D1); индекс однородности 90%; ЛДМД: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNO}_2$ : 192,05; найденное значение: 191,97.

Структура 142

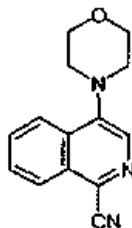


Структура 142, этап а)



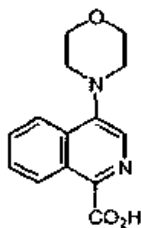
Структура 142, этап а) получается из 4-бромизохинолин N-оксида, как описано в двухстадийном процессе для получения Структуры 138, этапы б) и с).  $R_t = 1,45$  мин (условия хроматографирования - MS-W1); 90% индекс гомогенности; жидкостная хромато-масс-спектрометрия (LCMS/ЖХМС): Анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_{10}H_6BrN_2$ : 232,97; найденное значение: 233,00.

Структура 142, этап б)



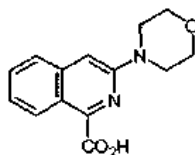
К дегазированной в атмосфере аргона суспензии Структуры 142, этап а) (116 мг, 0,50 мкмоль), трехосновному фосфорнокислому калию (170 мг, 0,80 мкмоль), ацетату палладия(II) (3,4 мг, 0,015 мкмоль) и 2-(дициклогексилфосфино)бифенилу (11 мг, 0,03 мкмоль) в безводном толуоле (1 мл) добавлялся морфолин (61 мкл, 0,70 мкмоль). Смесь нагревалась при 100°C в течение 16 ч, охлаждалась до 25°C и фильтровалась через диатомовую землю (Celite®). Очистка осадка, собранного с силикагелевого накопителя и элюируемого из абсорбента посредством 10-70% этилацетата/гексана, позволяла получить Структуру 142, этап б) (38 мг, 32%) в форме непосредственно переносимой твердой фазы желтого цвета.  $R_t = 1,26$  мин (условия хроматографирования - MS-W1); 90% индекс гомогенности; ЖХМС: Анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{14}N_3O$ : 240,11; найденное значение: 240,13.

Структура 142

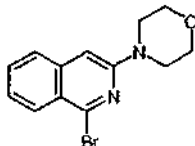


Структура 142 получается из Структуры 142, этап б) с помощью добавления 5N гидроксида натрия, как указано для процесса получения Структуры 138.  $R_t = 0,72$  мин (условия хроматографирования - MS-W1); 90% индекс гомогенности; ЖХМС: анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{15}N_2O_3$ : 259,11; найденное значение: 259,08.

Структура 143



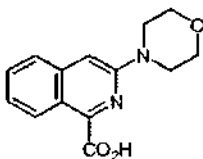
Структура 143, этап а)



К перемешанному раствору 3-амино-1-бромизохинолина (444 мг, 2,00 мкмоль) в безводном диметилформамиде (10 мл) одной порцией добавлялся гидрид натрия (60%, непромытый, 96 мг, 2,4 мкмоль). Смесь перемешивалась при 25°C в течение 5 мин, прежде чем добавлялся 2-бромэтиловый эфир (90%, 250 мкл, 2,00 мкмоль). Смесь перемешивалась далее при 25°C в течение 5 ч и при 75°C в течение 72 ч, прежде чем охлаждалась до 25°C, а реакция останавливалась посредством добавления насыщенного раствора хлорида аммония и разбавления этилацетатом. Далее отделялся органический слой, промывался водой, а раствор, осушенный посредством  $Na_2SO_4$ , фильтровался и выпаривался. Очистка осадка на си-

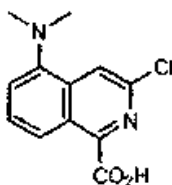
ликагелевом накопителе, элюируемым из абсорбента посредством от 0 до 70% этилацетат/гексана, позволяла получить Структуру 143, этап а) в форме твердой фазы желтого цвета (180 мг, 31%).  $R_t = 1,75$  мин (условия хроматографирования - MS-W1); 90% индекс гомогенности; ЖХМС: анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{14}BrN_2O$ : 293,03; найденное значение: 293,04.

Структура 143



К холодному раствору ( $-60^\circ\text{C}$ ) Структуры 143, этап а) (154 мг, 0,527 мкмоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) добавлялся раствор *n*-бутиллития в гексане (2,5М, 0,25 мл, 0,633 мкмоль). Спустя 10 мин за 10 мин до остановки реакции посредством добавления 1N HCl в реакционную смесь барботировался сухой лёд (диоксид углерода), и смесь нагревалась до  $25^\circ\text{C}$ . Далее смесь экстрагировалась посредством дихлорметана ( $3 \times 30$  мл) и образованные органические экстракты выпаривались (сушились) в вакуумных условиях. Очистка осадка, полученного методом ВЭЖХ на колонке с обращенной фазой (MeOH/вода/трифторуксусная кислота), позволяла получить Структуру 143 (16 мг, 12%).  $R_t = 1,10$  мин (условия хроматографирования - MS-W1); 90% индекс гомогенности; ЖХМС: анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{15}N_2O_3$ : 259,11; найденное значение: 259,08.

Структура 144

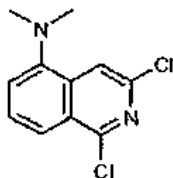


Структура 144, этап а)



1,3-Дихлоризохинолин (2,75 г, 13,89 мкмоль) добавлялся маленькими порциями в холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор дымящейся азотной кислоты (10 мл) и концентрированной серной кислоты (10 мл). Смесь перемешивалась при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч до постепенного повышения температуры смеси до  $25^\circ\text{C}$ , при которой она перемешивалась далее в течение 16 ч. Затем смесь переливалась в лабораторный стакан, содержащий колотый лед и воду, а получившаяся суспензия перемешивалась в течение 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  до момента ее фильтрования для получения Структуры 144, этап а) (2,73 г, 81%) в форме твердой фазы желтого цвета, которое могло использоваться непосредственно.  $R_t = 2,01$  мин (условия хроматографирования - D1); 95% индекс гомогенности; ЖХМС: анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_9H_5Cl_2N_2O_2$ : 242,97; найденное значение: 242,92.

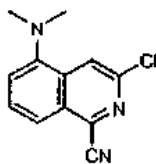
Структура 144, этап b)



Структура 144, этап а) (0,30 г, 1,23 мкмоль), поглощалась метанолом (60 мл) и обрабатывалась двуокисью платины (30 мг), получившаяся суспензия подвергалась гидрированию в аппарате Парра при давлении 7 фунтов на кв.дюйм  $H_2$  в течение 1,5 ч. Далее в суспензию добавлялись формалин (5 мл) и дополнительное количество двуокиси платины (30 мг) и суспензия повторно подвергалась гидрированию в аппарате Парра при давлении 45 фунтов на кв.дюйм  $H_2$  в течение 13 ч. Далее через вакуум-фильтр суспензия фильтровалась через диатомовую землю (Celite®) и выпаривалась до  $1/4$  объема. Фильтрация через вакуум-фильтр выделившейся фазы позволяла получить указанное в заголовке соединение в форме твердой фазы желтого цвета, которое подвергалось флэш-хроматографии посредством элюирования из силикагелевого сорбента с помощью от 5 до 25% этилацетата в гексане для получения Структуры 144, этап b) (231 мг, 78%) в форме твердой фазы бледно-желтого цвета.  $R_t = 2,36$  мин (условия хроматографирования -

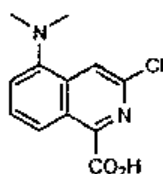
D1); 95% индекс гомогенности;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,88 (s, 6H); ЖХМС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2$ : 241,03; найденное значение: 241,02, МСВР (масс-спектрометрия высокого разрешения): Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2$ : 241,0299; найденное значение: 241,0296.

Структура 144, этап с)



Структура 144, этап с) получается из Структуры 144, этап b) в соответствии с процессом, описанным для получения Структуры 139, этап а).  $R_t = 2,19$  мин (условия хроматографирования - D1); 95% индекс гомогенности; ЖХМС: Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ : 232,06; найденное значение: 232,03. МСВР: Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ : 232,0642; найденное значение: 232,0631.

Структура 144




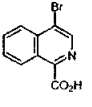


Структура 144 получается в соответствии с процессом, описанным для получения Структуры 141.  $R_t = 2,36$  мин (условия хроматографирования - D1); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : 238,01; найденное значение: 238,09.










Структуры с 145 по 162

Структуры с 145 по 162 получали из подходящих 1-хлоризохинолинов в соответствии с процессом, описанным для получения Структуры 138 (методика А) или Структуры 139 (методика В), если не указано иначе в соответствии с нижеприведенной информацией.

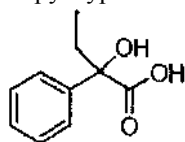
№ Структуры	Структура	Методика	Гидролиз	$R_t$ (Условия - ЖХ); % индекса гомогенности; данные МС
Структура-145	 Получена из коммерчески доступного 1,3-дихлоризохинолина	В	12N HCl	1,14 мин. (Условия хроматографирования-MS-WI); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClNO}_2$ : 208,02; найденное значение: 208,00.
Структура-146	 Получена из коммерчески доступного 3-гидроксиизохинолина	А	5N NaOH	1,40 мин. (Условия хроматографирования-DI); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ : 204,07; найденное значение: 204,06.
Структура-147	 Получена из коммерчески доступного 1-хлор-4-гидроксиизохинолина	В	5N NaOH	0,87 мин. (Условия хроматографирования-DI); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ : 204,07; найденное значение: 204,05.
Структура-148	 Получена из коммерчески доступного 7-гидроксиизохинолина	А	5N NaOH	0,70 мин. (Условия хроматографирования-DI); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ : 204,07; найденное значение: 204,05.
Структура-149	 Получена из коммерчески доступного 7-гидроксиизохинолина	А	5N NaOH	0,70 мин. (Условия хроматографирования-DI); 95%; ЖХМС: Анал.

	Получена из коммерчески доступного 5-гидроксиизохинолина			вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$ : 204,07; найденное значение: 204,05.
Структура-150	 <p>Получена из 8-метокси-1-хлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2003/ 099274</p>	A	12N HCl	0,26 мин. (Условия хроматографирования-DI); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$ : 204,07; найденное значение: 204,04.
Структура-151	 <p>Получена из 5-метокси-1,3-дихлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2005/051410.</p>	B	12N HCl	1,78 мин. (Условия хроматографирования-DI); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$ : 238,03; найденное значение: 238,09.
Структура-152	 <p>Получена из коммерчески доступного 6-метокси-1,3-дихлоризохинолина</p>	B	12N HCl	1,65 мин. (Условия хроматографирования-DI); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$ : 238,00; найденное значение: 238,09.
Структура-153	 <p>Получена из 4-бромизохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2003/062241</p>	A	6N HCl	1,18 мин. (Условия хроматографирования-MS-WI); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{10}H_7BrNO_2$ : 251,97; найденное значение: 251,95.



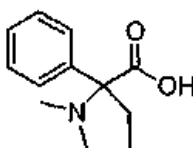
Структура-154	 Получена из 7-фтор-1-хлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2003/ 099274	В	5N NaOH	0,28 мин. (Условия хроматографирования-MS-WI); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$ : 192,05; найденное значение: 192,03.
Структура-155	 Получена из 1,7-дихлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2003/ 099274	В	5N NaOH	0,59 мин. (Условия хроматографирования-MS-WI); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$ : 208,02; найденное значение: 208,00.
Структура-156	 Получена из 1,6-дихлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2003/ 099274	В	5N NaOH	0,60 мин. (Условия хроматографирования-MS-WI); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$ : 208,02; найденное значение: 208,03.
Структура-157	 Получена из 1,4-дихлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2003/ 062241	В	12N HCl	1,49 мин. (Условия хроматографирования-DI); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO$ : 208,02; найденное значение: 208,00.
Структура-158	 Получена из 1,5-дихлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в	В	5N NaOH	0,69 мин. (Условия хроматографирования-MS-WI); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$ : 208,02; найденное значение: 208,01.
WO 2003/099274				
Структура-159	 Получена из 5-фтор-1-хлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2003/099274	В	5N NaOH	0,41 мин. (Условия хроматографирования-MS-WI); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$ : 192,05; найденное значение: 192,03.
Структура-160	 Получена из 6-фтор-1-хлоризохинолина, который синтезируется в соответствии с процессом, указанным в WO 2003/099274	В	5N NaOH	0,30 мин. (Условия хроматографирования-MS-WI); 90%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$ : 192,05; найденное значение: 192,03.
Структура-161	 Получена из 4-бромизохинолин-2-карбоновой кислоты и диметиламин (DMCO, 100°C)	-	-	0,70 мин. (Условия хроматографирования DI); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{12}H_{13}N_2O_2$ : 217,10; найденное значение: 217,06.
Структура-162	 Получена из m-анизидина в соответствии с процессом, описанным в журналах J. Hetero. Chem. 1993, 17 и Heterocycles, 2003, 60, 953.	-	-	0,65 мин. (Условия хроматографирования-M3); 95%; ЖХМС: Анал. вычисл. для $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$ : 204,07; найденное значение: 203,94.

Структура 163



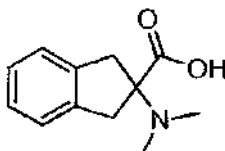
К раствору 2-кетобутановой кислоты (1,0 г, 9,8 мкмоль) в диэтилэфире (25 мл) по каплям добавлялся фенилмагниевый бромид (22 мл, 1М в тетрагидрофуране). На протяжении всего времени реакции в течение 17,5 ч в азотной атмосфере при температуре -25°C осуществлялось перемешивание смеси. Реакция окислялась добавлением кислоты 1N HCl, а продукт извлекался посредством использования этилацетата (3×100 мл). Образованный органический слой промывался водой, далее раствором и осушался посредством  $MgSO_4$ . После выпаривания в вакуумных условиях получали твердую фазу белого цвета. Твердая фаза подвергалась повторной кристаллизации из гексана/этилацетата для получения Структуры 163 в форме игольчатых кристаллов белого цвета (883,5 мг).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц): 12,71 (br s, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (br s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (app t, J=7,4 Гц, 3H).

Структура 164



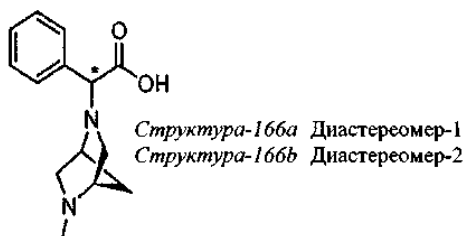
Смесь 2-амино-2-фенилбутановой кислоты (1,5 г, 8,4 ммоль), формальдегида (14 мл, 37% в воде), 1N HCl (10 мл) и 10% Pd/C (0,5 мг) в MeOH (40 мл) помещали под давлением  $H_2$  50 пси в сосуд Парра на 42 ч. Реакцию фильтровали через Celite и концентрировали в вакууме, осадок растворяли в MeOH (36 мл) и продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeOH/ $H_2O$ /ТФУ), в результате чего получили ТФУ (трифторацетат) соль Структуры 164 в виде белого твердого вещества (1,7 г).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц) 7,54-7,47 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 0,95 (псевдо t, J=7,3 Гц, 3H).

Структура 165



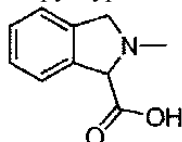
К смеси 2-амино-2-индан карбоновой кислоты (258,6 мг, 1,46 ммоль) и муравьиной кислоты (0,6 мл, 15,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (7 мл) добавляли формальдегид (0,6 мл, 37% в воде). Смесь перемешивали в течение 15 мин при ~25°C, затем нагревали при 70°C на протяжении 8 ч. Летучие компоненты удаляли в вакууме, осадок растворяли в DMF (14 мл) и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeOH/ $H_2O$ /ТФУ), в результате чего получили ТФУ (трифторацетат) соль Структуры 165 в виде вязкого масла (120,2 мг).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц) 7,29-7,21 (m, 4H), 3,61 (д, J=17,4 Гц, 2H), 3,50 (д, J=17,4 Гц, 2H), 2,75 (s, 6H). ЖХ/МС: Анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{16}NO_2$  206,12; найденное значение: 206,07.

Структуры 166a и 166b



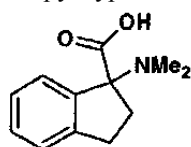
Структуры 166a и 166b получали из (1S,4S)-(+)-2-метил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан (2HBr) согласно методу, описывающему синтез Структуры 7a и Структуры 7b, за исключением того, что промежуточный бензиловый эфир отделили на полупрепаративной колонке Chiralcel OJ, 20×250 мм, 10 мкм элюировали смесью гептан/этанол в соотношении 85:15 при скорости элюирования 10 мл/мин в течение 25 мин. Структура 166b:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц): 7,45 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (псевдо br s, 1H), 3,16 (псевдо br s, 1H), 2,83 (д, J=10,1 Гц, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,63 (д, J=9,8 Гц, 1H). ЖХ/МС: Анал. вычисл. для  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{19}N_2O_2$ : 247,14; Найденное значение 247,11.

Структура 167



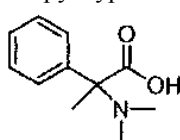
Раствор рацемической Вос-1,3-дигидро-2Н-изоиндол карбоновой кислоты (1,0 г, 3,8 ммоль) в 20% ТФУ/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемешивали при  $\sim 25^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Все летучие компоненты удаляли в вакууме. Смесь полученного продукта, формальдегида (15 мл, 37% в воде), 1N HCl (10 мл) и 10% Pd/C (10 мг) в MeOH помещали (под давлением 40 пси)  $\text{H}_2$  в сосуд Парра на 23 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали в вакууме, в результате чего получили Структуру 167 в виде желтой пены (873,5 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 500 МГц) 7,59-7,38 (м, 4H), 5,59 (с, 1H), 4,84 (д,  $J=14$  Гц, 1H), 4,50 (д,  $J=14,1$  Гц, 1H), 3,07 (с, 3H). ЖХ/МС: Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ : 178,09; Найденное значение 178,65.

Структура 168



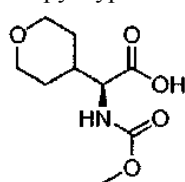
Рацемическую Структуру 168 получали из рацемической Вос-аминоиндан-1-карбоновой кислоты согласно способу, описывающему получение Структуры 167. Полученное вещество использовали соответственно.

Структура 169



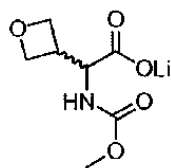
Смесь гидрохлорида 2-амино-2-фенилпропионовой кислоты (5,0 г, 2,5 ммоль), формальдегида (15 мл, 37% в воде), 1N HCl (15 мл) и 10% Pd/C (1,32 г) в MeOH (60 мл) помещали в сосуд Парра и встряхивали под давлением водорода (55 пси) в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали в вакууме. Осадок растворяли в MeOH и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeOH/вода/ТФУ), в результате чего получили ТФУ соль Структуры 169 в виде вязкого полутвердого вещества (2,1 г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  = 7,26 м.д., 500 МГц) 7,58-7,52 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 3H), 2,86 (br s, 3H), 2,47 (br s, 3H), 1,93 (с, 3H). ЖХ/МС: Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ : 194,12; Найденное значение: 194,12.

Структура 170



К (S)-2-амино-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)уксусной кислоте (505 мг; 3,18 ммоль; компании As-tatech) в воде (15 мл) добавляли натрий карбонат (673 мг; 6,35 ммоль), полученную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , затем в течение 5 мин по капле добавляли метиловый эфир хлороугольной кислоты (0,26 мл; 3,33 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении 18 ч, пока ванна не нагрелась до комнатной температуры. Далее реакционную смесь распределяли между 1N HCl и этилацетатом. Органический слой убирали и в дальнейшем водный слой экстрагировали 2 дополнительными порциями этилацетата. Собранные органические слои промывали соляным раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме до получения Структуры 170 в виде бесцветного осадка.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 12,65 (1H, br s), 7,44 (1H, д,  $J=8,24$  Гц), 3,77-3,95 (3H, м), 3,54 (3H, s), 3,11-3,26 (2H, м), 1,82-1,95 (1H, м), 1,41-1,55 (2H, м), 1,21-1,39 (2H, м); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_5$ : 218,1; Найденное значение: 218,1.

Структура 171



Раствор метил 2-(бензилоксикарбониламино)-2-(оксетан-3-илидин)ацетат (200 мг; 0,721 ммоль; П Фармасо (2001), 56, 609-613) в этилацетате (7 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,00 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 мин. Диметилдикарбонат (0,116 мл, 1,082 ммоль) и Pd/C (20 мг, 0,019 ммоль) затем добавили, реакционную смесь подключили к водородному баллону и ночь перемешивали при комнатной температуре, за это время TLC (ТСХ - тонкослойная хроматография) (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : визуализировалось пятно от 1 г  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 6 г аммония молибдата, 6 мл серной кислоты и 100 мл воды) показала полную конверсию. Реакцию фильтровали через Celite и концентрировали. Осадок очищали при помощи Biotage® (загрузить дихлорметан 25 Самплет (концентрирующий патрон), элюировать 25S с дихлорметаном в пределах 3CV, затем от 0 до 5% MeOH/дихлорметан более 250 мл, далее удерживать 5% MeOH/дихлорметан для 250 мл; 9 мл фракций). Собирали фракции, содержащие желаемый продукт, и концентрировали до 120 мг (81%) метил 2-(метоксикарбониламино)-2-(окситан-3-ил)ацетата в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.д. 3,29-3,40 (м,  $J=6,71$  Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,55 (m,  $J=6,41$  Гц, 1H), 4,58-4,68 (м, 2H), 4,67-4,78 (м, 2H), 5,31(br s, 1H), ЖХ/МС: Анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_5$ : 204,2; Найденное значение: 204,0.

К метил 2-(метоксикарбониламино)-2-(окситан-3-ил)ацетату (50 мг, 0,246 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли литий гидроксид моногидрат (10,33 мг, 0,246 ммоль). Полученный раствор ночь перемешивали при комнатной температуре. ТСХ (1:1 EA/Hex; краситель Ханессиан [1 г  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 6 г аммония молибдата, 6 мл серной кислоты и 100 мл воды]) показала ~10% оставшегося исходного вещества. Дополнительно добавляли 3 мг LiOH и ночь перемешивали, за это время ТСХ не показала наличие оставшегося исходного вещества. Концентрировали в вакууме и разместили на ночь в условиях высокого вакуума, что дало 55 мг лития 2-(метоксикарбониламино)-2-(окситан-3-ил)ацетата в виде бесцветного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  м.д. 3,39-3,47 (м, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,28 (д,  $J=7,93$  Гц, 1H), 4,64 (m,  $J=6,26$  Гц, 1H), 4,68 (m,  $J=7,02$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J=7,63$  Гц, 2H).

#### Образцы

Данные, предоставленные в текущем разделе, будут описаны в связи с определенными вариантами, ненаправленными на ограничение сферы их применения. Напротив, данное описание покрывает все варианты, модификации и эквиваленты, которые могут входить в объем притязаний. Так, следующие образцы, которые содержат специфические варианты осуществления, покажут практическую часть данного описания, при том понимании, что образцы используются с целью иллюстрации некоторых вариантов осуществления и представляют собой эффективное и вполне доступное описание приемов и концептуальных аспектов.

Процентное соотношение растворов выражает соотношение веса к объему, а содержание раствора выражает соотношение объема к объему, если не установлено иначе. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были сняты на спектрометрах Bruker 300, 400 и 500 МГц; единицей химических сдвигов ( $\delta$ ) является миллионная доля. Флеш-хроматография проводилась на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ ) согласно технике флеш-хроматографии Стилла (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

Анализы определения отсутствия примесей и масс-спектрометрии низкого разрешения проводились на системе Shimadzu LC в сочетании с системой Waters Micromass ZQ MS. Следует отметить, что время удержания может немного варьировать в зависимости от применения той или другой системы. Условия LC, определяющие время удержания (RT). Время удержания определялось следующим ЖХ/МС условиям:

*Условие I*

Колонка: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 мм S10

Начальный % В = 0

Конечный % В = 100

Градиент времени = 2 мин

Время остановки = 3 мин

Объемная скорость потока = 4 мл/мин

Длина волны = 220 нм

Растворитель А = 0,1% ТФУ в 10% метаноле/90%Н<sub>2</sub>О

Растворитель В = 0,1% ТФУ в 90% метаноле/10%Н<sub>2</sub>О

*Условие II*

Колонка: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 мм S10

Начальный % В = 0

Конечный % В = 100

Градиент времени = 3 мин

Время остановки = 3 мин

Объемная скорость потока = 4 мл/мин

Длина волны = 220 нм

Растворитель А = 0,1% ТФУ в 10% метаноле/90%Н<sub>2</sub>О

Растворитель В = 0,1% ТФУ в 90% метаноле/10%Н<sub>2</sub>О

*Условие III*

Колонка: ЖХМС. GEMINI C-18 4.6 x 50 мм

Начальный % В = 0

Конечный % В = 100

Градиент времени = 3 мин

Время остановки = 3 мин

Объемная скорость потока = 4 мл/мин

Длина волны = 220 нм

Растворитель А = 0,1% NH<sub>4</sub>ОAc в 10% ацетонитриле/90%Н<sub>2</sub>О

Растворитель В = 0,1% NH<sub>4</sub>ОAc в 90% ацетонитриле/10%Н<sub>2</sub>О

*Условие IV*

Колонка: Phenomenex-Luna 3,0X50 мм S10

Начальный % В = 0

Конечный % В = 100

Градиент времени = 4 мин

Время остановки = 3 мин

Объемная скорость потока = 4 мл/мин

Длина волны = 220 нм

Растворитель А = 0,1% ТФУ в 10% метаноле/90%Н<sub>2</sub>О

Растворитель В = 0,1% ТФУ в 90% метаноле/10%Н<sub>2</sub>О

Условие V

Колонка: 30 мм  $\times$  Luna C18 4.6

Начальный % В = 0

Конечный % В = 100

Градиент времени = 2 мин

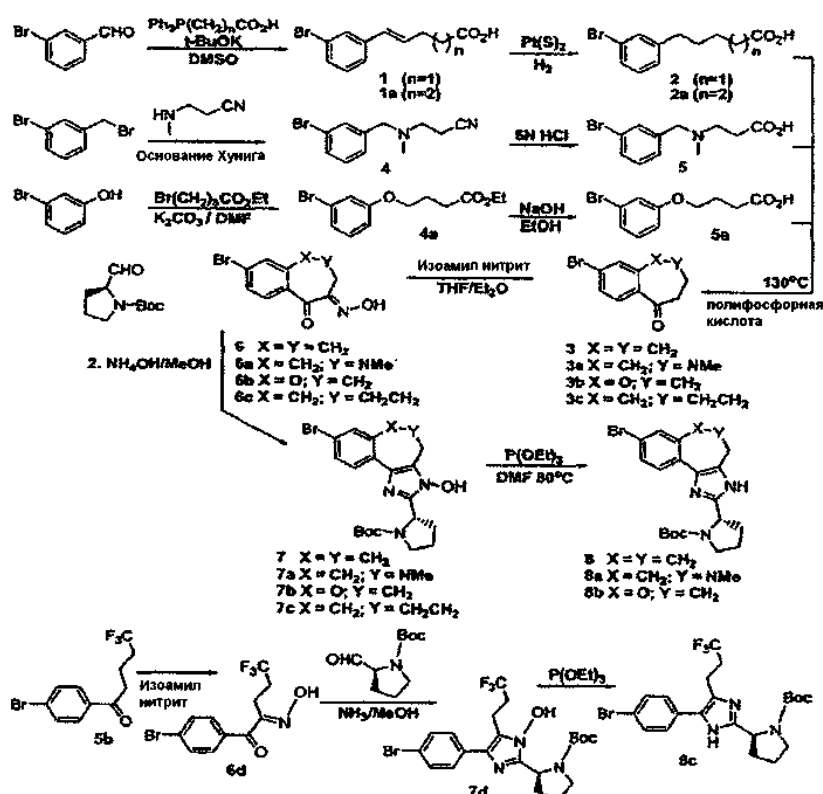
Время остановки = 3 мин

Объемная скорость потока = 5 мл/мин

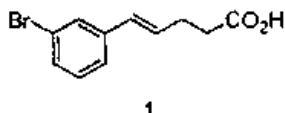
Длина волны = 220 нм

Растворитель А = 0,1%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в 10% ацетонитриле/90%  $\text{H}_2\text{O}$ Растворитель В = 0,1%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в 90% ацетонитриле/10%  $\text{H}_2\text{O}$ 

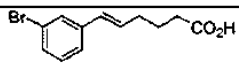
Маршрут синтеза 1.

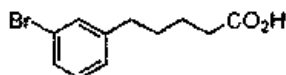


Источник: (Wittig/reduction/cyclization). J.Med.Chem. (2005) 48, 7351-7362.



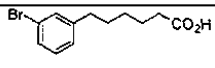
1М раствор трет-бутоксид калия в ТГФ (80 мл) добавляют по каплям к (3-карбоксивпропил)трифенилфосфоний бромиду (17 г, 40 ммоль) в безводном ДМСО (20 мл) в присутствии азота при 24°C. Раствор перемешивают 30 мин, затем добавляют 3-бромбензальдегид (4,7 мл, 40 ммоль). Через несколько минут выпадает осадок, после чего добавляют еще 20 мл ДМСО, который способствует растворению, и перемешивают реакционную смесь в течение 18 ч. Раствор разбавляют водой (120 мл) и промывают хлороформом. Водный слой подкисляют конц.  $\text{HCl}$  и экстрагируют хлороформом ( $3 \times 250$  мл). Органическую фазу концентрируют и помещают в колонку с силикагелем 65 (М) Biotage®; градиентное элюирование от 15-65% В (А = гексаны; В =  $\text{EtOAc}$ ) для 2 л и более позволяет получить образец 1, (Е)-5-(3-бромфенил)пент-4-еновая кислота 8,2 г (82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (t,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,30 (dt,  $J=7,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,2-7,16 (m, 1H), 7,12 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,23-6,14 (m, 1H), 2,52 (s, 4H). RT = 2,0 мин (условия 1); МСНР: анал. вычисл. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ : 252,97; найденное значение: 252,98 (М-Н).

Образец 1а		RT = 2,1 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>2</sub> : 267,00; найд. зн.: 267,00 (М-Н).
------------	---	--

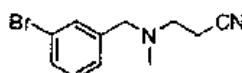


2

Образец 1, (Е)-5-(3-бромфенил)пент-4-еновую кислоту (4 г, 15,8 ммоль) растворяют в абсолютном этаноле (200 мл) и промывают в азоте, после чего добавляют 5% платины сульфида на угле (2,5 г). Раствор промывают водородом при атмосферном давлении и перемешивают в течение 5 ч. Катализатор удаляют путем процеживания через диатомит (Celite®), растворитель сразу выводят путем роторного испарения (чтобы минимизировать этерификацию), в результате образуется образец 2, а именно 5-(3-бромфенил)пентановая кислота 4 г (99%), которая использовалась в последующих процедурах без дальнейшей очистки. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,30 (m, 2H), 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,07 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,60 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,37 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,68-1,65 (m, 4H). RT = 2,1 мин (условия 1); МСНР: анал. вычисл. для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub>: 255,00; найденное значение: 254,99 (М-Н).

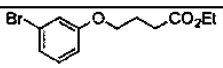
Образец 2а (производное от Образца 1)		RT = 2,2 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>2</sub> : 269,02; найд. зн.: 269,04 (М-Н).
---	---	--

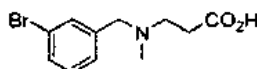
Источник: (Alkylation/hydrolysis) J. Am. Chem. Soc. (1946) 68, 1468-1470.



4

Основание Хунига (26,5 мл, 0,15 моль) добавляют к 3-бромбензилбромиду (38 г, 0,15 моль) и N-метил-β-аланиннитрилу (14,2 мл, 0,15 моль) в сухом DMF (400 мл). Раствор перемешивают 16 ч, концентрируют в вакууме до почти сухого состояния, тритурируют с эфиром/EtOAc и фильтруют. [Вторую реакцию повторяют с использованием 12 г]. Объединенные фильтраты концентрируют путем роторного испарения, а остаток обрабатывают (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) на колонке с силикагелем 65 (М) Biotage®; сегмент 1: градиентное элюирование от 5-15% В для 1,3 л и более; сегмент 2: 15-100% В (А = гексаны; В = EtOAc) для 6,75 л и более, в результате образуется образец 4, а именно 3-((3-бромбензил)(метил)амино)пропаннитрил 44,4 г (88%). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,71 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,63 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H). RT = 1,1 мин (условия 2); МСНР: анал. вычисл. для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>: 253,03; найденное значение: 253,05 (М+Н).

Образец 4а  Получен согласно J.Med.Chem.2000 43, 2049		RT = 2,0 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>3</sub> : 287,14; найд. зн.: 289,2 (М+2Н).
---	---	---

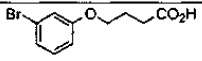


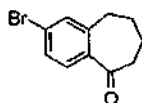
5

6N HCl добавляют к соединению образца 4, 3-((3-бромбензил)(метил)амино)пропаннитрилу (44,4 г, 0,175 моль) в сосуд высокого давления с завинчивающейся крышкой объемом 1 л; плотно закупоренный раствор нагревают при 90°C в течение 40 ч. После охлаждения раствор концентрируют в вакууме до 1/4 объема. Фильтрация, концентрация маточного раствора и фильтрация (2×) дают количественный выход образца 5, 3-((N-(3-бромбензил)-N-метил)амино)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества (соли HCl).

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,33 (br. s, 2H), 3,34 (br. s, 2H), 2,88 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H). RT = 1,3 мин

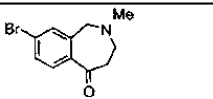
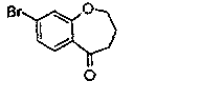
(условия 2); МСНР: анал. вычисл. для:  $C_{11}H_{11}BrNO_2$ : 272,03; найденное значение: 272,10 (M+H).

Образец 5а Получен из 4а согласно J.Med.Chem.2000 43, 2049		RT = 1,05 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{10}H_{11}BrO_3$ : 259,09; найд. зн.: 259,2 (M+2).
--	---	--

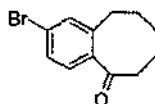


3

Образец 2,5-(3-бромфенил)пентановой кислоты (4 г, 15,6 ммоль) растворяют в полифосфорной кислоте (15 г) и нагревают до 140°C в течение 8 ч в сосуде высокого давления объемом 150 мл, закрыв крышечкой, чтобы избежать потерь продукта из-за испарения. Реакционную смесь распределяют между 150 мл воды и  $CH_2Cl_2$  (600 мл) [с особой осторожностью, чтобы избежать кипения  $CH_2Cl_2$ ]. Органическую фазу промывают водой и соевым раствором и концентрируют. Сырой продукт помещают в колонку с силикагелем 40 (S) Biotage® и производят градиентное элюирование от 5-60% (EtOAc/гексаны), в результате получают образец 3, а именно 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он 1,7 г (40%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,56 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,4 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=1,8 Гц, 1H), 2,86 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,69 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,90-1,73 (m, 4H). RT = 2,1 мин (условия 1); МСНР: анал. вычисл. для  $C_{11}H_{11}BrO$ : 239,00; найденное значение: 239,14 (M+H).

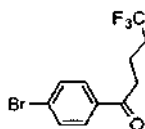
Образец 3а Получен из Образца 5		RT = 1,17 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{11}H_{13}BrNO$ : 254,02; найд. зн.: 254,16 (M+H).
Образец 3б Получен из Образца 5а		RT = 1,7 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{10}H_9BrO_2$ : 241,08; найд. зн.: 241,2 (M+2).

Источник: (Cyclization) JACS 1962 27, 70-76.



3с

Тионилхлорид (13,2 мл, 181 ммоль) добавляют (без примесей) к образцу 2а,6-(3-бромфенил)капроновой кислоте (16 г, 59,2 ммоль) в круглодонную колбу объемом 1 л в присутствии азота. Смесь нагревают до 60°C в течение 2 ч, избыток реагента удаляют в вакууме, а остаток помещают в азеотропные условия (бензол 3х). Хлорангидрид кислоты растворяют в сероуглероде (550 мл) и вводят при помощи канюли в раствор алюминия трихлорида (26,3 г, 198 ммоль) в сероуглероде (1 315 мл), нагретый при рециркуляции. Реакционную смесь перемешивают 20 ч, охлаждают, сливают, концентрируют. Полученные в результате твердые вещества перемешивают в диэтиловом эфире/ТГФ (1:1, 1 л) и в HCl (500 мл) в течение 1,5 ч. Органический слой фильтруют, промывают водой и соевым раствором. Так образуется образец 3с, а именно 2-бром-7,8,9,10-тетрагидробензо[8]аннулен-5(6H)-он 10,1 г (66%) в виде бесцветного масла.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,4 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=1,8 Гц, 1H), 2,99 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,89 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,85-1,73 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 2H). RT = 2,8 мин (условия 2); МСНР: анал. вычисл. для  $C_{12}H_{13}BrO$ : 253,02; найденное значение: 253,15 (M+H). Источник: J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) (1985) p. 2201-2205.



5b

Магний (0,636 г, 26,2 ммоль) добавляют к раствору 4-бром-1,1,1-трифторбутана (5 г, 26,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) и в присутствии азота. Раствор перемешивают в течение 18 ч при 24°C, затем реагент Гриньяра вводят через канюлю к раствору 4-бромбензальдегида (4,85 г, 26,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C в присутствии азота. Холодную ванну убирают, реакционную смесь нагревают и перемешивают 18 ч, затем разбавляют  $Et_2O$  (1 об.), погашенным при помощи насыщенного раствора  $NH_4Cl$ , и промывают

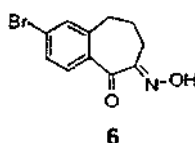


солевым раствором. Концентрат растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и помещают в картридж с силикагелем 40M Biotage®. Затем выполняют градиентное элюирование с 15 до 100% В для 1 л и более (А/В гексаны/ EtOAc), чтобы получить 1-(4-бромфенил)-5,5,5-трифторпентан-1-ол 6,4 г (82%).

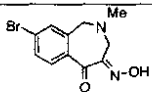
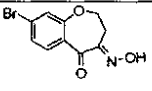
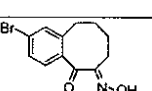
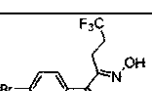
РСС (9,29 г, 43,1 ммоль) вводят в 9 г  $\text{SiO}_2$  и растирают в ступке с пестиком, прежде чем добавить к одной порции раствора 1-(4-бромфенил)-5,5,5-трифторпентан-1-ол (6,4 г, 21,54 ммоль), растворенного в дихлорметане (350 мл). Реакционную смесь перемешивают 4 ч, фильтруют через диатомит (Celite®), концентрируют и помещают в колонку с силикагелем на 160 г Thomson. Элюирование: 10-60% В для 1,5 л и более (А/В гексаны/EtOAc), в результате получают образец 5b, 1-(4-бромфенил)-5,5,5-трифторпентан-1-он 6,1 г (86%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,61 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,04 (t,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H). RT = 2,1 мин (условия 1). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{O}$ : 295,00; найденное значение: 295,00 (M+H).

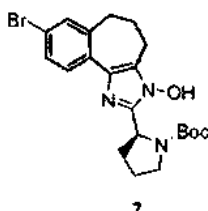
Образец 5b.1 Получен из 3-бром-1,1,1-трифторпропана		RT = 1,7 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{O}$ : 278,97; найд. зн.: 278,98 (M+H).
--	---	--

Источник: (Imidazole synthesis) Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 1009-1011.



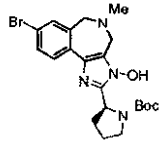
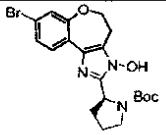
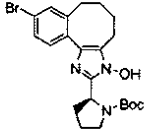
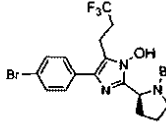
Образец 3, 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он (1,5 г, 5,9 ммоль) растворяют в 2:1  $\text{Et}_2\text{O}$ /ТГФ (120 мл), затем добавляют раствор 1N HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$  (9 мл). Раствор охлаждают до 0°C, после чего добавляют изоамилнитрит (1,2 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 18 ч при 24°C, концентрируют и помещают в колонку с силикагелем 25 (M) Biotage®. Далее производят градиентное элюирование с 15-100% В (А = гексаны; В = EtOAc) для 1 л и более и получают таким образом образец 6, а именно (Е)-2-бром-6-(гидроксиимино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он 1 г (64%). RT = 1,9 мин (условия 1). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NBrO}_2$ : 268; найденное значение: 268 (M+H).

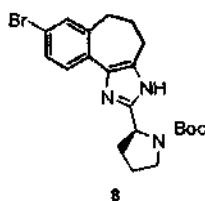
Образец 6a Получен из Образца 3a		RT = 1,35 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ : 283,00; найд. зн.: 283,03 (M+H).
Образец 6b Получен из Образца 3b		RT = 1,55 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_3$ : 270,08; найд. зн.: 270 (M+H).
Образец 6c Получен из Образца 3c		RT = 2,51 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ : 282,02; найд. зн.: 282,13 (M+H).
Образец 6d Получен из Образца 5b		RT = 2,1 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrFNO}_2$ : 323,98; найд. зн.: 323,99 (M+H).



Концентрированный 28%-ный раствор гидроксида аммония (12 мл) добавляют к раствору образца 6, (Е)-2-бром-6-(гидроксиимино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он (1 г, 3,7 ммоль) и N-Boc-L-пролина (850 мг, 4,3 ммоль) в метаноле (35 мл). Реакционную смесь перемешивают 18 ч при 24°C, частично концентрируют для удаления метанола и водный остаток экстрагируют при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу промывают водой и концентрируют; сырой продукт извлекают ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и помещают в колонку с силикагелем 40 (S) Biotage®. Далее производят градиентное элюирование сегмента 1. 15-30% В для 300 мл и более; и сегмента 2. 30-100% В для 700 мл и более (А = 1:1 гексаны/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; В = EtOAc), в результате получают образец 7, 700 мг (44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,3 (br. s, 1H),

7,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,0/4,87 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 4H), 2,27-1,80 (m, 6H), 1,38/1,11 (s, 9H). RT = 1,9 мин (условия 1). МСНР: анал. вычисл. для  $C_{21}H_{26}BrN_3O_3$ : 488,12; найденное значение: 488,14 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для  $C_{21}H_{26}BrN_3O_3$ : 488,1236; найденное значение: 488,1242 (M+H).

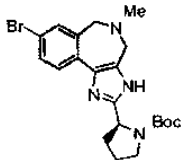
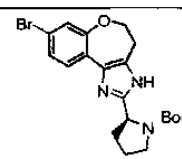
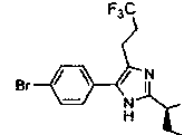
Образец 7а Получен из Образца 6а		RT = 2,29 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{21}H_{28}N_4BrO_3$ : 463,13; найд. зн.: 463,16 (M+H).
Образец 7b Получен из Образца 6b		RT = 1,67 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{20}H_{24}N_3BrO_4$ : 450,34; найд. зн.: 450 (M+H).
Образец 7с Получен из Образца 6с		RT = 2,53 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{20}H_{24}N_3BrO_4$ : 462,13; найд. зн.: 462,31 (M+H).
Образец 7d Получен из Образца 6d		RT = 1,9 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{21}H_{26}N_3BrF_3O_3$ : 504,11; найд. зн.: 504,17 (M+H).



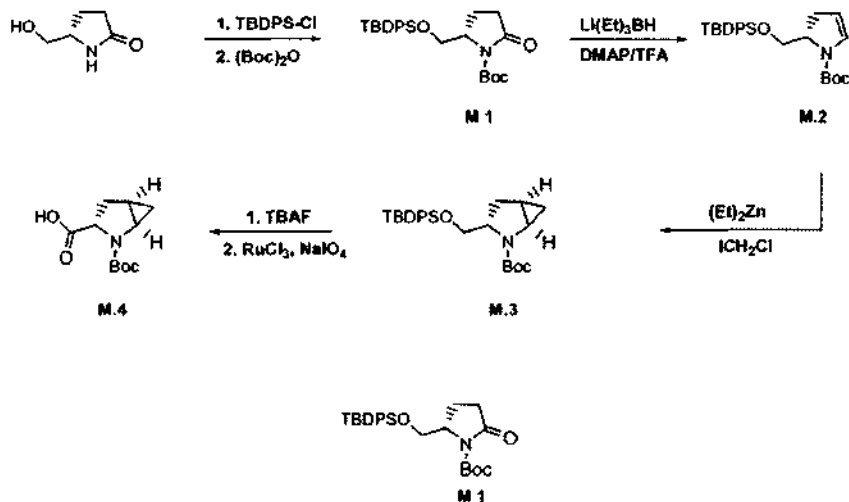
Триэтилфосфит (0,78 мл, 4,7 ммоль) добавляют к образцу 7 (700 мг, 1,57 ммоль) в ДМФ (2 мл), раствор нагревают при 80°C в течение 18 ч в присутствии азота. Реакционную смесь растворяют в этилацетате (100 мл) и промывают водой и соевым раствором. Сырой продукт концентрируют, после чего помещают в колонку с силикагелем 40 (S) Biotage® и подвергают градиентному элюированию; сегмент 1. 5-15% В для 300 мл и более; сегмент 2, 15-100% В для 600 мл и более (A =  $CH_2Cl_2$ ; B = EtOAc), в результате получают образец 8, 675 мг (100%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,7 (br. s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,78/4,69 (br s, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 4H), 2,28-1,77 (m, 6H), 1,39/1,14 (s, 9H).

RT = 1,9 мин (условия 1). МСНР: анал. вычисл. для  $C_{21}H_{26}BrN_3O_2$ : 432,13; найденное значение: 432,14 (M+H).

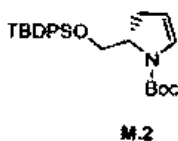
Образец 8а Получен из Образца 7а		RT = 1,83 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{21}H_{28}BrN_4O_2$ : 447,14; найд. зн.: 447,06 (M+H).
Образец 8b Получен из Образца 7b		RT = 1,95 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{20}H_{24}N_3BrO_3$ : 433,24; найд. зн.: 434 (M+H).
Образец 8с Получен из Образца 7d		RT = 1,80 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{21}H_{26}BrF_3N_3O_2$ : 488,11; найд. зн.: 488,17 (M+H).

## Маршрут синтеза 2.



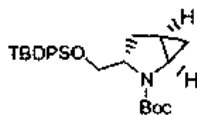
К раствору (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (10 г, 87 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляют трет-бутилхлордифенилсилан (25,6 г, 93 ммоль),  $Et_3N$  (12,1 мл, 87 ммоль) и DMAP (1,06 г, 8,7 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре, пока исходный пирролидинон полностью не будет потреблен, а затем разбавляют дихлорметаном (50 мл) и промывают водой (50 мл). Органический слой сушат ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой материал подвергают флэш-хроматографии (силикагель, от 30 до 100% этилацетата/гексанов) с получением силилового эфира в виде бесцветного масла (22,7 г, выход 74%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д.) 7,69 (br s, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,50-7,42 (m, 6H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,00 (s, 9H). ЖХ/МС (M+H) = 354,58.

Ди-трет-бутилдикарбонат (38,5 г, 177 ммоль) добавляют порциями в виде твердого вещества в течение 10 мин к дихлорметановому (200 мл) раствору силилового эфира (31,2 г, 88,3 ммоль),  $Et_3N$  (8,93 г, 88 ммоль) и DMAP (1,08 г, 8,83 ммоль) и перемешивают в течение 18 ч при 24°C. Большинство летучих веществ удаляются в вакууме, а сырой материал, разбавленный в 20% этилацетат/гексанах, заливают в воронку объемом 2 л, содержащую 1,3 л силикагеля, а затем элюируют с 3 л 20% этилацетат/гексана и 2 л 50%-ного этилацетата. После концентрирования желаемой фракции в роторном испарителе образуется белая взвесь твердых веществ, которую фильтруют, промывают гексанами и сушат в вакууме, в результате получают карбамат M.1 в виде белого твердого вещества (32,65 г, выход 82%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д.) 7,61-7,59 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 6H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (dd,  $J=10,4$ , 3,6, 1H), 3,68 (dd,  $J=10,4$ , 2,1, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,97 (s, 9H). ЖХ/МС (M-Boc+H) = 354,58. Найд. зн. 454,24.



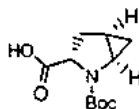
В трехгорлую колбу, снабженную термометром и впускным отверстием для азота, помещают карбамат M.1 (10,05 г, 22,16 ммоль) и толуол (36 мл), затем погружают ее в охлаждающую ванну при -55°C. Когда внутренняя температура смеси достигает -50°C, в нее добавляют литий триэтилборогидрид (23 мл 1,0М/тетрагидрофурана, 23,00 ммоль) по каплям в течение 30 мин, после чего смесь перемешивают в течение 35 мин, поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -50 до -45°C. Затем добавляют основание Хунига (16,5 мл, 94 ммоль) по каплям в течение 10 мин. После этого добавляют DMAP (34 мг, 0,278 ммоль) одной порцией, а затем вводят трифторуксусную кислоту (3,6 мл, 25,5 ммоль) в течение 15 мин, поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -50 до -45°C. Через 10 мин ванну убирают, а реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч, позволяя ей нагреться до комнатной температуры. Далее смесь разбавляют толуолом (15 мл), охлаждают в ванне с ледяной водой и медленно обрабатывают водой (55 мл) в течение 5 мин. Фазы разделяют, органический слой промывают водой (50 мл, 2 раза) и концентрируют в вакууме. Сырой материал очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 5% этилацетат/гексаны), в результате получают дигидропиррол M.2 в виде бесцветного вязкого масла (7,947 г, выход 82%). RT = 2,41 мин при следующих условиях ВЭЖХ: Градиент растворителя от 100% A: 0% B до 0% A:100% B (A - 0,1% ТФУ в 1:9 метанол/вода, B - 0,1% ТФУ в 9:1 метанол/вода) в течение 2 мин и удержание в течение 1 мин; обнаружение при длине волны @ 220 нм; аппарат Phenomenex-Luna 3,0x50 мм колонка S10.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д.) 7,62-7,58 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 6,47 (br s, 1H), 5,07/5,01 (нечеткий отбор фракций br d, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,89 (br s, 0,49H), 3,69 (br s, 1,51H), 2,90-

2,58 (br m, 2H), 1,40/1,26 (нечеткий отбор фракций br s, 9H), 0,98 (s, 9H). ЖХ/МС: (M+Na) = 460,19.



М.3

Диэтилцинк (19 мл, ~1,1М в толуоле, 20,9 ммоль) добавляют по каплям в течение 15 мин к охлажденному (-30°C) толуоловому раствору (27 мл) дигидропиррола М.2 (3,94 г, 9,0 ммоль). Хлорйодметан (стабилизированный комплексом меди, 3,0 мл, 41,2 ммоль) добавляют по каплям в течение 10 мин и перемешивают, поддерживая температуру ванны на уровне -25°C в течение 1 ч и между -25 и -21°C в течение 18,5 ч. Реакционную смесь открывают для доступа воздуха и гасят, медленно добавляя 50%-ный насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (40 мл), а затем убирают из охлаждающей ванны и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем фильтруют через фильтровальную бумагу, белый осадок промывают 50 мл толуола. Органическую фазу фильтрата отделяют и промывают водой (40 мл, 2 раза), сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой материал очищают с использованием системы Biotage® (350 г силикагеля; образец загружают с 7% этилацетата/гексана; элюируют с 7-20% этилацетата/гексана), в результате получают смесь метанпирролидинов (с преобладание М.3) в виде бесцветного вязкого масла (3,69 г, 90,7%). [Примечание: точное соотношение цис-/транс-изомеров на данном этапе не определялось]. RT = 2,39 мин при следующих условиях ВЭЖХ: градиент растворителя от 100% А:0% В до 0% А:100% В (А = 0,1% ТФУ в 1:9 метанол/вода, В = 0,1% ТФУ в 9:1 метанол/вода) в течение 2 мин и удержание в течение 1 мин, обнаружение @ 220 нм; Phenomenex-Luna 3,0×50 мм колонка S10. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д.) 7,62-7,60 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 3,77/3,67 (нечеткий отбор фракций br s, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,23 (app br s, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,33 (очень широкий s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,80 (m, 1H), 0,30 (m, 1H). ЖХ/МС: (M+Na) = 474,14.



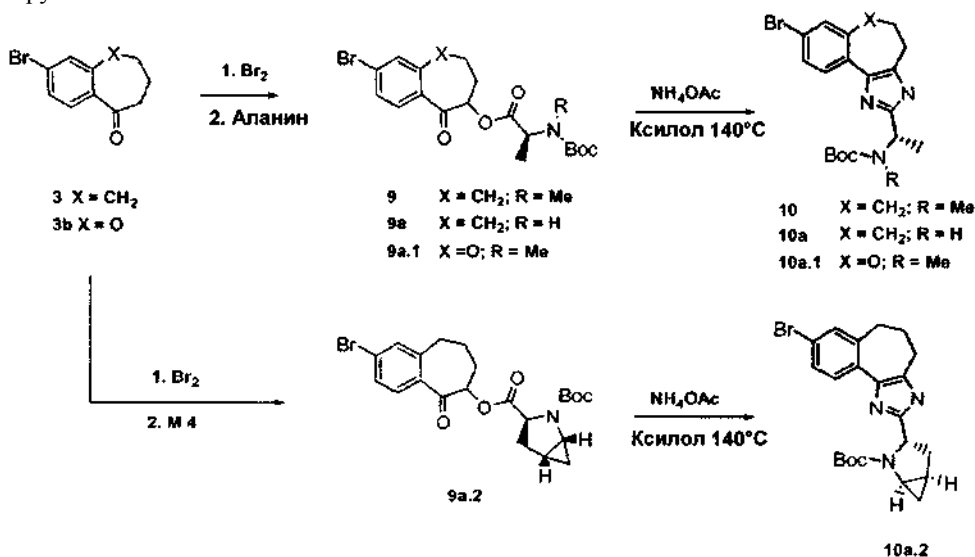
М.4

TBAF (7,27 мл, 1,0М в тетрагидрофуране, 7,27 ммоль) добавляют по каплям в течение 5 мин к тетрагидрофурановому раствору (30 мл) силиловых эфиров М.3 (3,13 г, 6,93 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4,75 ч. После добавляют насыщенный раствор хлорида аммония (5 мл), большинство летучих соединений удаляют в вакууме, а остаток распределяют между дихлорметаном (70 мл) и 50%-ным насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл). Водную фазу экстрагируют при помощи дихлорметана (30 мл). Объединенные органические фазы сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют, концентрируют в вакууме, а затем подвергают воздействию высокого вакуума в течение ночи. Сырой материал очищают с использованием аппарата Biotage® (силикагель; 40-50% этилацетат/гексана), в результате получают смесь загрязненных спиртов, со следами нижней точки резонансной частоты, а бесцветное масло (1,39 г, выход ~94%). [Примечание: точное соотношение цис-/транс-изомеров на данном этапе не определялось]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д.) 4,70 (t, J = 5,7, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,07 (br m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,76-0,71 (m, 1H), 0,26 (m, 1H). ЖХ/МС (M+Na) = 236,20.

Полураствор натрия периодата (6,46 г, 30,2 ммоль) в воде (31 мл) добавляют к раствору спиртов (2,15 г, 10,08 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и тетрахлорметане (20 мл). Сразу добавляют трихлорид рутения (0,044 г, 0,212 ммоль) и гетерогенную реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 75 мин. Реакционную смесь разбавляют водой (60 мл) и экстрагируют с помощью дихлорметана (50 мл, 3×). Объединенные органические фазы обрабатывают 1 мл метанола, дают постоять около 5 мин, а затем фильтруют через диатомит (Celite®). Раствор промывают дихлорметаном (50 мл), фильтрат концентрируют в вакууме, в результате образуется твердое тело светло-угольного цвета. Сырой материал растворяют в этилацетате (~10 мл) с нагреванием и выдерживают при комнатной температуре с затравкой кристаллами. После фазы охлаждения (15 мин) наблюдается быстрое формирование кристаллов. Около 1 ч спустя добавляют гексаны (~6 мл) и смесь помещают в холодильник на ночь (осаждения дополнительного материала не наблюдалось). Смесь фильтруют и промывают охлажденным в ванне со льдом/водой гексаном/этилацетатом (в соотношении 2:1; 20 мл) и высушивают в вакууме, в результате получают первую порцию кислоты М.4 (грязно-белые кристаллы, 1,222 г). Маточный раствор концентрируют в вакууме и остаток растворяют в ~3 мл этилацетата с подогревом, выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляют 3 мл гексана и помещают в холодильник на ~15 ч. Вторую порцию кисло-

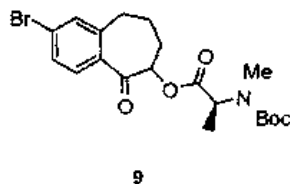
ты М.4 получают аналогичным способом (серые кристаллы, 0,133 г), общий выход 59%. RT = 1,48 мин при следующих условиях ВЭЖХ: Градиент растворителя от 100% А:0% В до 0% А:100% В (А = 0,1% ТФУ в 1:9 метанол/вода, В = 0,1% ТФУ в 9:1 метанол/вода) в течение 3 мин; обнаружение @ 220 нм; Phenomenex-Luna 3,0×50 мм колонка S10. МР (dec), для первой порции = 147,5-149,5°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д.) 12,46 (s, 1H), 3,88 (app br s, 1H), 3,27 (app br s, 1H; нечеткий отбор фракций с водным сигналом), 2,28 (br m, 1H), 2,07 (app br s, 1H), 1,56 (app s, 1H), 1,40/1,34 (два нечетких отбора фракций s, 9H), 0,71 (m, 1H), 0,45 (m, 1H). <sup>13</sup>С-<sup>1</sup>Н ЯМР (100,6 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ = 39,21 м.д.) 172,96, 172,60, 154,45, 153,68, 78,74, 59,88, 59,58, 36,91, 31,97, 31,17, 27,77, 27,52, 14,86, 14,53, 13,69. ЖХ/МС (М+Na) = 250,22. Аналогично вычисл. для: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 58,13; H, 7,54; N, 6,16. Найденное значение (для первой порции): C, 58,24; H, 7,84; N, 6,07. Оптическое вращение (10 мг/мл в CHCl<sub>3</sub>): [α]<sub>D</sub> = -216 и -212 для первой и второй порций соответственно.

Маршрут синтеза 3.



Источник: (Bromination) JACS (1952) 74, 6263.

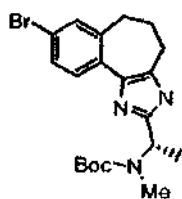
Источник: (Displacement/Cyclization) J. Med. Chem. (2001) 44, 2990.



Образец 3,2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-он (1,5 г, 5,9 ммоль) растворяют в Et<sub>2</sub>O (25 мл), охлаждают до 0°C и затем добавляют по каплям бром (0,35 мл, 6,6 ммоль). Раствор перемешивают при 24°C до тех пор, пока тонкослойная хроматография не покажет, что реакция завершена (2-18 ч; в зависимости от масштаба). Растворитель удаляют путем роторного испарения, а сырой продукт помещают в колонку с силикагелем 25 (М) Biotage®. Производят градиентное элюирование от 50-100% В (А = гексаны, В = 10% этилацетат/гексаны) для 500 мл и более, в результате получают 2,6-дибром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-он, 700 мг и 1,5 г второй фракции, содержащей дибромид (1:1). RT = 2,2 мин (условия 1).

2,6-Дибром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-он (700 мг, 2,22 ммоль) и N-метил-L-аланин (493 мг, 2,4 ммоль) растворяют в ацетонитриле (8 мл) и добавляют 1,1 мл основания Хунига по каплям; реакционную смесь перемешивают 18 ч при температуре 55°C. Растворитель удаляют путем роторного испарения, а остаток, разбавленный этилацетатом, промывают с использованием раствора 0,1N HCl, насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. После концентрации получают образец 9, (2S)-2-бром-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6-ил-2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)пропан-оат, 960 мг (98%), который используется в дальнейшем без дополнительной очистки. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,51-5,45/5,36-5,31 (m, 1H), 4,96-4,79/4,72-4,53 (m, 1H), 3,8 (br s., 3H), 2,94 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,82 (t, J=5,1 Гц, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). RT = 2,3 мин (условия 1). МСНР: анал. вычисл. для: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>5</sub>: 440,11; найденное значение: 440,10 (М+Н).

Образец 9a (Получен из Образца 3)		RT = 2,2 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>5</sub> : 425; найденное значение: 425 (M+H).
Образец 9a.1 (Получен из Образца 3b)		RT = 2,05 мин. (Условие 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>6</sub> : 442,30; найд. зн.: 344,2 (M+2H).
Образец 9a.2 (Получен из Образца 3)		RT = 2,18 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> BrNO <sub>5</sub> : 464,10; найд. зн.: 463,99 (M+H).

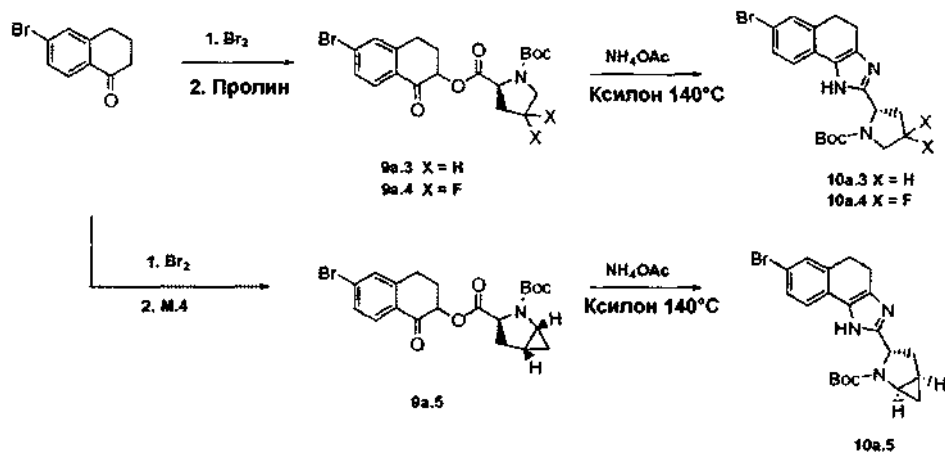


10

Образец 9, (2S)-2-бром-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-6-ил-2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)пропаноат (960 мг, 2,2 ммоль) растворяют в ксилоле (20 мл) и помещают в сосуд высокого давления с завинчивающейся крышкой объемом 100 мл. Ацетат аммония (1,7 г, 10 экв.) добавляют к смеси и нагревают ее при 120°C (температура масляной бани) в течение 4 ч. Охлажденную смесь разбавляют этилацетатом (150 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, органическую фазу концентрируют. Сырой продукт помещают (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) в картридж с силикагелем 25 (M) Biotage®. Сегмент 1. Удержание 15% В для 300 мл. Сегмент 2. Градиентное элюирование от 10-100% В для 600 мл и более (А = гексан; В = EtOAc), получают образец 10, 150 мг (16%). Примечание: во время хроматографии происходят потери соединения (выход должен быть выше). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,42 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,25 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,02 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,0-1,98 (m, 2H), 1,74 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 9H). RT = 1,8 мин (условия 1). МСНР: анал. вычисл. для: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 420,13; найденное значение: 420,10 (M+H).

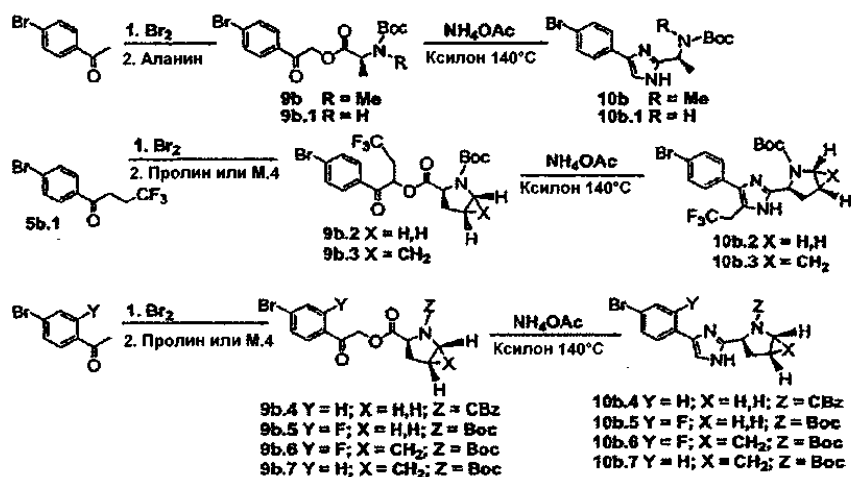
Образец 10a (Получен из Образца 9a)		RT = 1,9 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 406,11; найд. зн.: 406,23 (M+H).
Образец 10a.1 (Получен из образца 9a.1)		RT=1,59 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : 422,33; найд. зн.: 424,2 (M+2H).
Образец 10a.2 (Получен из образца 9a.2)		RT = 1,74 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 443,11; найд. зн.: 443,07 (M+H).

## Маршрут синтеза 4.



Образец 9a.3 (Производное от 6-бром-тетрал-1-он, производитель данного вещества - J&W PharmLab, LLC). Образец 9a.3 получен способом, описанным для Образца 9).		RT = 3,1 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>5</sub> : 438; найд. зн.: 438 (M+H).
Образец 9a.4 (Производное от 6-бром-тетрал-1-он, производитель данного вещества - J&W PharmLab, LLC).		RT = 3,0 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> BrF <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> : 474; найденное значение: 474 (M+H).
Образец 9a.5 (Производное от 6-бром-тетрал-1-он, производитель данного вещества - J&W PharmLab, LLC).		RT = 2,95 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> BrNO <sub>5</sub> : 472,07, 474,07; найденное значение: 472,02, 474,02 (M+Na).
Образец 10a.3 (Получен из образца 9a.3 способом, описанным для Образца 10)		RT = 2,37 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 418,11 и 420,10; найденное значение: 418,21 и 420,17 (M+H).
Образец 10a.4 (Получен из Образца 9a.4)		RT = 2,3 мин. (Условия 2); МСВР: анал. вычисл. для C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 454,09573; найденное значение: 454,09362 (M+H).
Образец 10a.5 (Получен из Образца 9a.5)		RT = 2,25 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 430,12, 432,12; найденное значение: 430,02, 432,02 (M+H).

## Маршрут синтеза 5.

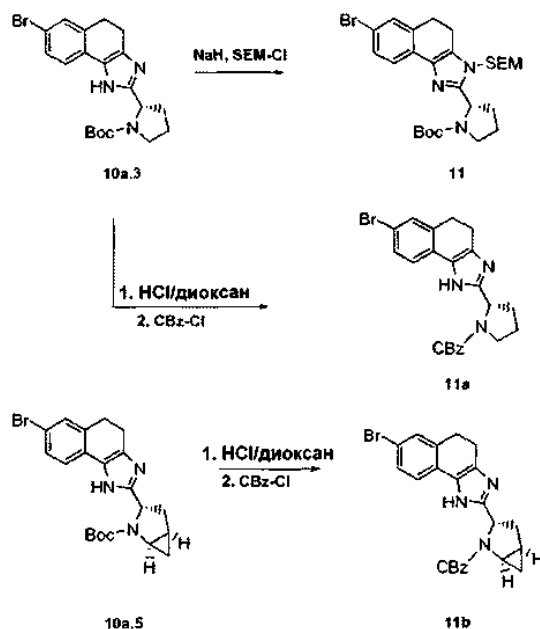


Образец 9b (Получен способом, описанным для Образца 9.)		RT = 2,2 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>5</sub> : 371; найденное значение: 371 (M+H).
Образец 9b.1		RT = 2,7 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>5</sub> : 385; найденное значение: 385 (M+H).
Образец 9b.2 (Получен из Образца 5b.1)		RT = 1,9 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> : 494,08; найденное значение: 494,03 (M+H).
Образец 9b.3 (Получен из Образца 5b.1 и M.4)		RT = 2,1 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> : 526,07; найденное значение: 525,91 (M+H).
Образец 9b.4		RT = 2,2 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>5</sub> : 445; найденное значение: 445 (M+H).
Образец 9b.5		RT = 2,94 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrFNO <sub>5</sub> : 452,05, 454,05, 466,05; найденное значение: 452,06, 454,06 (M+Na).
Образец 9b.6 (Получен из Образца M.4)		RT = 2,78 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> BrFNO <sub>5</sub> : 464,05, 466,05; найденное значение: 463,92, 465,92 (M+Na).
Образец 9b.7 (Получен из Образца M.4)		RT = 2,05 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> BrNO <sub>5</sub> Na: 446,07; найденное значение: 446,08 (M+Na), (M+2).
Образец 10b (Получен из Образца 9b способом, описанным для Образца 10)		RT = 1,6 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 380,10; найденное значение: 379,98 (M+H).
Образец 10b.1 (Получен из Образца 9b.1)		RT = 1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 365; найденное значение: 365 (M+H).
Образец 10b.2 (Получен из Образца 9b.2)		RT = 1,66 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 474,10; найденное значение: 473,99 (M+H).

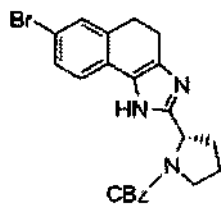


Образец 10b.3 (Получен из Образца 9b.3)		RT = 1,7 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 486,10; найденное значение: 486,10 (M+H).
Образец 10b.4 (Получен из Образца 9b.4)		RT = 1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 426,08; найденное значение: 426,09 (M+H).
Образец 10b.5 (Получен из Образца 9b.5)		RT = 2,27 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 410,09; найденное значение: 410,08 (M+H).
Образец 10b.6 (Получен из Образца 9b.6)		RT = 2,15 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 422,09; найденное значение: 421,96 (M+H).
Образец 10b.7 (Получен из Образца 9b.7)		RT = 1,58 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 404,10; найденное значение: 404,09 (M+H).

## Маршрут синтеза 6.



Непромытый 60%-ный гидрид натрия (54 мг, 1,35 ммоль) добавляют одной порцией к раствору образца 10a.3 (565 мг, 1,35 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) в атмосфере с высоким содержанием азота. Смесь перемешивают 5 мин, затем добавляют SEM-Cl (0,24 мл, 1,35 ммоль), перемешивают в течение 3 ч, гасят насыщенным хлоридом аммония (1 мл), разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают органическую фазу насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Водную фазу экстрагируют еще два раза с помощью этилацетата и в сочетании с начальным органическим экстрактом, после чего высушивают. После концентрирования выпадает осадок, который помещают (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) в картридж с силикагелем на аппарате 40 (S) Biotage®. Сегмент 1. Удержание 15% для 75 мл. Сегмент 2. Градиентное элюирование от 15 до 50% В для 750 мл и более. Сегмент 3. 50-100% В для 750 мл и более (А = гексаны, В = EtOAc) В, в результате получают региоизомерические продукты образца 11, 497 мг (67%). RT = 3,0 мин (условия 2). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 5,65/5,39 (d, J=11,6 Гц, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 5,00/4,93 (s, 1H), 3,54-3,51 (m, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,37/1,13 (s, 9H), 0,89-0,86 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). МСНР: анал. вычисл. для: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si 548,19; найденное значение: 548,23 (M+H).

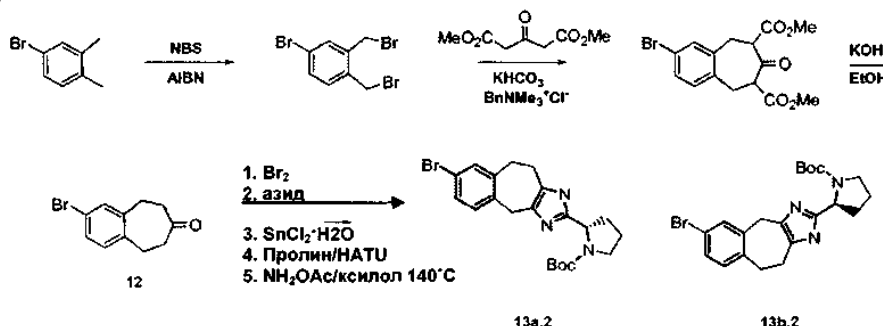


11a

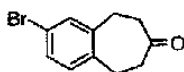
Охлажденную 4N HCl в диоксане (0,871 мл, 3,49 ммоль) добавляют к раствору 10a.3 (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(7-бром-4,5-дигидро-1H-напто[1,2-d]имидазол-2-ил)-2-азибикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (1,5 г, 3,49 ммоль) в метаноле (20 мл), реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После концентрирования получают твердое вещество коричневого цвета, которое разводят в диоксане (20 мл)/воде (20 мл) и охлаждают до 0°C. Затем добавляют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,369 г, 3,49 ммоль) и CBz-Cl (0,498 мл, 3,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивают, позволяя ей нагреться до комнатной температуры в течение 5 ч, после чего смесь распределяют между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промывают солевым раствором, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт помещают (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) в 110 г картридж с силикагелем Thompson® и элюируют 20-100% В для 1,5 л и более (А/В = гексаны/этилацетат). Комбинированный выход 11a, а именно (1R,3S,5R)-бензил-3-(7-бром-4,5-дигидро-1H-напто[1,2-d]имидазол-2-ил)-2-азибикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат трех фракций различной чистоты составляет 1,4 г (75%). ЖХМС: Вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 464,10 и 466,10; найденное значение: 463,95 и 465,98.

Образец 11b (Получен из Образца 10a.5)		RT = 2,01 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 464,10, 466,10; найденное значение: 464,11, 466,11 (M+H) <sup>+</sup> .
---	--	---

## Маршрут синтеза 7.



Источник: J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 (1993), стр. 1305.



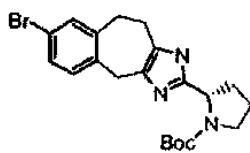
12

AIBN (98 мг, 0,59 ммоль) добавляют к 4-бром-1,2-диметилбензолу (11 г, 59,4 ммоль) и недавно рекристаллизованному N-бромсукцинимиду (21,1 г, 119 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (50 мл). Реакционную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч в атмосфере с высоким содержанием азота. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтруют и концентрируют в роторном испарителе, в результате получают 21 г смеси, содержащей около (75%) 4-бром-1,2-бис(бромметил)бензола с 3-бром-1,2-бис(бромметил)бензолом. [Примечание: исходный материал была смешан с 25% 3-бром-1,2-диметилбензолом]. RT = 2,2/2,3 мин (условия 1).

Сырую смесь 4- и 3-бром-1,2-бис(бромметил)бензола (21 г) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (313 мл), добавляют диметил 3-оксопентандиоат (12,8 г, 73,5 ммоль), полученный раствор разбавляют 20%-ным раствором KHCO<sub>3</sub> (64 г, 0,64 моль) в воде (250 мл). Катализатор межфазного переноса бензилтриметиламмония хлорид (1,7 г, 9,19 ммоль) добавляют к реакционной смеси и перемешивают 18 ч в атмосфере с высоким содержанием азота при 50°C. После отделения органической фазы водную фазу экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои промывают солевым раствором. После концентрирова-

ния получают 23 г сложной смеси (как региоизомеров, так и эфирных диастереомеров), содержащей диметил-2-бром-7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6,8-дикарбоксилат, который использовался в дальнейшем без дополнительной очистки. RT = 1,87 мин (условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $C_{15}H_{15}BrO_5$ : 377,01; найденное значение: 377,05 [M+Na].

Смесь сырого диметил-2-бром-7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6,8-дикарбоксилата (содержится ~8 г, 22,5 ммоль) весом 23 г помещают в круглодонную колбу объемом 1 л колбу с обратным холодильником и растворяют в этаноле (250 мл). Затем добавляют раствор KOH (8,8 г, 0,23 моль), разбавленный водой (250 мл), и первоначально коричневая смесь постепенно становится черной при нагревании в колбе с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в этилацетат (1 об.) и отделяют органическую фазу. Солевой раствор (1/4 об.) добавляют к водному слою, экстрагированному этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором. После концентрирования в роторном испарителе остаток извлекают ( $CH_2Cl_2$ ) в колонку с силикагелем 40 (M) Biotage® (для улучшения адсорбции рекомендуется применять вакуум под колонкой) и производят градиентное элюирование 10-100% В (А = гексаны, В = EtOAc), в результате получают 4:1 смесь бромидов, которая позволяет получить образец 12, 2-бром-8,9-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-7(6Н)-он и содержит 1-бром-8,9-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-7(6Н)-он, 8,3 г (61%). Смесь была использована без дальнейшей очистки, однако чистый образец 12 удастся получить при кристаллизации, позволяя смеси отстояться в течение 3 недель при температуре  $-5^{\circ}C$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,9 Гц, 1H), 2,87-2,84 (m, 4H), 2,61-2,57 (m, 4H). RT = 1,96 мин (условия 1). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $C_{11}H_{11}BrO$ : 239,0; найденное значение: 239,04 (M+H).



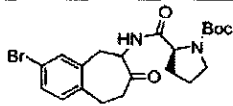
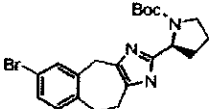
13a.2

Бром (1,4 мл, 26,8 ммоль) добавляют к раствору 4:1 смеси 2- и 1-бром-8,9-дигидро-5Н-бензо[7]аннулен-7(6Н)-он соответственно (6,4 г, 26,8 ммоль) в диэтиловом эфире (250 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч и концентрируют, сырые  $\alpha$ -бромкетоны растворяют в ацетонитриле (200 мл). Азид натрия (1,7 г, 26,8 ммоль) добавляют в реакционную смесь и перемешивают 16 ч, после чего концентрируют. Остаток распределяют между этилацетатом и насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , а органический слой промывают водой, солевым раствором и концентрируют. RT = 2,0 мин (широкий пик, условия 1).

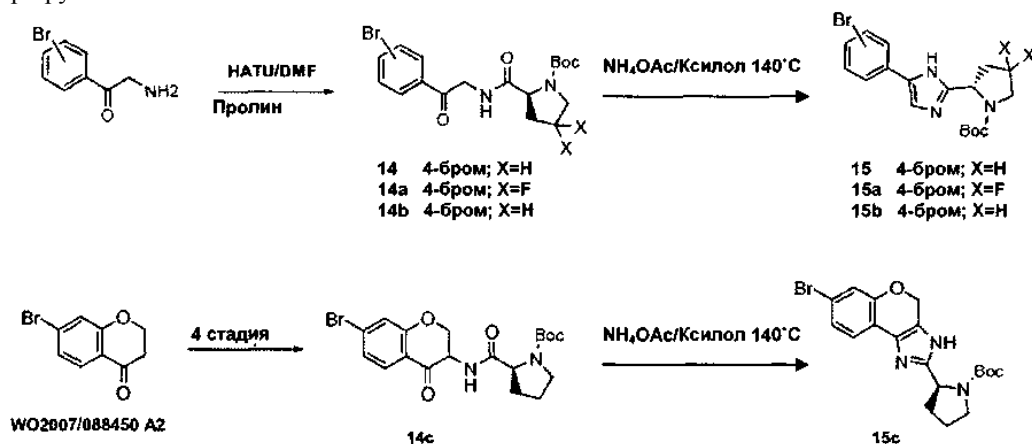
Сырые  $\alpha$ -кетоазиды растворяют в  $CH_3OH$  (350 мл) и добавляют двуххлористого олова(II) дигидрат (13,2 г, 69,6 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 3,5 ч при температуре  $65^{\circ}C$ , концентрируют в роторном испарителе и сушат в высоком вакууме в течение 18 ч.

Сырые  $\alpha$ -аминокетоны смешивают с ДМФ (300 мл), основанием Хунига (24,41 г, 189 ммоль), (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислотой (4,07 г, 18,9 ммоль) и добавляют HATU (7,18 г, 18,9 ммоль) одной порцией при интенсивном перемешивании. Через 8 ч реакционную смесь концентрируют до 1/3 об. в вакууме и распределяют между этилацетатом (1 л) и 0,1N HCl (150 мл). Соли олова удаляют путем фильтрации через диатомит (Celite®), а органический слой промывают солевым раствором и концентрируют. Сырой продукт извлекают ( $CH_2Cl_2$ ) в картридж с силикагелем 40M Biotage® (разделено на два захода). Градиентное элюирование проводят от 15 до 100% В для 1,5 л и более (А = гексаны; В = этилацетат), в результате образуются образцы 13a.1 и 13b.1 (3,8 г, 35,7% общий выход), каждый в виде смеси диастереомеров. Образец 13a.1: RT = 1,58/1,51 мин (условия 5). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $C_{21}H_{27}BrN_2O_4$ : 451,12; найденное значение: 450,87 (M+H).

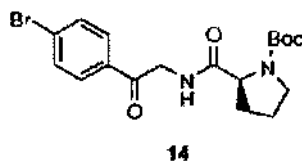
Ацетат аммония (4,4 г, 73,1 ммоль) добавляют к раствору амидов 13a.1 и 13b.1 (3,3 г, 7,31 ммоль) в ксилоне (75 мл) и перемешивают в сосуде высокого давления, нагревая при  $140^{\circ}C$  в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом (500 мл), промывают насыщенным  $NaHCO_3$ , солевым раствором и органическую фазу концентрируют. Сырой продукт извлекают ( $CH_2Cl_2$ ) в картридж с силикагелем 40S Biotage®. Градиентное элюирование проводят от 15 до 100% В для 750 мл и более (А =  $CH_2Cl_2$ ; В = EtOAc), получают 2,49 г смеси, которую затем подвергают второй хроматографии; 40S Biotage® картридж с силикагелем, элюирование 5-80% В для 1 л и более (А = 1:1 гексаны/ $CH_2Cl_2$ , В = 10%  $CH_3OH$ /EtOAc) и получают смесь образцов 13a.2 и 13b.2, 1,1 г (34,8%). Образец продукта помещают в полуподготовленную нормальную фазу ВЭЖХ (колонка Chiralcel OD, 20x250 мм, 10 мкм; 98:2 гептан/EtOH @ 10 мл/мин; УФ 220/254 нм) и отбирают образец 13a.2, элюируя 35-36 мин.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,44 (s, 1H), 7,28 (dd, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,09 (t, J=4,6 Гц, 2H), 2,80 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,31-2,11 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 3H), 1,46/1,48 (s, 9H). RT = 1,7 мин (условия 1). МСВР: анал. вычисл. для  $C_{21}H_{26}BrN_3O_2$ : 432,1281; найденное значение: 432,1268 (M+H).

Образец 13b.1		RT = 1,59 мин. (Условия 5); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{21}H_{27}BrN_2O_4$ : 451,12; найденное значение: 450,98 (M+H).
Образец 13b.2		RT = 1,7 мин. (Условия 1). ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{21}H_{26}BrN_2O_2$ : 432; найденное значение: 432 (M+H).

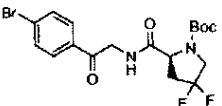
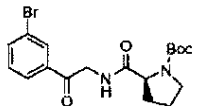
## Маршрут синтеза 8.



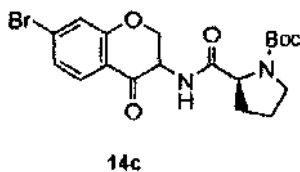
## Образец 14



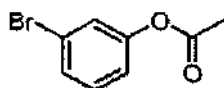
N,N-диизопропилэтиламин (18 мл, 103,3 ммоль) добавляют по каплям в течение 15 мин к гетерогенной смеси N-Boc-L-пролина (7,139 г, 33,17 ммоль), NATU (13,324 г, 35,04 ммоль), HCl-соли 2-амино-1-(4-бромфенил)этанон (8,127 г, 32,44 ммоль) в ДМФ (105 мл) и перемешивают при комнатной температуре 55 мин. ДМФ удаляют в вакууме, оставшийся осадок распределяют между этилацетатом (300 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывают водой (200 мл) и соевым раствором, сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и концентрируют. Из осадка подготавливают сито с силикагелем подвергают флэш-хроматографии (силикагель; 50-60% этилацетат/гексаны), получают образец 14, (S)-трет-бутил-2-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат в виде белого твердого тела (12,8 г).  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 м.д., 400 МГц):  $\delta$  8,25-8,14 (m, 1H), 7,92 (br d, J=8,0, 2H), 7,75 (br d, J=8,6, 2H), 4,61 (dd, J=18,3, 5,7, 1H), 4,53 (dd, J=18,1, 5,6, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,18-2,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,40/1,34 (два app br s, 9H). RT = 1,70 мин (условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $C_{18}H_{23}BrN_2NaO_4$ : 433,07; найденное значение: 433,09  $[M+Na]^+$ .

Образец 14a		RT = 1,59 мин. (Условия 4); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{18}H_{21}BrF_2N_2O_4$ : 446,06; найденное значение: 445,43 (M- H)-.
Образец 14b		ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{18}H_{23}BrN_2O_4$ : (M+Na)+ = 433,08; найденное значение: 433,12

## Образец 14c

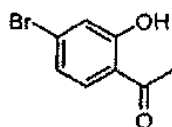


## Образец 14с; этап 1



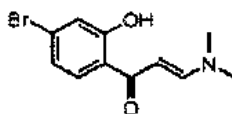
Ацетилхлорид (10,2 мл, 144 ммоль) добавляют по каплям в течение 1 ч в холодный (на ледяной бане) раствор 3-бромфенола (25 г, 144 ммоль) и пиридина (10,8 мл, 144 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и перемешивают реакционную смесь 18 ч при комнатной температуре. Затем добавляют воду (150 мл) и экстрагируют органический слой с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои промывают в 2,5N NaHSO<sub>4</sub>, 3N NaOH, воде, солевом растворе и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтруют. После концентрирования получают 3-бромфенил ацетат в виде розовой жидкости (28 г, 96%). Газовая хроматография-масс-спектрометрия: 214 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,37-7,39 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,04-7,07 (t, 1H), 2,30 (s, 3H).

## Образец 14с; этап 2



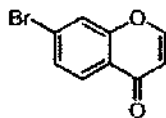
3-Бромфенил ацетат (36 г, 167 ммоль) и безводный AlCl<sub>3</sub> (33,5 г, 251 ммоль) нагревают при 140-150°C в течение 2 ч. После охлаждения смеси в нее добавляют 5%-ный раствор HCl (100 мл) и нагревают (паровая баня), пока твердые вещества не растворятся. Коричневое масло отделяют и экстрагируют в дихлорметан. К экстракту добавляют 5N NaOH (300 мл) и воду в количестве, достаточном для растворения осадка. Водный слой отделяют, подкисляют (pH 2,0) и экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют, в результате получают кристаллы 1-(4-бром-2-гидроксифенил) этанона (35,8 г, 99%). Газовая хроматография-МС (214 M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 11,99 (s, 1H, OH), 7,77-7,80 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13-7,15 (dd, 1H), 2,6 (s, 3H).

## Образец 14с; этап 3



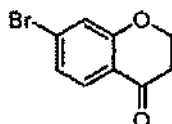
К 1-(4-бром-2-гидроксифенил)этанону (35,8 г, 167 ммоль) в сухом бензоле (800 мл) добавляют N,N-диметилформамиддиметилацетал (44 мл, 333 ммоль) и раствор нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч, затем концентрируют до сухого состояния. Полученный остаток растворяют в дихлорметане (300 мл) и фильтруют через SiO<sub>2</sub>. Органический слой концентрируют и получают (E)-1-(4-бром-2-гидроксифенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он в виде ярко-желтого твердого вещества (31,9 г, 71%). ЖХ/МС: 270 (M + H); <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 14,96 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 6,96-7,02 (dd, 2H), 5,92-5,96 (d, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

## Образец 14с; этап 4



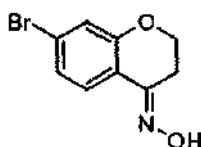
Концентрированную HCl (100 мл) добавляют к раствору (E)-1-(4-бром-2-гидроксифенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (31,9 г, 118 ммоль) в дихлорметане (900 мл) и реакционную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником 40 мин, интенсивно перемешивая. После охлаждения до комнатной температуры органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают раствором 3M карбоната калия, воды и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и концентрации образуется 7-бром-4H-хромен-4-он в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС 224,9 (M + H); <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,29-8,31 (d, 1H), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,64-7,66 (dd, 1H), 6,37-6,39 (d, 1H).

## Образец 14с; этап 5



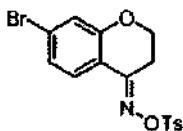
Раствор 7-бром-4Н-хромен-4-она (26 г, 116 ммоль) в сухом ТГФ (500 мл) в атмосфере с высоким содержанием азота в течение 1 ч охлаждают до  $-80^{\circ}\text{C}$  и добавляют 173 мл диизобутиلالюминия гидрида (2М в толуоле) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре еще 30 мин., гасят суспензией  $\text{SiO}_2$  (52 г)/водой (52 мл) и дают нагреться до  $0^{\circ}\text{C}$ . Раствор фильтруют,  $\text{SiO}_2$  промывают этилацетатом и объединенный фильтрат концентрируют до сухого состояния. Остаток растворяют в  $\text{CHCl}_3$  (400 мл), промывают в 1N NaOH (300 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. После очистки с помощью хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (сито 60-120)  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир (градиентное элюирование 0-15%) получают 7-бромхромен-4-он 18,1 г (69%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС 229,0 (M+2H);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,64-7,67 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22-7,25 (d, 1H), 4,53-4,57 (t, 2H), 2,76-2,80 (t, 2H).

Образец 14с; этап 6



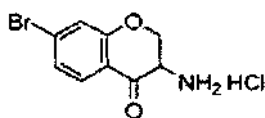
NaOAc (3,78 г, 46,2 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) добавляют к раствору 7-бром-4-хроменона (3,5 г, 15,4 ммоль) и гидроксилamina гидрохлорида (1,75 г, 23,1 ммоль) в EtOH (70 мл). Реакционную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Остаток разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$ , осадок фильтруют и получают 7-бромхромен-4-он оксим в виде игольчатых кристаллов 3,5 г (98%). ЖХ/МС: 244 (M+2H), RT = 1,7 мин (условия 2);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 11,37 (s, OH, 1H), 7,76-7,70 (d, 1H), 7,09-7,13 (d, 2H), 4,16-4,20 (t, 2H), 2,79-2,83 (t, 2H).

Образец 14с; этап 7



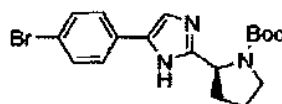
p-Толуолсульфоновый ангидрид (5 г, 16 ммоль) добавляют к раствору 7-бромхромен-4-он оксима (3,5 г, 14,46 ммоль) и триэтиламина (2,4 мл, 17,35 ммоль) в дихлорметане (125 мл). Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре и промывают водой, солевым раствором и сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Фильтрация и концентрация при пониженном давлении позволяет получить 7-бромхромен-4-он-O-p-толуолсульфоксим 5,5 г (96%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС 398 (M+2H); RT = 1,92 мин (условия 1).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,89-7,91 (d, 2H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,48-7,50 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,18 (d, 1H), 4,20-4,23 (t, 2H), 2,97-3,00 (t, 2H), 2,40 (s, 1H).

Образец 14с; этап 8



Раствор калия этоксида (1,27 г, 15,11 ммоль) в этаноле (35 мл) добавляют к раствору 7-бромхромен-4-он-O-p-толуолсульфоксима (5,7 г, 14,3 ммоль) в толуоле (60 мл), смесь перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре. Осадок (калия тозилат) удаляют путем фильтрации и промывают диэтиловым эфиром. К объединенным фильтратам добавляют 3N HCl (20 мл) в метаноле и перемешивают раствор 2 ч при комнатной температуре для получения соли HCl. После удаления растворителя остаток тритурируют с диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают эфиром и сушат, в результате получая 7-бром-3-аминохромен-4-он гидрохлорид 2,8 г (80%) в виде грязно-белого порошка. ЖХ/МС 244 (M+2H); RT = 3,77 (условия 2);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,79 (bs, 2H), 7,71-7,74 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,37 (d, 1H), 4,67-4,80 (m, 2H), 4,43-4,51 (t, 1H).

Образец 14с (Получен способом, описанным для Образца 14, и является производным от соединения, полученного на этапе 8)		RT = 1,76 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_5$ : 439,09; найденное значение: 439 (M+H).
---	--	--

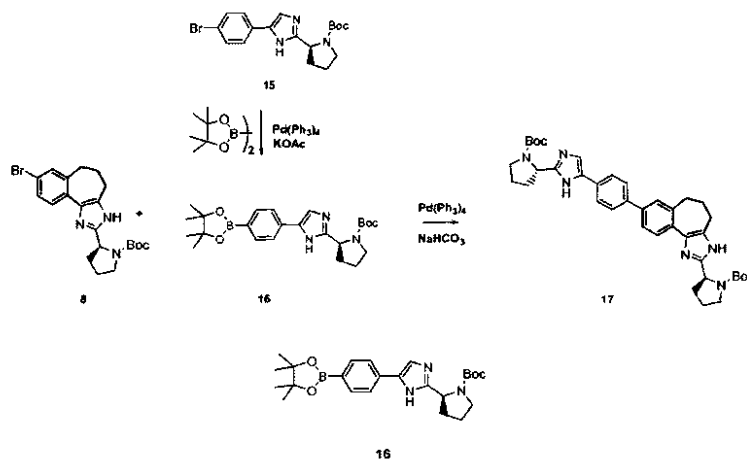


15

Смесь образца 14, (S)-трет-бутил-2-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (12,8 г, 31,12 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (12,0 г, 155,7 ммоль) в ксилонах (155 мл) нагревают в запаянной пробирке при  $140^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме и остаток осторожно распределяют между этилацетатом и водой, куда добавляют достаточно насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  так, чтобы pH водной фазы стал слегка основным после встряхивания двухфазной системы. Слои разделяют и водный слой экстрагируют с использованием дополнительного этилацетата. Объединенные органические фазы промывают солевым раствором, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и концентрируют. Полученный материал перекристаллизовывают из этилацетата/гексанов, получая в результате две порции образца 15, (S)-трет-бутил-2-(5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата, 5,85 г. Маточный раствор концентрируют в вакууме и подвергают флэш-хроматографии (силикагель, 30% этилацетат/гексаны), чтобы получить дополнительно 2,23 г.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  м.д., 400 МГц):  $\delta$  12,17/11,92/11,86 (m, 1H), 7,72-7,46/7,28 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (app br s, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,40/1,15 (app br s, 9H). RT = 1,71 мин (условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$ : 392,10; найденное значение: 391,96; МСВР: анал. вычисл. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$ : 392,0974; найденное значение: 392,0959  $[\text{M}+\text{H}]$ .

Образец 15a (Получен из образца 14a)		RT = 1,59 мин. (Условия 4); МСНР: анал. вычисл. для: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : 428,27; найденное значение: 428,02 (M+H).
Образец 15b (Получен из образца 14b)		МСНР: Анал. вычисл. для: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$ : 392,10; найденное значение: 391,96 (M+H).
Образец 15c (Получен из образца 14c)		RT = 1,6 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3$ : 420,33; найденное значение 422,2 (M+2H).

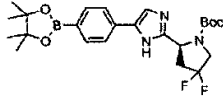
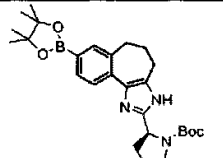
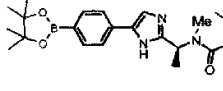
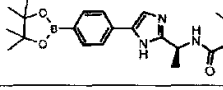
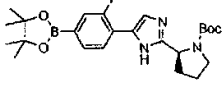
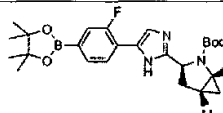
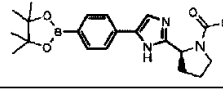
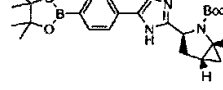
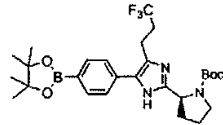
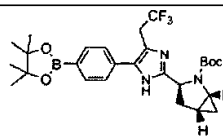
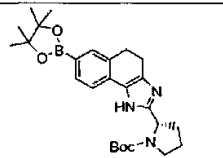
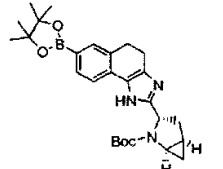
## Маршрут синтеза 9.



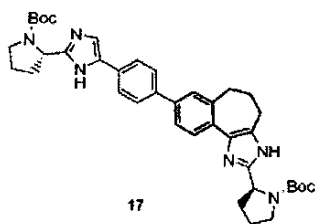
16

$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (469 мг, 0,406 ммоль) помещают в трубку повышенного давления с завинчивающейся крышкой, в которую предварительно налита смесь образца 15, (S)-трет-бутил-2-(5-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (4 г, 10,22 ммоль), бис(пинаколато)диборона (5,4 г, 21,35 ммоль), ацетата калия (2,6 г, 26,21 ммоль) и 1,4-диоксана (80 мл). Колбу с реакционной смесью продувают азотом, закрывают крышкой, нагревают (на масляной бане  $80^\circ\text{C}$ ) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Сырой материал осторожно разделяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) и водной средой (50 мл воды +10 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ ). Водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенную органическую фазу сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный материал очищают с использованием флэш-хроматографии (образец вводился с элюирующим растворителем; 20-35% этилацетат/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), в результате получают образец 16, (S)-

трет-бутил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат, загрязненный пинаколом, в виде грязно-белого плотного твердого вещества; относительное молярное соотношение образца 16 и пинакола составило приблизительно 10:1 (<sup>1</sup>H ЯМР). После 2,5 дней воздействия высоким вакуумом образец весил 3,9 г. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 м.д., 400 МГц): 12,22/11,94/11,87 (m, 1H), 7,79-7,50/7,34-7,27 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (app br s, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,27-1,77 (m, 4H), 1,45-1,10 (m, 21H). RT = 1,64 мин (условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 440,27; найденное значение: 440,23.

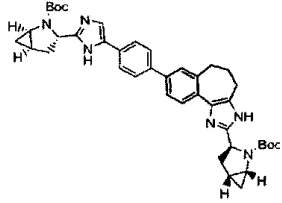
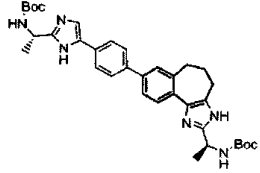
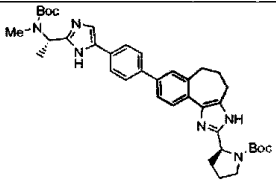
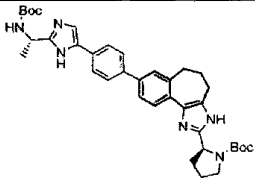
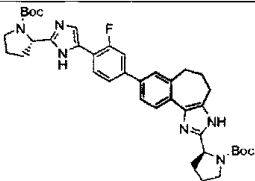
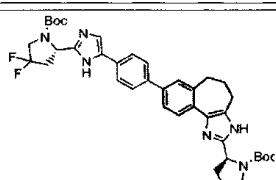
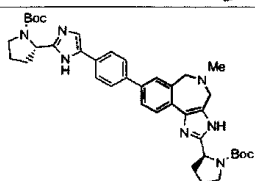
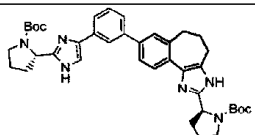
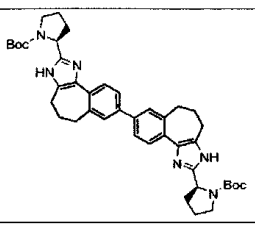
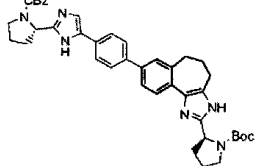
Образец 16a (Получен из Образца 15a)		RT = 1,62 мин. (Условия 3); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> BF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 475,34; найденное значение: 474,78 (M-H).
Образец 16b (Получен из Образца 8)		RT = 1,9 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 497,3; найденное значение: 479 (M+H).
Образец 16c (Получен из Образца 10b)		RT = 1,83 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 427; найденное значение: 427 (M+H).
Образец 16d (Получен из Образца 10b.1)		RT = 1,84 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 413; найденное значение: 414 (M+H).
Образец 16e (Получен из образца 10b.5)		RT = 2,62 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> BFN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 458,26; найденное значение: 458,23 (M+H).
Образец 16e.1 (Получен из образца 10b.6)		RT = 2,46 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> BFN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 470,26; найденное значение: 470,19 (M+H).
Образец 16f (Получен из образца 10b.4)		RT = 1,84 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 473; найденное значение: 474 (M+H).
Образец 16g (Получен из образца 10b.7)		RT = 1,59 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 452,27; найденное значение: 452,23 (M+H).
Образец 16h (Получен из образца 8c)		RT = 1,9 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> BF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 536,29; найденное значение: 536,37 (M+H).
Образец 16i (Получен из образца 10b.3)		RT = 1,9 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> BF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 534,27; найденное значение: 534,21 (M+H)+.
Образец 16j (Получен из образца 10a.3)		RT = 2,46 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 466,29; найденное значение: 466,27 (M+H)+.
Образец 16k (Получен из образца 10a.5)		RT = 2,48 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 478,29; найденное значение: 478,27 (M+H)+.





Образец 8 (950 мг, 2,19 ммоль); образец 16, (S)-трет-бутил-2-(5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (965 мг, 2,2 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (462 мг, 5,5 ммоль) растворяют в 1,2-диметоксиэтаноле (25 мл) и добавляют воду (4 мл). Реакционную смесь извлекают и пропускают через струю азота (3х), добавляют  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (127 мг, 0,11 ммоль) и смесь нагревают (на масляной бане при температуре  $80^\circ\text{C}$ ) в закрытом крышечкой сосуде высокого давления объемом 100 мл в течение 8 ч. К смеси добавляют дополнительный катализатор (35 мг) и продолжают нагревать в течение 16 ч. После охлаждения раствор разделяют в EtOAc/воде и органический слой промывают солевым раствором. Сырой продукт помещают ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) в колонку с силикагелем 40 (S) Biotage® и осуществляют градиентное элюирование от 20-100% В (А =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; В = EtOAc) для 1 л и более, в результате получают образец 17, 680 мг (49%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,05 (br s, 1H), 7,78 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,66 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 4,86-4,70 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 4H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 8H), 1,40/1,16 (s, 9H). RT = 1,7 мин (условия 1). МСНР: анал. вычисл. для  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_4$ : 665,38; найденное значение: 665,39 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_4$ : 665,3815; найденное значение: 665,33845 (M+H).

Образец 17a (Получен из Образца 16 и Образца 8b)		RT = 2,38 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_5$ : 666,80; найденное значение: 665,2 (M-H).
Образец 17a.1 (Получен из Образца 16b и Образца 10b.2)		RT = 1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$ : 747,38; найденное значение: 747,33 (M+H).
Образец 17a.2 (Получен из Образца 16b и Образца 8c)		RT = 1,7 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$ : 761,3997; найденное значение: 761,4005 (M+H).
Образец 17b (Получен из Образца 16 и Образца 10)		RT = 1,8 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_4$ : 675,37; найденное значение: 675,35 (M+Na).
Образец 17b.1 (Получен из Образца 16 и Образца 10a.1)		RT = 1,65 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_5$ : 654,82; найденное значение: 655,4 (M+H).
Образец 17c (Получен из Образца 16 и Образца 10a)		RT = 1,8 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4$ : 639,37; найденное значение: 639,32 (M+H).

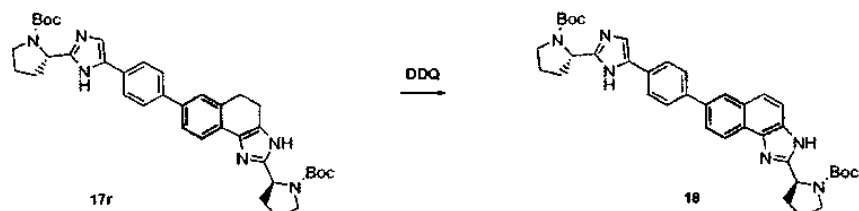
Образец 17с.1 (Получен из Образца 16g и Образца 10a.2)		RT =1,6 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{41}H_{49}N_6O_4$ : 689,38; найденное значение: 689,43 (M+H).
Образец 17d (Получен из Образца 16d и Образца 10a)		RT =1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{35}H_{44}N_6O_4$ : 613,34; найденное значение: 613,28 (M+H).
Образец 17e (Получен из Образца 16с и Образца 8)		RT =1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{38}H_{48}N_6O_4$ : 653,38; найденное значение: 653,50 (M+H).
Образец 17f (Получен из Образца 16d и Образца 8)		RT =1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{37}H_{46}N_6O_4$ : 639,37; найденное значение: 639,50 (M+H).
Образец 17g (Получен из образца 16e and Образец 8)		RT =1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{39}H_{47}FN_6O_4$ : 683,37; найденное значение: 683,18 (M+H).
Образец 17h (Получен из Образца 16a и Образца 8)		RT = 2,31 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{39}H_{47}F_2N_6O_4$ : 701,35; найденное значение: 701,69 (M+H).
Образец 17i (Получен из Образца 16 и Образца 8a)		RT = 2,02 мин. (Условия 2); МСНР: Анал. вычисл. для: $C_{39}H_{50}N_7O_4$ : 680,3924; найденное значение: 680,3957 (M+H).
Образец 17j (Получен из Образца 16b и Образца 15b)		RT =1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{39}H_{48}N_6O_4$ : 665,38; найденное значение: 665,37 (M+H).
Образец 17k (Получен из Образца 16b и Образца 8)		RT =1,8 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{52}N_6O_4$ : 705,41; найденное значение: 705,40 (M+H).
Образец 17m (Получен из Образца 16f и Образца 8)		RT =1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{46}N_6O_4$ : 699,37; найденное значение: 699,47 (M+H).

Образец 17п (Получен из Образца 16 и Образца 7)		RT = 2,41 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{39}H_{49}N_6O_5$ : 681,38; найденное значение: 681,49 (M+H).
Образец 17о (Получен из Образца 16 и Образца 13а.2)		RT = 1,7 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{39}H_{38}N_6O_4$ : 665,3810; найденное значение: 665,3789 (M+H).
Образец 17р (Получен из Образца 16 и Образца 13б.2)		RT = 1,7 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{39}H_{38}N_6O_4$ : 665; найденное значение: 655 (M+H).
Образец 17q (Получен из Образца 16 и Образца 7с)		RT = 2,43 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{40}H_{51}N_6O_5$ : 695,39; найденное значение: 695,55 (M+H).
Образец 17г (Получен из Образца 16 и Образца 10а.3)		RT = 2,25 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{38}H_{47}N_6O_4$ : 651,37; найденное значение: 651,33 (M+H).
Образец 17г.а (Получен из Образца 16 и Образца 15с)		RT = 2,05 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{37}H_{44}N_6O_5$ : 652,78; найденное значение: 653,4 (M+H).

Образец 17г.1 (Получен из Образца 16h и Образца 10а.3)		RT = 1,73 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{41}H_{50}F_3N_6O_4$ : 747,38; найденное значение: 747,46 (M+H).
Образец 17г.2 (Получен из Образца 16g и Образца 10а.5)		RT = 2,17 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{40}H_{47}N_6O_4$ : 675,37; найденное значение: 675,39 (M+H).  МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{40}H_{47}N_6O_4$ : 675,3653; найденное значение: 675,3680 (M+H).
Образец 17г.3 (Получен из Образца 16i и Образца 10а.5)		RT = 1,72 мин. (Условия 1). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{42}H_{48}F_3N_6O_4$ : 757,3684; найденное значение: 757,3684 (M+H).
Образец 17г.4 (Получен из Образца 16j и Образца 10а.3)		RT = 2,21 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{40}H_{49}N_6O_4$ : 677,38; найденное значение: 677,36 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{40}H_{49}N_6O_4$ : 677,3810; найденное значение: 677,3803 (M+H).
Образец 17г.5 (Получен из Образца 16k и Образца 10а.5)		RT = 2,25 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{49}N_6O_4$ : 701,38; найденное значение: 701,36 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{42}H_{49}N_6O_4$ : 701,3810; найденное значение: 701,3798 (M+H).

Образец 17г.6 (Получен из Образца 16j и Образца 11a)		RT = 2,21 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{43}H_{47}N_6O_4$ : 711,37; найденное значение: 711,52 (M+H).
Образец 17г.7 (Получен из Образца 16k и Образца 11b)		RT = 2,06 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{45}H_{47}N_6O_4$ : 735,37; найденное значение: 735,38 (M+H).
Образец 17s (Получен из Образца 16e и Образца 10a.3)		RT = 2,31 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{38}H_{46}FN_6O_4$ : 669,36; найденное значение: 669,60 (M+H).
Образец 17s.1 (Получен из Образца 16e.1 и Образца 10a.5)		RT = 2,22 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{40}H_{46}FN_6O_4$ : 693,36; найденное значение: 693,36 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{40}H_{46}FN_6O_4$ : 693,3559; найденное значение: 693,3584 (M+H).
Образец 17s.2 (Получен из Образца 16e.1 и Образца 11b)		RT = 2,2 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{43}H_{44}FN_6O_4$ : 727,34; найденное значение: 727,35 (M+H).
Образец 17t (Получен из Образца 16a и Образца 11)		RT = 2,71 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{44}H_{39}F_2N_6O_5Si$ : 817,42; найденное значение: 817,71 (M+H).
Образец 17t.1 (Получен из Образца 16 и Образца 10a.4)		RT = 2,25 мин. (Условия 2); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{38}H_{43}F_2N_6O_4$ : 687,3465; найденное значение: 687,3497 (M+H).

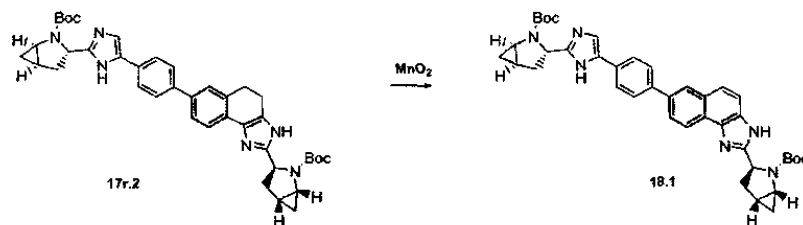
## Маршрут синтеза 10.



DDQ (116 мг, 0,51 ммоль) добавляют к раствору образца 17, (S)-трет-бутил-2-(7-(4-(5-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-нафто[1,2-d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (332 мг, 0,51 ммоль) в бензоле (5 мл) в атмосфере с высоким содержанием азота. Образовавшуюся темно-коричневую смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток помещают ( $CH_2Cl_2$ ) в колонку с силикагелем 25 (M) Biotage®. Сегмент 1: Градиентное элюирование от 50-100% В для 720 мл и более (A =  $CH_2Cl_2$ , B = 20%  $CH_3OH$  в  $CH_2Cl_2$ ). Сегмент 2: градиентное элюирование от 0-50% В для 720 мл и более (A =  $CH_2Cl_2$ ;

B = CH<sub>3</sub>OH); в результате получают образец 18, 261 мг (79%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95-7,55 (m, 8H), 5,1-4,8 (ротамеры, 2H), 3,67 (br. s, 1H), 3,57 (br. s, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,39-3,38 (m, 1H), 2,42-1,89 (m, 8H), 1,42/1,18 (s, 9H). RT = 2,24 мин (условия 2). МСНР: анал. вычисл. для C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 649,35; найденное значение: 649,65 (M+H).

Маршрут синтеза 10a.



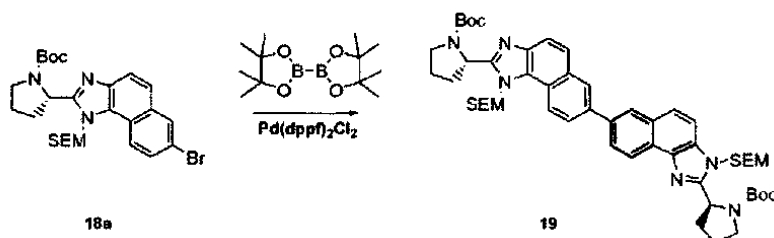
Активированный MnO<sub>2</sub> (77 мг, 0,889 ммоль) добавляют одной порцией к перемешанному раствору образца 17r.2 (200 мг, 0,296 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) и перемешивают суспензию в течение 4 ч. Затем добавляют дополнительную порцию MnO<sub>2</sub> (300 мг) и перемешивают смесь еще 16 ч. Эту последовательность операций повторяют до тех пор, пока ЖХ/МС не покажет отсутствие исходного материала. Реакционную смесь фильтруют через диатомит (Celite®), концентрируют и сушат в высоком вакууме в течение 1 ч, в результате получают образец 18,1 (185,8 мг, 92%) в виде желтовато-оранжевого твердого тела.

ЖХ/МС: RT = 2,24 мин, вычисл. для C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 673,35; найденное значение: 673,36 (M+H). МСВР: вычисл. для C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 673,3497; найденное значение: 673,3525 (M+H).

Образец 18a (Получен из Образца 11)		RT = 3,5 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Si: 546,18; найденное значение: 546,21 (M+H).
Образец 18b (Получен из Образца 10a.3)		RT = 2,74 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 416,08; найденное значение: 416,08 (M+H).
Образец 18b.1 (Получен из Образца 10a.4)		RT = 2,62 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 454,08 и 452,08; найденное значение: 454,01 и 454,01 (M+H).
Образец 18b.2 (Получен из Образца 17r.4)		RT = 2,28 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>40</sub> H <sub>45</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 673,35; найденное значение: 673,36 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: C <sub>40</sub> H <sub>45</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 673,3497; найденное значение: 673,3498 (M+H).
Образец 18b.3 (Получен из Образца 17r.6)		RT = 2,30 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>43</sub> H <sub>43</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 707,34; найденное значение: 707,52 (M+H).
Образец 18b.4 (Получен из Образца 17r.5)		Образец не описан.
Образец 18b.5 (Получен из Образца 17r.5)		RT = 2,32 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: C <sub>42</sub> H <sub>45</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 697,35; найденное значение: 697,36 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: C <sub>42</sub> H <sub>45</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 697,3497; найденное значение: 697,3488 (M+H).

Образец 18b.6 (Получен из Образца 17г.7)		RT = 2,13 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{45}H_{43}N_6O_4$ : 731,34; найденное значение: 731,32 (M+H).
Образец 18с (Получен из Образца 17с)		RT = 2,3 мин. (Условия 2). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{38}H_{44}FN_6O_4$ : 667,3403; найденное значение: 667,3419 (M+H).
Образец 18с.1 (Получен из Образца 17с.1)		RT = 2,29 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{40}H_{44}FN_6O_4$ : 691,34; найд. зн.: 691,33 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{40}H_{44}FN_6O_4$ : 691,3403; найд. зн.: 691,3420 (M+H).
Образец 18с.2 (Получен из Образца 17с.2)		RT = 2,05 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{41}H_{42}FN_6O_4$ : 725,32; найденное значение: 725,25 (M+H).
Образец 18d (Получен из Образца 17d)		RT = 2,87 мин. (Условия 2); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{44}H_{57}F_2N_6O_4Si$ 815,4122; найденное значение: 815,4149 (M+H).
Образец 18е (Получен из образца 17г.1)		RT = 2,34 мин. (Условия 2); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{38}H_{43}F_2N_6O_4$ : 685,3308; найденное значение: 685,3342 (M+H).
Образец 18f (Получен из Образцов 16а и 18b.1 согласно процедуре, описанной для Образца 17)		RT = 2,34 мин. (Условия 2); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{38}H_{41}F_4N_6O_4$ : 721,3120; найденное значение: 721,3128 (M+H).

## Маршрут синтеза 11.



[1,1'-бис(Дифенилфосфино)ферроцена]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (11,2 мг, 0,014 ммоль) добавляют к размешанному раствору образца 18а (150 мг, 0,274 ммоль), бис-пинакол диборана (34,8 мг, 0,137 ммоль), dppf (7,61 мг, 0,014 ммоль) и  $K_2CO_3$  (114 мг, 0,823 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) в атмосфере с высоким содержанием аргона в сосуде высокого давления с завинчивающейся крышкой. Раствор тщательно продувают аргоном, запечатывают и погружают в масляную баню, предварительно нагретую до 80°C, и перемешивают 18 ч.

Смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , соевым раствором, затем сушат ( $Na_2SO_4$ ) и фильтруют. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток помеща-

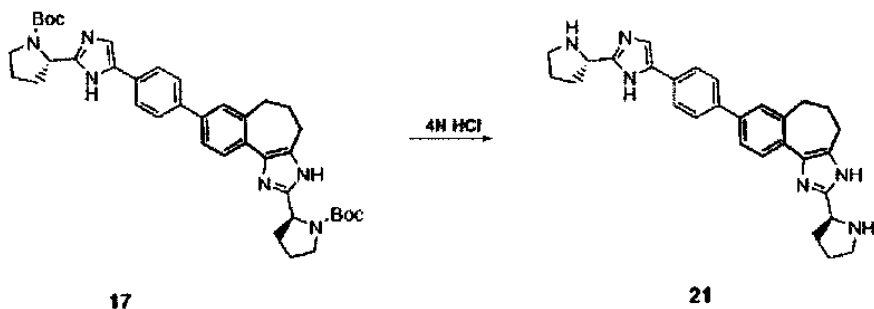
ют ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) в колонку с силикагелем 25 (М) Biotage®: сегмент 1: 10% В для 75 мл; сегмент 2: градиентное элюирование от 10-100% В для 1,8 л и более; (А = гексаны; В = EtOAc) позволяет получить образец 19, 88,7 мг (33%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,56-8,54 (m, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,95-7,91 (m, 4H), 5,83-5,76 (m, 4H), 5,30-5,22 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 4H), 3,53 (t,  $J=7,3$  Гц, 4H), 2,44-2,18 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 2H), 2,0-1,94 (m, 2H), 1,38/1,08 (s, 18H), 0,91-0,81 (m, 4H), -0,06 (s, 18H). RT = 3,2 мин (условия 2); МСВР: анал. вычисл. для  $\text{C}_{52}\text{H}_{73}\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}_2$ : 933,5125; найденное значение: 933,5132 (M+H).

Маршрут синтеза 12.



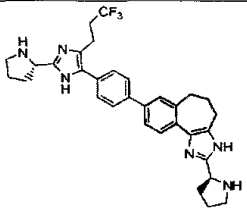
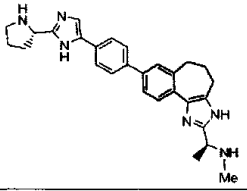
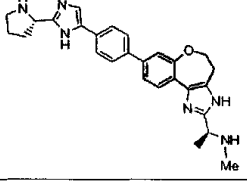
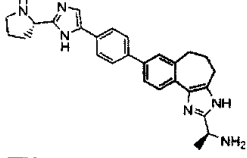
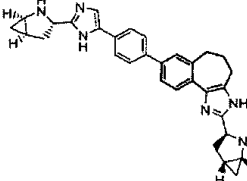
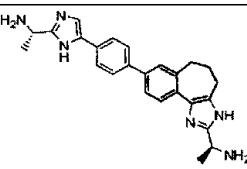
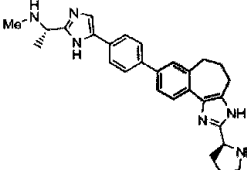
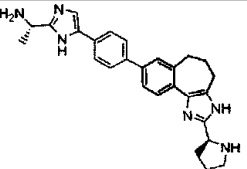
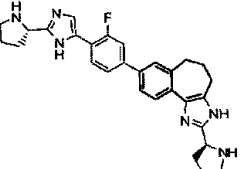
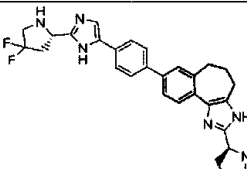
Триэтилфосфит (0,257 мл, 1,48 ммоль) добавляют к образцу 17q (340 мг, 0,489 ммоль) в ДМФ (5 мл) и перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Дополнительно добавляют триэтилфосфит каждые 8 ч (0,3 мл и 0,6 мл), пока ЖХ/МС не покажет, что реакция завершена. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток помещают ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) в колонку с силикагелем 25 (М) Biotage®. Сегмент 1: 0% В для 300 мл; сегмент 2: градиентное элюирование от 0-50% В для 1440 мл и более; сегмент 3: градиентное элюирование 50-100% В для 600 мл и более (А =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , В = 20%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) позволяет получить образец 20, 286 мг (82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,84-7,80 (m, 8H), 4,87-4,68 (m, 2H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 6H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,25-1,82 (m, 8H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,42/1,18 (s, 9H). RT = 2,32 мин (условия 2); МСВР: анал. вычисл. для  $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_6\text{O}_4$ : 679,40; найденное значение: 679,57 (M+H)<sup>+</sup>.

Маршрут синтеза 13.

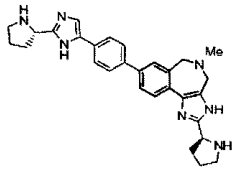
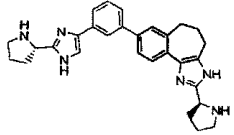
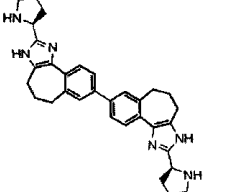
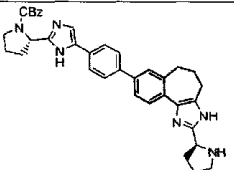
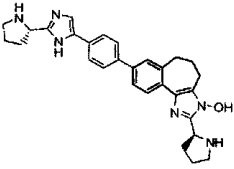
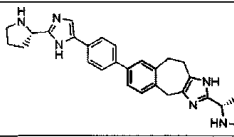
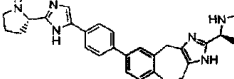
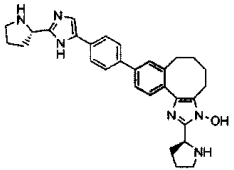
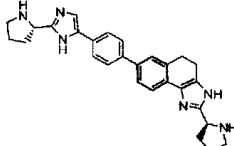
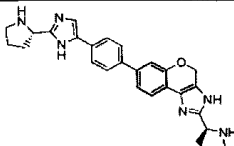
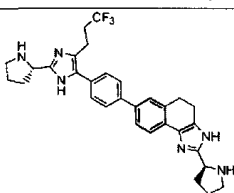


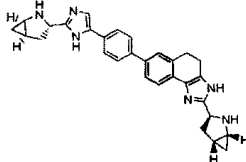
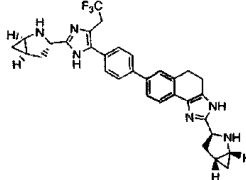
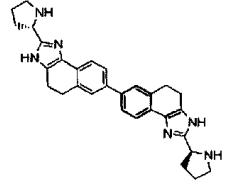
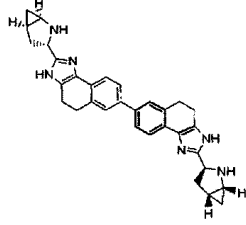
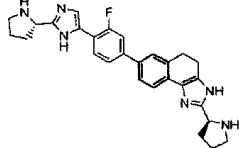
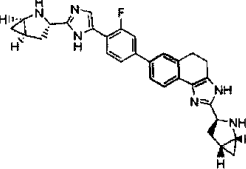
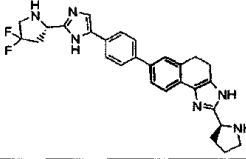
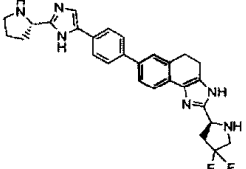
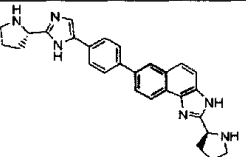
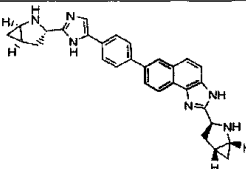
Образец 17 (411 мг, 0,62 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 мл) и добавляют HCl/диоксан (100 мл 4N), реакционную смесь перемешивают 4 ч. Растворители удаляют в вакууме, после чего тетра-НCl соль помещают в высокий вакуум на 18 ч, в результате чего образуется образец 21, 350 мг (94%), в виде HCl соли, которую в дальнейшем использовали без дополнительной очистки. RT = 1,3 мин (условия 1). ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6$ : 465; найденное значение: 465 (M+H).

Образец 21a (Получен из Образца 17a)		RT = 2,99 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_5$ : 466,57; найденное значение: 467,2,2 (M+H).
Образец 21a.1 (Получен из Образца 17a.1)		RT = 1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6$ : 547,28; найденное значение: 547,19 (M+H).

Образец 21a.2 (Получен из Образца 17a.2)		RT =1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{32}H_{36}F_3N_6$ : 561,29; найденное значение: 561,36 (M+H).
Образец 21b (Получен из Образца 17b)		RT =1,3 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{32}N_6$ : 452; найденное значение: 452 (M+H).
Образец 21b.1 (Получен из Образца 17b.1)		RT =1,2 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{37}H_{46}N_6O_3$ : 454,25; найденное значение: 455,2 (M+H).
Образец 21c (Получен из Образца 17c)		RT =1,3 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{27}H_{30}N_6$ : 438; найденное значение: 438 (M+H).
Образец 21c.1 (Получен из Образца 17c.1)		RT =1,2 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{31}H_{33}N_6$ : 489,28; найденное значение: 489,28 (M+H).
Образец 21 d (Получен из Образца 17d)		RT =1,2 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{25}H_{28}N_6$ : 412; найденное значение: 412 (M+H).
Образец 21e (Получен из Образца 17e)		RT =1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{32}N_6$ : 452; найденное значение: 452 (M+H).
Образец 21f (Получен из Образца 17f)		RT =1,2 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{27}H_{30}N_6$ : 438; найденное значение: 438 (M+H).
Образец 21 g (Получен из Образца 17g)		RT =1,3 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{29}H_{31}FN_6$ : 483; найденное значение: 483 (M+H).
Образец 21h (Получен из Образца 17h)		RT =1,7 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{29}H_{31}F_2N_6$ : 501,25; найденное значение: 501,51 (M+H).



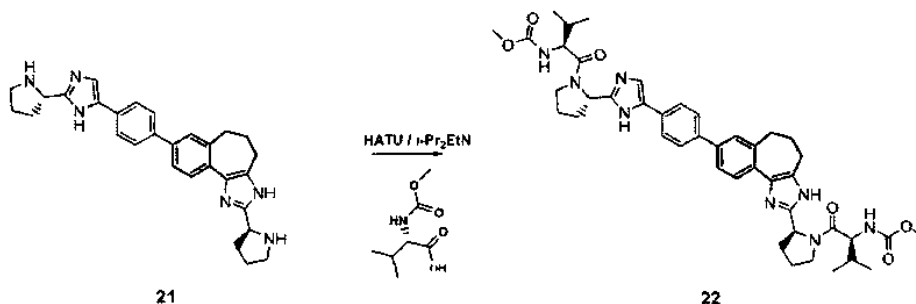
Образец 21i (Получен из Образца 17i)		RT = 1,5 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{29}H_{34}N_7$ : 480,28; найденное значение: 480,26 (M+H).
Образец 21j (Получен из Образца 17j)		RT = 1,3 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{29}H_{32}N_6$ : 464; найденное значение: 464 (M+H).
Образец 21k (Получен из Образца 17k)		RT = 1,3 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{32}H_{36}N_6$ : 505; найденное значение: 505 (M+H).
Образец 21m (Получен из Образца 17m)		RT = 1,5 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{37}H_{38}N_6O_2$ : 598; найденное значение: 598 (M+H).
Образец 21n (Получен из Образца 17n)		RT = 1,7 мин. (Условия 2) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{29}H_{33}N_6O$ : 481,26; найденное значение: 481,37 (M+H).
Образец 21o (Получен из Образца 17o)		RT = 2,1 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{29}H_{32}N_6$ : 464; найденное значение: 464 (M+H).
Образец 21p (Получен из Образца 17p)		RT = 2,0 мин. (Условия 1) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{29}H_{32}N_6$ : 464; найденное значение: 464 (M+H).
Образец 21q (Получен из Образца 17q)		RT = 1,7 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{30}H_{35}N_6O$ : 495,28; найденное значение: 495,37 (M+H).
Образец 21r (Получен из Образца 17r)		RT = 1,5 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{30}N_6$ : 451,26; найденное значение: 451,33 (M+H)*.
Образец 21r.a (Получен из Образца 17r.a)		RT = 1,1 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{37}H_{44}N_6O_5$ : 452,18; найденное значение: 453,2 (M+H).
Образец 21r.1 (Получен из Образца 17r.1)		RT = 1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{31}H_{34}F_3N_6$ : 547,28; найденное значение: 547,26 (M+H)*.

Образец 21г.2 (Получен из Образца 17г.2)		RT = 1,46 мин., (Условия 2), ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{30}H_{31}N_6$ (M+H): 475,26; найденное значение: 475,25. МСВР: анал. вычисл. для: $C_{30}H_{31}N_6$ : 475,2605; найденное значение: 475,2616 (M+H).
Образец 21г.3 (Получен из Образца 17г.3)		RT = 1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{32}H_{32}F_3N_6$ : 557,26; найденное значение: 557,22 (M+H).
Образец 21г.4 (Получен из Образца 17г.4)		RT = 1,43 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{30}H_{33}N_6$ : 477,28; найденное значение: 477,22 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{30}H_{33}N_6$ : 477,2761; найденное значение: 477,2765 (M+H).
Образец 21г.5 (Получен из Образца 17г.5)		RT = 1,56 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{32}H_{33}N_6$ : 501,28; найденное значение: 501,29 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{32}H_{33}N_6$ : 501,2761; найденное значение: 501,2761 (M+H).
Образец 21s (Получен из Образца 17s)		RT = 1,7 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{30}FN_6$ : 469,25; найденное значение: 469,47 (M+H)*.
Образец 21s.1 (Получен из Образца 17s.1)		RT = 1,62 мин., (Условия 2), ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{30}H_{30}FN_6$ : 493,25; найденное значение: 493,28 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{30}H_{30}FN_6$ : 493,2511; найд. зн.: 493,2520 (M+H).
Образец 21t (Получен из Образца 17t)		RT = 1,7 мин. (Условия 2) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{29}F_2N_6$ : 487,23; найденное значение: 487,51 (M+H).
Образец 21t.1 (Получен из Образца 17t.1)		RT = 1,7 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{29}F_2N_6$ : 487,24; найденное значение: 487,51 (M+H).
Образец 21u (Получен из Образца 18)		RT = 1,6 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{29}N_6$ : 449,25; найденное значение: 449,46 (M+H).
Образец 21u.1 (Получен из Образца 18.1)		RT = 1,61 мин. (Условия 2), ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{30}H_{29}N_6$ : 473,36; найденное значение: 473,28 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{30}H_{29}N_6$ : 473,2448; найденное значение: 473,2457 (M+H).

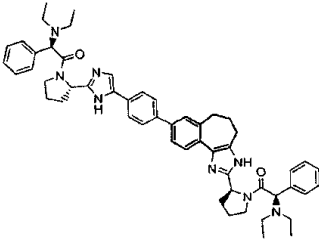
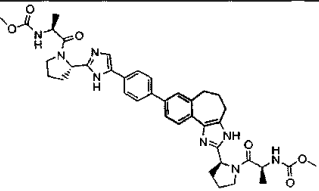
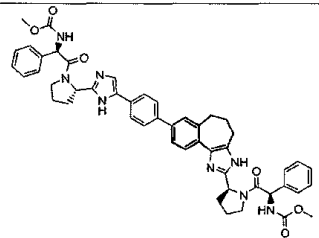
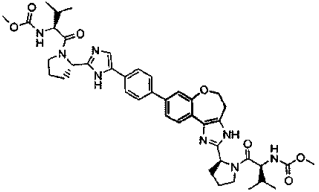
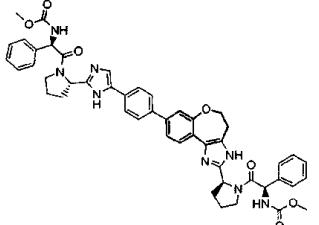
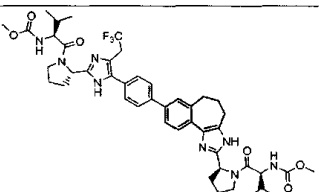
Образец 21u.2 (Получен из Образца 18b.2)		См. ниже Образец 21x.
Образец 21u.3 (Получен из Образца 18b.3)		RT = 2,10 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{38}H_{35}N_6O_2$ : 607,46; найденное значение: 607,46 (M+H).
Образец 21u.4 (Получен из Образца 18b.4)		Образец не описан.
Образец 21u.5 (Получен из Образца 18b.5)		RT = 1,82 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{32}H_{29}N_6$ : 497,25; найденное значение: 497,29 (M+H). МСВР: Вычисл. для: $C_{32}H_{29}N_6$ : 497,2448; найденное значение 497,2448 (M+H).
Образец 21u.6 (Получен из Образца 18b.6)		RT = 1,91 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{40}H_{35}N_6O_2$ : 631,28; найденное значение: 631,27 (M+H).
Образец 21v (Получен из Образца 18c)		RT = 1,8 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{28}FN_6$ : 467,24; найденное значение: 467,43 (M+H).
Образец 21v.1 (Получен из Образца 18c.1)		RT = 1,7 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{30}H_{28}FN_6$ : 491,24; найденное значение: 491,25 (M+H). МСВР: Вычисл. для: $C_{30}H_{28}FN_6$ : 491,2354; найд. зн.: 491,2364 (M+H).
Образец 21v.2 (Получен из Образца 18c.2)		RT = 1,76 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{38}H_{34}FN_6O_2$ : 625,27; найденное значение: 625,19 (M+H).
Образец 21w (Получен из Образца 18d)		RT = 1,9 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{27}F_2N_6$ : 485,23; найденное значение: 485,46 (M+H).

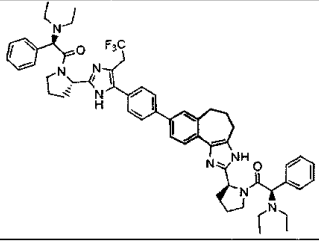
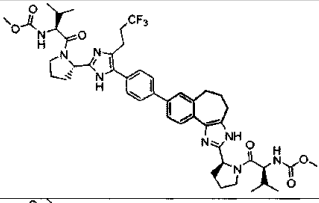
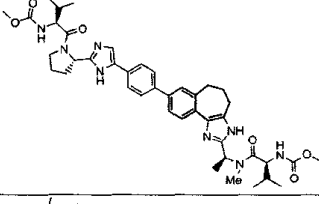
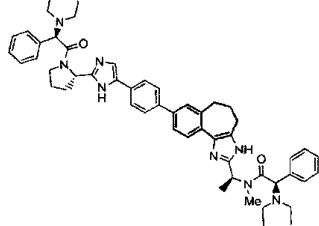
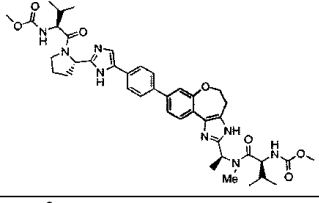
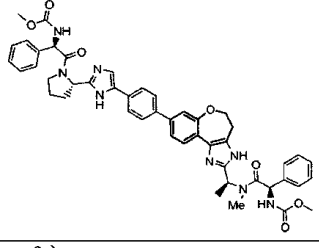
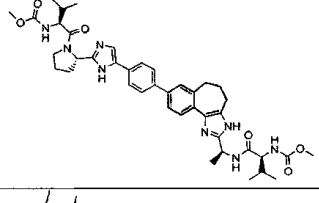
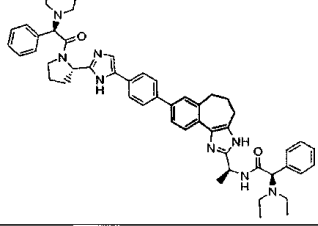
Образец 21w.1 (Получен из Образца 18e)		RT = 1,8 мин. (Условия 2) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{27}F_2N_6$ : 485,23; найденное значение: 485,30 (M+H).
Образец 21w.2 (Получен из Образца 18f)		RT = 2,3 мин. (Условия 2) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{28}H_{25}F_4N_6$ : 521,21; найденное значение: 521,28 (M+H).
Образец 21x (Получен из Образца 19) ПРИМЕЧАНИЕ: Идентичен Образцу 21u.2		RT = 1,7 мин. (Условия 2) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{30}H_{29}N_6$ : 473,24; найденное значение: 473,27 (M+H).
Образец 21x.1 (Получен из Образца 20)		RT = 1,6 мин. (Условия 2) ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{30}H_{35}N_6$ : 479,29; найденное значение: 479,39 (M+H).

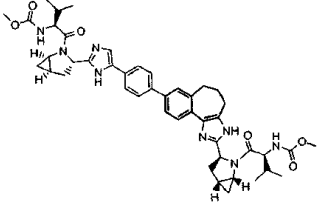
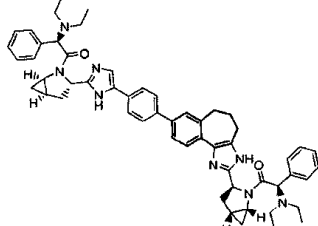
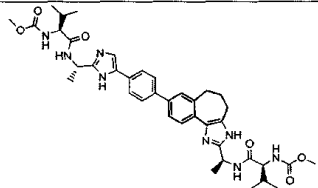
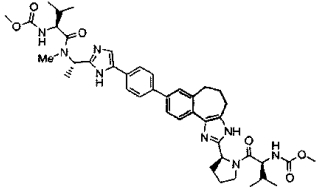
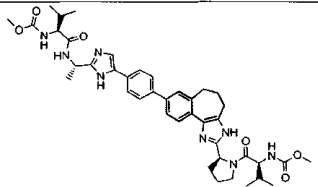
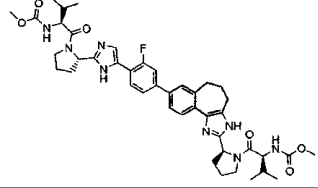
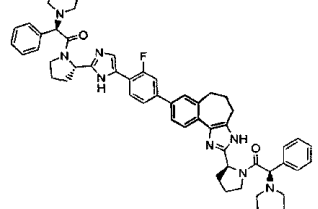
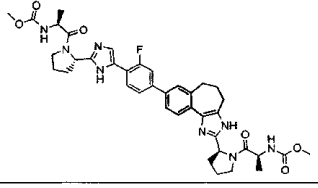
## Маршрут синтеза 14.

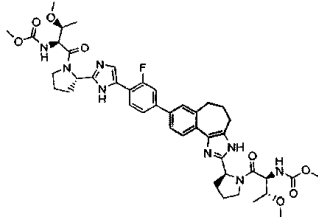
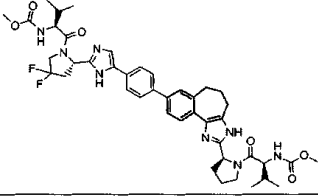
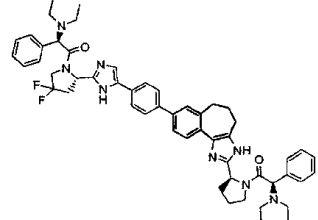
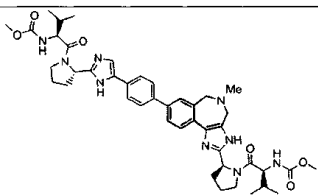
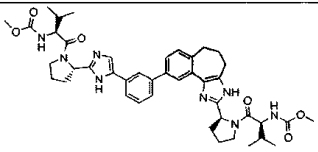
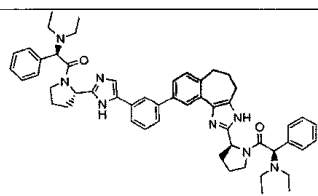
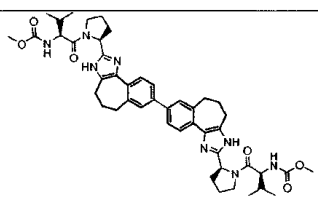
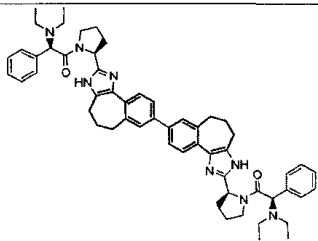
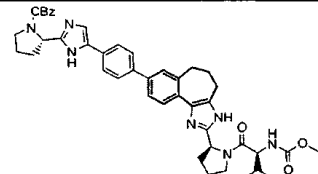


НATU (88 мг, 0,33 ммоль) добавляют, быстро перемешивая, к раствору образца 21 (87,5 мг, 0,145 ммоль), структуры 51: N-метоксикарбонил-L-валина (63,3 мг, 0,36 ммоль) и основания Хунига (0,23 мл, 1,25 ммоль) в ДМФ (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивают 16 ч, после чего разбавляют  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1 об.) и сразу подвергают полупрепаративной ВЭЖХ (4 инъекции по 2 мл каждая; аппарат Dynamaх 60А препаративная колонка С8, 25-100% В в течение 30 мин; скорость потока 20 мл/мин, длина волны 220 нм; растворитель А = 0,1% ТФУ в 10% метанол/90%  $\text{H}_2\text{O}$ ; растворитель В = 0,1% ТФУ в 90% метанол/10%  $\text{H}_2\text{O}$ ), в результате получают образец 22 (ТФУ соль).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,04-8,02 (m, 1H), 7,78-7,58 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 5,09-5,01 (m, 2H), 4,1-4,03 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 8H), 0,79-0,81 (m, 12H). RT = 1,57 мин (условия 1). МСНР: анал. вычисл. для  $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$ : 779,42; найденное значение: 779,48 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для  $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$ : 779,4245; найденное значение: 779,4249 (M+H).

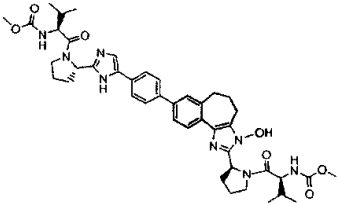
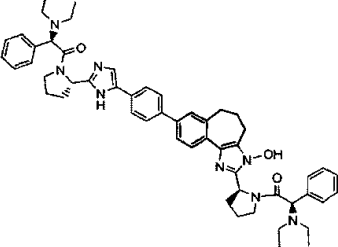
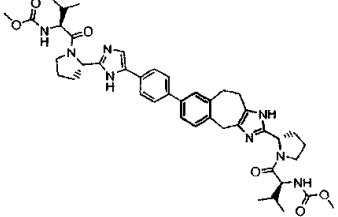
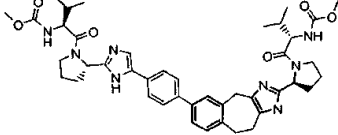
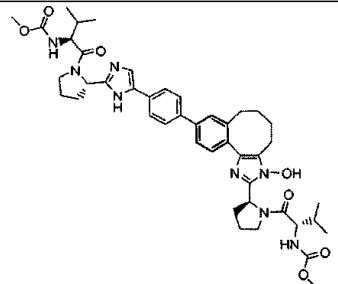
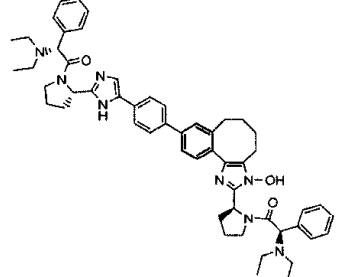
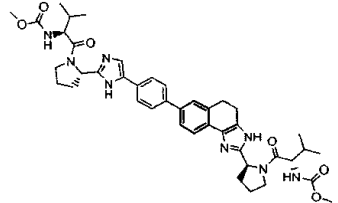
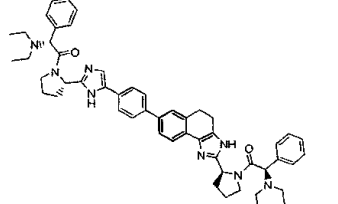
Образец 22.1 (Получен из Образца 21 и Структуры-2)		RT = 1,4 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{53}H_{62}N_8O_2$ : 843,51; найденное значение: 843,89 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{53}H_{62}N_8O_2$ : 843,5047; найденное значение: 843,5099 (M+H).
Образец 22.2 (Получен из образца 21 и Структуры-52)		RT = 1,4 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{39}H_{46}N_8O_6$ : 723,36; найденное значение: 723,39 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{39}H_{46}N_8O_6$ : 723,3619; найденное значение: 723,3643 (M+H).
Образец 22.3 (Получен из образца 21 и Структуры-4)		RT = 1,7 мин. (Условия 1); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{49}H_{50}N_8O_6$ : 723,39; найденное значение: 723,40 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{49}H_{50}N_8O_6$ : 847,3932; найденное значение: 847,3953 (M+H).
Образец 22a (Получен из образца 21a и Структуры-51)		RT = 2,0 мин. (Условия 4); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{53}N_8O_7$ : 781,41; найденное значение: 781,33 (M+H).
Образец 22a.1 (Получен из Образца 21a и Структуры-4)		RT = 2,2 мин. (Условия 4); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{48}H_{49}N_8O_7$ : 849,37; найденное значение: 849,25 (M+H).
Образец 22a.2 (Получен из Образца 21a.1 и Структуры-51)		RT= 1,6 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{45}H_{56}F_3N_8O_6$ : 861,4281; найденное значение: 861,4269 (M+H).

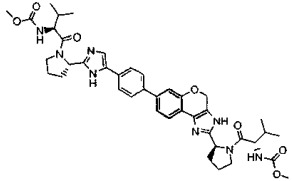
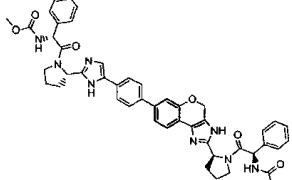
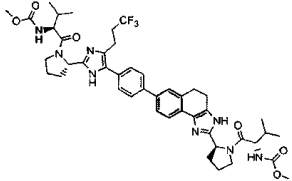
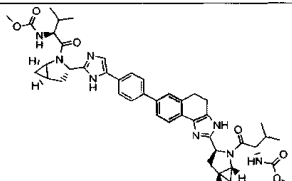
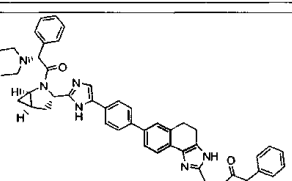
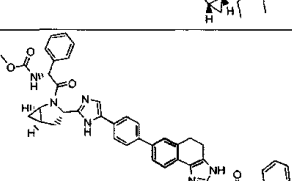
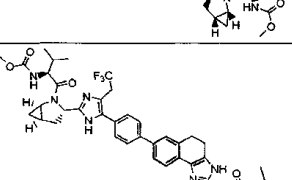
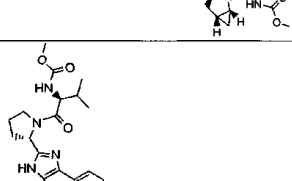
Образец 22a.3 (Получен из Образца 21a.1 и Структуры-2)		RT= 1,4 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{35}H_{64}F_3N_8O_2$ : 925,5099; найденное значение: 925,5096 (M+H).
Образец 22a.4 (Получен из Образца 21a.2 и Структуры-51)		RT = 1,6 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{46}H_{57}F_3N_8O_6$ : 875,4426; найденное значение: 875,4406 (M+H).
Образец 22b (Получен из Образца 21b и Структуры-51)		RT= 1,6 мин. (Условия 1); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{54}N_8O_6$ : 767,37; найденное значение: 767,42 (M+H).
Образец 22b.1 (Получен из Образца 21b и Структуры-2)		RT= 1,4 мин. (Условия 1); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{62}N_8O_2$ : 831,50; найденное значение: 831,63 (M+H).
Образец 22b.2 (Получен из образца 21b.1 и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 4); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{41}H_{53}N_8O_7$ : 769,40; найденное значение: 769,21 (M+H).
Образец 22b.3 (Получен из Образца 21b.1 и Структуры-4)		RT = 2,2 мин. (Условия 4); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{47}H_{49}N_8O_7$ : 837,37; найденное значение: 837,19 (M+H).
Образец 22c (Получен из Образца 21c и Структуры-51)		RT = 1,5 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{41}H_{52}N_8O_6$ : 753,4083; найденное значение: 753,4085 (M+H).
Образец 22c.1 (Получен из Образца 21c и Структуры-2)		RT = 1,4 мин. (Условия 1); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{51}H_{60}N_8O_2$ : 817,49; найденное значение: 817,62 (M+H).

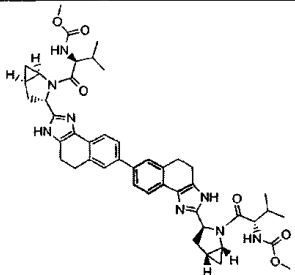
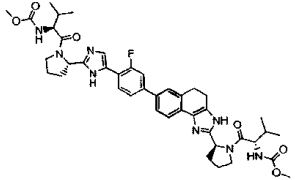
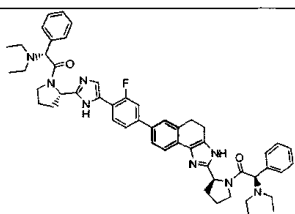
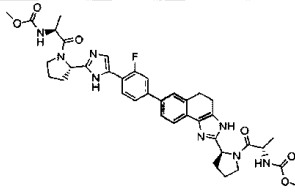
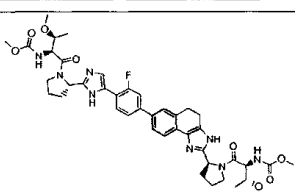
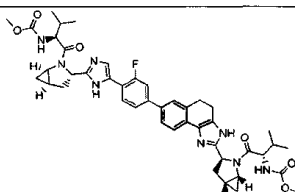
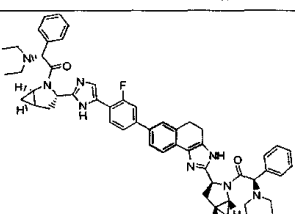
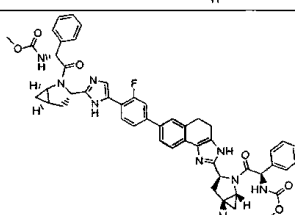
Образец 22с.2 (Получен из Образца 21с.1 и Структуры-51)		RT= 1,5 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{45}H_{55}N_8O_6$ : 803,4239; найденное значение: 803,4236 (M+H).
Образец 22с.3 (Получен из Образца 21с.1 и Структуры-2)		RT= 1,3 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{55}H_{63}N_8O_2$ : 867,5068; найденное значение: 867,5058 (M+H).
Образец 22d (Получен из Образца 21d и Структуры-51)		RT = ____ мин. (Условия 1); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{39}H_{50}N_8O_6$ : 727,39; найденное значение: 727,32 (M+H).
Образец 22е (Получен из Образца 21е и Структуры-51)		RT = 1,6 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{42}H_{54}N_8O_6$ : 767,4239; найденное значение: 767,4240 (M+H).
Образец 22f (Получен из Образца 21f и Структуры-51)		RT = 1,6 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{41}H_{52}N_8O_6$ : 753,41; найденное значение: 753,54 (M+H).
Образец 22g (Получен из Образца 21g и Структуры-51)		RT= 1,5 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{43}H_{53}FN_8O_6$ : 797,41; найденное значение: 797,21 (M+H).
Образец 22g.1 (Получен из Образца 21g и Структуры-2)		RT= 1,4 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{53}H_{61}FN_8O_2$ : 861,50; найденное значение: 861,31 (M+H).
Образец 22g.2 (Получен из Образца 21g и Структуры-52)		RT= 1,4 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{39}H_{45}FN_8O_6$ : 741,35; найденное значение: 741,19 (M+H).

Образец 22g.3 (Получен из Образца 21g и Структуры-86)		RT= 1,5 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{43}H_{53}FN_8O_6$ : 829,41; найденное значение: 829,25 (M+H).
Образец 22h (Получен из Образца 21h и Структуры-51)		RT = 2,05 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6$ : 815,41; найденное значение: 815,79 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6$ : 815,4056; найденное значение: 815,4032 (M+H).
Образец 22h.1 (Получен из Образца 21h и Структуры-2)		RT= 1,8 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{53}H_{60}F_2N_8O_2$ : 879,49; найденное значение: 879,86 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{53}H_{60}F_2N_8O_2$ : 879,4886; найденное значение: 879,4855 (M+H).
Образец 22i (Получен из Образца 21i и Структуры-51)		RT= 1,8 мин. (Условия 2); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{43}H_{56}N_8O$ : 794,44; найденное значение: 794,41 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{43}H_{56}N_8O$ : 794,4354; найденное значение: 794,4365 (M+H).
Образец 22j (Получен из Образца 21j и Структуры-51)		RT= 1,6 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{43}H_{54}N_8O_6$ : 779,42; найденное значение: 779,39 (M+H).
Образец 22j.1 (Получен из Образца 21j и Структуры-2)		RT= 1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{53}H_{62}N_8O_2$ : 843,51; найденное значение: 843,48 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для: $C_{53}H_{62}N_8O_4$ : 843,5074; найденное значение: 843,5079 (M+H).
Образец 22k (Получен из Образца 21k и Структуры-51)		RT= 1,7 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{46}H_{58}N_8O_6$ : 819,46; найденное значение: 819,50 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{46}H_{58}N_8O_6$ : 819,4558; найденное значение: 819,4547 (M+H).
Образец 22k.1 (Получен из образца 21k и Структуры-2)		RT= 1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{56}H_{66}N_8O_2$ : 883,54; найденное значение: 883,56 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{56}H_{66}N_8O_2$ : 883,5387; найденное значение: 883,5353 (M+H).
Образец 22m (Получен из Образца 21m и Структуры-51)		RT= 1,6 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{44}H_{49}N_7O_5$ : 756,39; найденное значение: 756,55 (M+H).

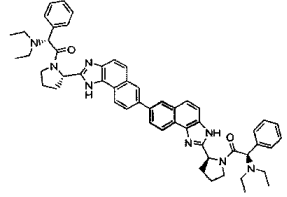
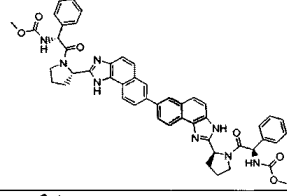
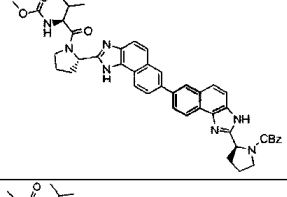
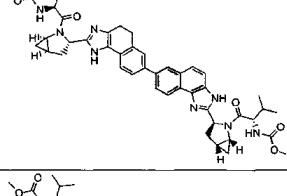
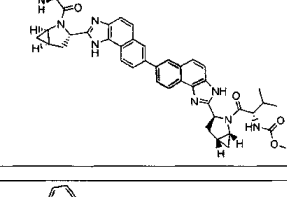
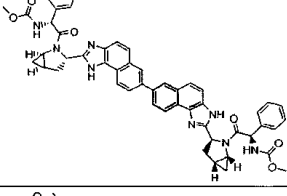
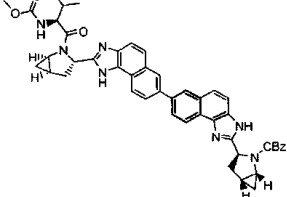
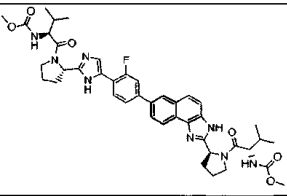
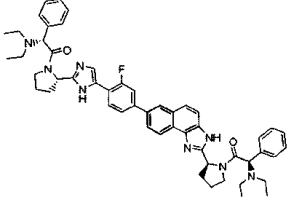


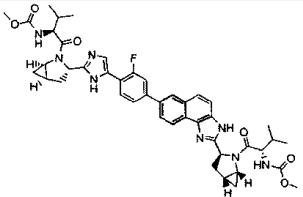
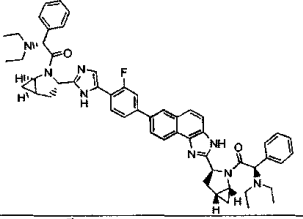
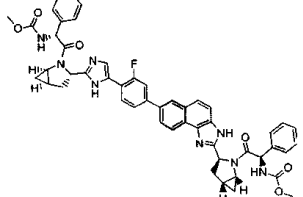
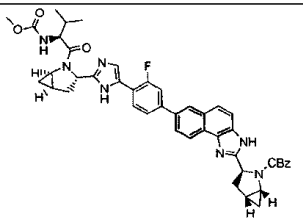
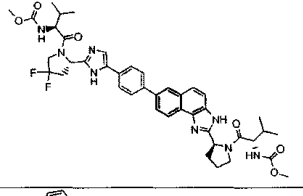
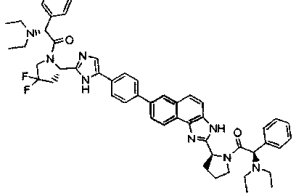
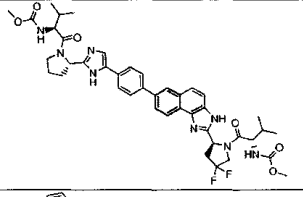
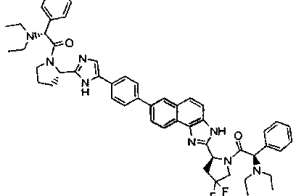
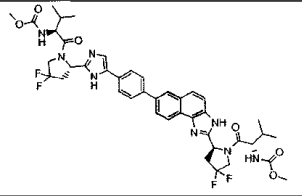
Образец 22п (Получен из Образца 21п и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{43}H_{55}N_8O_7$ : 795,41; найденное значение: 795,53 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{43}H_{55}N_8O_7$ : 795,4188; найденное значение: 795,4188 (M+H).
Образец 22п.1 (Получен из Образца 21п и Структуры-2)		RT = 1,9 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{53}H_{63}N_8O_3$ : 859,49; найденное значение: 859,59 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{53}H_{63}N_8O_3$ : 859,5018; найденное значение: 859,5015 (M+H).
Образец 22о (Получен из Образца 21о и Структуры-51)		RT = 1,5 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{43}H_{54}N_8O_5$ : 779,4239; найденное значение: 779,4242 (M+H).
Образец 22р (Получен из Образца 21р и Структуры-51)		RT = 1,5 мин. (Условия 1); МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{43}H_{54}N_8O_5$ : 779,4239; найденное значение: 779,4243 (M+H).
Образец 22q (Получен из Образца 21q и Структуры-51)		RT = 2,2 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{44}H_{57}N_8O_7$ : 809,43; найденное значение: 809,53 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{44}H_{57}N_8O_7$ : 809,4345; найденное значение: 809,4345 (M+H) <sup>+</sup> .
Образец 22q.1 (Получен из Образца 21q и Структуры-2)		RT = 1,9 мин. (Условия 2); МСНР: анал. вычисл. для: $C_{54}H_{65}N_8O_3$ : 873,51; найденное значение: 873,60 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{54}H_{65}N_8O_3$ : 873,5174; найденное значение: 873,5171 (M+H).
Образец 22г (Получен из Образца 21г и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{53}N_8O_6$ : 765,41; найденное значение: 765,51 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{42}H_{53}N_8O_6$ : 765,4083; найденное значение: 765,4088 (M+H).
Образец 22г.а (Получен из Образца 21г и Структуры-2)		RT = 1,8 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{61}N_8O_2$ : 829,49; найденное значение: 829,65 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{61}N_8O_2$ : 829,4912; найденное значение: 829,4917 (M+H).

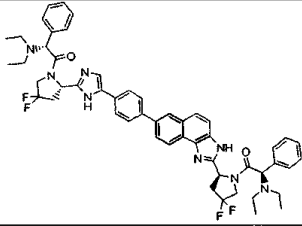
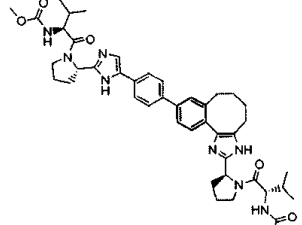
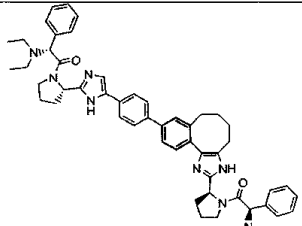
Образец 22г.б (Получен из Образца 21г.а и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 4); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{41}H_{51}N_8O_7$ ; 767,67; найденное значение: 767,17 (M+H).
Образец 22г.с (Получен из образца 21г.а и Структуры-4)		RT = 2,2 мин. (Условия 4); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{47}H_{47}N_8O_7$ ; 835,35; найденное значение: материнское соединение не обнаружено (M+H).
Образец 22г.1 (Получен из Образца 21г.1 и Структуры-51)		RT = 1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{45}H_{56}N_8O_6$ ; 861,43; найденное значение: 861,61 (M+H).
Образец 22г.2 (Получен из Образца 21г.2 и Структуры-51)		RT = 1,95 мин. (Условия 2). МСВР: вычисл. для: $C_{44}H_{53}N_8O_6$ ; 789,4083; найденное значение: 789,4098 (M+H).
Образец 22г.2а (Получен из Образца 21г.2 и Структуры-2)		RT = 1,70 мин. (Условия 2). МСВР: вычисл. для: $C_{54}H_{61}N_8O_2$ ; 853,4912; найденное значение: 853,4925 (M+H).
Образец 22г.2б (Получен из Образца 21г.2 и Структуры-4)		RT = 1,85 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{50}H_{49}N_8O_6$ ; 857,38; найденное значение: 857,41 (M+H).
Образец 22г.3 (Получен из Образца 21г.3 и Структуры-51)		RT = 1,6 мин. (Условия 1). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{46}H_{54}F_3N_8O_6$ ; 871,4113; найденное значение: 871,4114 (M+H).
Образец 22г.4 (Получен из Образца 21г.4 и Структуры-51)		RT = 1,97 мин. (Условия 2). МСВР: вычисл. для: $C_{44}H_{55}N_8O_6$ ; 791,4239; найденное значение: 791,4329 (M+H).

Образец 22г.5 (Получен из Образца 21г.5 и Структуры-51)		RT = 2,02 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{46}H_{55}N_8O_6$ : 815,42; найденное значение: 815,52 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{46}H_{55}N_8O_6$ : 815,4239; найденное значение: 813,4239 (M+H).
Образец 22s (Получен из Образца 21s и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{52}FN_8O_6$ : 783,39; найденное значение: 783,64 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{42}H_{52}FN_8O_6$ : 783,3988; найденное значение: 783,3972 (M+H).
Образец 22s.a (Получен из Образца 21s и Структуры-2)		RT = 1,8 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{60}FN_8O_2$ : 847,47; найденное значение: 847,76 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{52}H_{60}FN_8O_2$ : 847,4818; найденное значение: 847,4804 (M+H).
Образец 22s.b (Получен из Образца 21s и Структуры-52)		RT = 1,8 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{38}H_{43}FN_8O_6$ : 727,34; найденное значение: 727,70 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{38}H_{43}FN_8O_6$ : 727,3362; найденное значение: 727,3378 (M+H).
Образец 22s.c (Получен из Образца 21s и Структуры-86)		RT = 1,9 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{51}FN_8O_8$ : 815,39; найденное значение: 815,73 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{42}H_{51}FN_8O_8$ : 815,3887; найденное значение: 815,3916 (M+H).
Образец 22s.1 (Получен из Образца 21s.1 и Структуры-51)		RT = 2,00 мин. (Условия 2). МСВР: вычисл. для: $C_{44}H_{52}FN_8O_6$ : 807,3988; найденное значение: 807,4008 (M+H).
Образец 22s.1a (Получен из Образца 21s.1 и Структуры-2)		RT = 1,74 мин. (Условия 2). МСВР: вычисл. для: $C_{54}H_{60}FN_8O_2$ : 871,4818; найденное значение: 871,4830 (M+H).
Образец 22s.1b (Получен из образца 21s.1 и Структуры-4)		RT = 2,02 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{50}H_{48}FN_8O_6$ : 875,37; найденное значение: 875,53 (M+H).

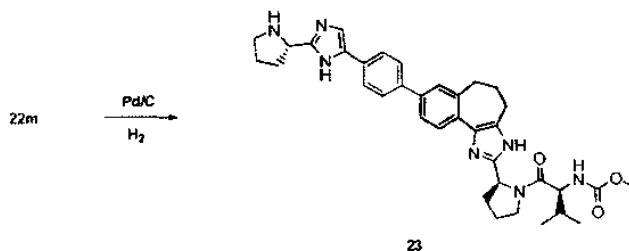
Образец 22t (Получен из Образца 21t и Структуры-51)		RT = 2,0 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{51}F_2N_8O_6$ : 801,39; найденное значение: 801,73 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{42}H_{51}F_2N_8O_6$ : 801,3900; найденное значение: 801,3874 (M+H).
Образец 22t.a (Получен из Образца 21t и Структуры-2)		RT = 1,8 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ : 865,47; найденное значение: 865,86 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ : 865,4729; найденное значение: 865,4706 (M+H).
Образец 22t.1 (Получен из Образца 21t.1 и Структуры-51)		RT = 2,0 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{50}F_2N_8O_6$ : 801,39; найденное значение: 801,45 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{50}F_2N_8O_6$ : 801,3894; найденное значение: 801,3923 (M+H).
Образец 22t.1a (Получен из Образца 21t.1 и Структуры-2)		RT = 1,8 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ : 865,47; найденное значение: 865,54 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ : 865,4724; найденное значение: 865,4735 (M+H).
Образец 22u (Получен из Образца 21u и Структуры-51)		RT = 2,0 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{51}N_8O_6$ : 763,39; найденное значение: 763,75 (M+H).
Образец 22u.a (Получен из образца 21u и Структуры-2)		RT = 1,8 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{59}N_8O_2$ : 827,48; найденное значение: 827,75 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{52}H_{59}N_8O_2$ : 827,4756; найденное значение: 827,4762 (M+H).
Образец 22u.b (Получен из образца 21u и Структуры-86)		RT = 1,9 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{51}N_8O_6$ : 795,38; найденное значение: 795,72 (M+H).
Образец 22u.1 (Получен из Образца 21u.1 и Структуры-51)		RT = 2,00 мин., (Условия 2), ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{44}H_{51}N_8O_6$ : 787,39; найденное значение: 787,39 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{44}H_{51}N_8O_6$ : 787,3926; найденное значение: 787,3944 (M+H).
Образец 22u.2 (Получен из Образца 21x и Структуры-51)		RT = 2,0 мин. (Условия 2); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{44}H_{51}N_8O_6$ : 787,39; найденное значение: 787,58 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{44}H_{51}N_8O_6$ : 787,3926; найденное значение: 787,3921 (M+H).

Образец 22и.2а (Получен из Образца 21х и Структуры-2)		RT = 1,86 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{34}H_{39}N_8O_2$ : 851,48; найденное значение: 851,44 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{34}H_{39}N_8O_2$ : 851,4755; найденное значение: 851,4756 (M+H).
Образец 22и.2b (Получен из Образца 21х и Структуры-4)		RT = 2,14 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{30}H_{47}N_8O_6$ : 855,36; найденное значение: 855,58 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{30}H_{47}N_8O_6$ : 855,3613; найденное значение: 855,3611 (M+H).
Образец 22и.3 (Получен из образца 21и.3 и Структуры-51)		RT = 2,18 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{45}H_{46}N_7O_5$ : 764,36; найденное значение: 764,57 (M+H).
Образец 22и.4 (Получен из Образца 21и.4 и Структуры-51)		RT = 2,08 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{46}H_{53}N_8O_6$ : 813,41; найденное значение: 813,35 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{46}H_{53}N_8O_6$ : 813,4083; найденное значение: 813,4087 (M+H).
Образец 22и.5 (Получен из образца 21и.5 и Структуры-51)		RT = 2,14 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{46}H_{51}N_8O_6$ : 811,39; найденное значение: 811,39 (M+H). МСВР: вычисл. для: $C_{46}H_{51}N_8O_6$ : 811,3926; найденное значение: 811,3945 (M+H).
Образец 22и.5а (Получен из образца 21и.5 и Структуры-4)		RT = 2,02 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{52}H_{47}N_8O_6$ : 879,36; найденное значение: 879,53 (M+H).
Образец 22и.6 (Получен из Образца 21и.6 и Структуры-51)		RT = 2,02 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: Анал. вычисл. для: $C_{47}H_{46}N_7O_5$ : 788,41; найденное значение: 788,36 (M+H).
Образец 22v (Получен из Образца 21v и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{42}H_{30}FN_8O_6$ : 781,38; найденное значение: 781,85 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{42}H_{30}FN_8O_6$ : 781,3832; найденное значение: 781,3850 (M+H).
Образец 22v.а (Получен из образца 21v и Структуры-2)		RT = 1,7 мин. (Условия 2). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{52}H_{58}FN_8O_2$ : 845,4661; найденное значение: 845,4655 (M+H).

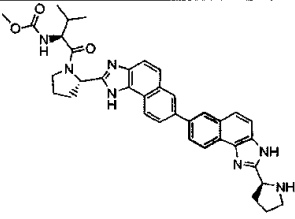
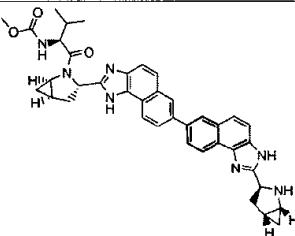
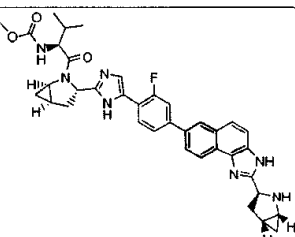
Образец 22v.1 (Получен из образца 21v.1 и Структуры-51)		RT = 2,05 мин. (Условия 2), вычисл. для: C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> FN <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 805,38; найденное значение: 805,35 (M+H). МСВР: вычисл. для: C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> FN <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 805,3832; найденное значение: 805,3850 (M+H).
Образец 22v.1a (Получен из образца 21v.1 и Структуры-2)		RT = 1,38 мин. (Условия 2). МСВР: вычисл. для: C <sub>54</sub> H <sub>58</sub> FN <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 869,4678; найденное значение: 869,4661 (M+H).
Образец 22v.1b (Получен из образца 21v.1 и Структуры-4)		RT = 1,94 мин. (Условия 2); Анал. вычисл. для: C <sub>50</sub> H <sub>47</sub> FN <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 873,35; найденное значение: 873,33 (M+H).
Образец 22v.1c (Получен из образца 21v.2 и Структуры-51)		RT = 1,88 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>45</sub> H <sub>45</sub> FN <sub>7</sub> O <sub>5</sub> : 782,35; найденное значение: 782,22 (M+H).
Образец 22w (Получен из образца 21w и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>42</sub> H <sub>49</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 799,37; найденное значение: 799,81 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: C <sub>42</sub> H <sub>49</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 799,3738; найденное значение: 799,3759 (M+H).
Образец 22w.a (Получен из образца 21w и Структуры-2)		RT = 1,7 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>52</sub> H <sub>57</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 863,47; найденное значение: 863,64 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: C <sub>52</sub> H <sub>57</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 863,4567; найденное значение: 863,4561 (M+H).
Образец 22w.1 (Получен из образца 21w.1 и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>42</sub> H <sub>49</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 799,37; найденное значение: 799,41 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: C <sub>42</sub> H <sub>49</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 799,3738; найденное значение: 799,3761 (M+H).
Образец 22w.1a (Получен из образца 21w.1 и Структуры-2)		RT = 2,0 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>52</sub> H <sub>57</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 863,46; найденное значение: 863,50 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: C <sub>52</sub> H <sub>57</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 863,4567; найденное значение: 863,4575 (M+H).
Образец 22w.2 (Получен из образца 21w.2 и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: C <sub>42</sub> H <sub>47</sub> F <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 835,36; найденное значение: 835,61 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для: C <sub>42</sub> H <sub>47</sub> F <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 835,3549; найденное значение: 835,3547 (M+H).

Образец 22w.2a (Получен из Образца 21w.2 и Структуры-2)		RT = 2,0 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{52}H_{55}F_4N_8O_2$ : 899,44; найденное значение: 899,66 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{52}H_{55}F_4N_8O_2$ : 899,4379; найденное значение: 899,4375 (M+H).
Образец 22x.1 (Получен из Образца 21x.1 и Структуры-51)		RT = 2,1 мин. (Условия 2); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{44}H_{57}N_8O_6$ : 793,43; найденное значение: 793,48 (M+H). МСВР: Анал. вычисл. для: $C_{44}H_{57}N_8O_6$ : 793,4396; найденное значение: 793,4396 (M+H).
Образец 22x.1a (Получен из Образца 21x.1 и Структуры-2)		RT = 1,8 мин. (Условия 2); МСВР: анал. вычисл. для: $C_{54}H_{65}N_8O_2$ 857,52; найденное значение: 857,61 (M+H). МСВР: анал. вычисл. для: $C_{54}H_{65}N_8O_2$ 857,5225; найденное значение: 857,5219 (M+H).

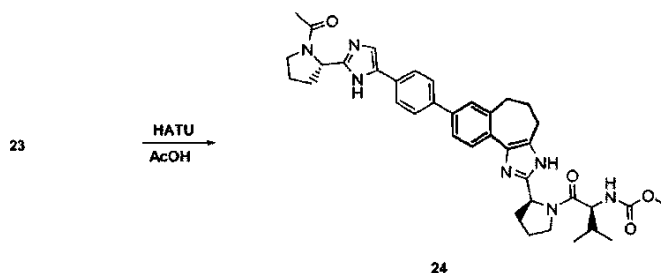
Маршрут синтеза 15 (асимметричные аналоги структур).



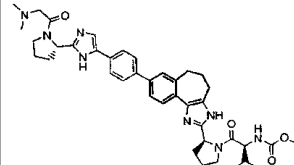
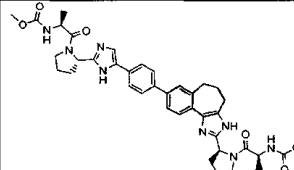
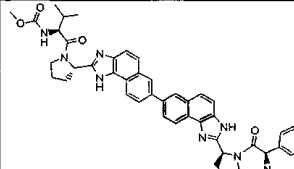
Раствор образца 22м, (149 мг, 0,197 ммоль) и  $K_2CO_3$  (27 мг) в  $CH_3OH$  (5 мл) и воде (0,3 мл) продувают азотом и добавляют 10% палладия/углерода (30 мг). Реакционную смесь продувают водородом и перемешивают 6 ч, фильтруют через диатомит (Celite®), а затем фильтрат концентрируют и сушат в вакууме, в результате получают образец 23, 122 мг (100%). RT = 1,5 мин (условия 1).  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,05 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,66 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,04 (br. s, 1H), 4,18 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,09 (t, J=8,2 Гц, 1H), 3,82 (br. s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 6H), 2,16-1,71 (m, 10H), 0,9-0,87 (m, 7H). МСВР: анал. вычисл. для  $C_{36}H_{43}N_7O_3$ : 622,35; найденное значение: 622,44 (M+H).

Образец 23.1 (Получен из Образца 22u.3)		RT = 1,90 мин. (Условия 2), ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{37}H_{40}N_7O_3$ : 630,32; найденное значение: 630,41 (M+H).
Образец 23.2 (Получен из Образца 22u.6)		RT = 1,75 мин. (Условия 2), ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{39}H_{40}N_7O_3$ : 654,32; найденное значение: 654,35 (M+H).
Образец 23.3 (Получен из образца 22v.1c)		RT = 1,57 мин. (Условия 2), ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{37}H_{39}FN_7O_3$ : 648,31; найденное значение: 648,21 (M+H).

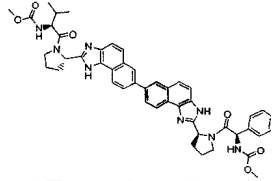
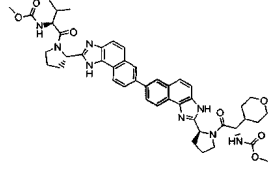
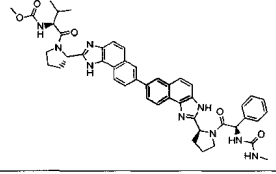
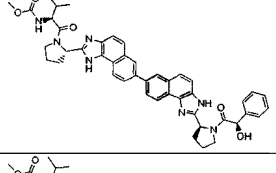
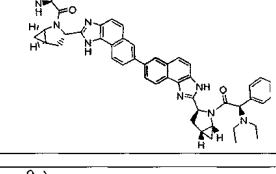
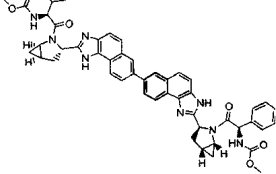
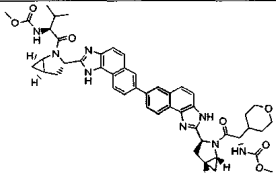
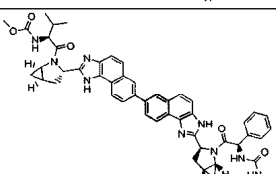
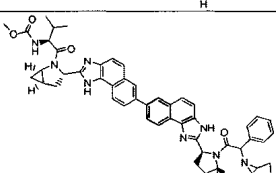
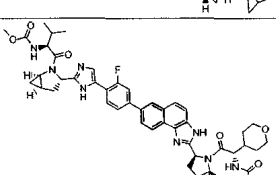
Маршрут синтеза 16 (асимметричные аналоги структур).



Образец 23 был подвергнут кэпированию, как описано в маршруте синтеза 14, в результате получили образец 22. Только 1 экв. NATU и 4 экв. основания Хунига были использованы для получения образца 24: RT = 1,5 мин (условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для  $C_{38}H_{45}N_7O_4$ : 664,36; найденное значение: 664,48 (M + H).

Образец 24.a (Получен из образца 23 and N,N-диметилглицина)		RT = 1,4 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{40}H_{50}N_8O_4$ : 707,40; найденное значение: 707,53 (M+H).
Образец 24.b (Получен из образца 23 и Структуры-52)		RT = 1,5 мин. (Условия 1); ЖХ/МС: анал. вычисл. для: $C_{41}H_{50}N_8O_6$ : 751,39; найденное значение: 751,33 (M+H).
Образец 24.1 (Получен из образца 23.1 и Структуры-2)		RT = 1,95 мин. (Условия 2), ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{40}H_{50}N_8O_4$ : 819,43; найденное значение: 819,65 (M+H).



Образец 24.1 а (Получен из образца 23.1 и Структуры-4)		RT = 2,10 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{47}H_{49}N_8O_8$ ; 821,38; найденное значение: 821,61 (M+H).
Образец 24.1b (Получен из образца 23.1 и Структуры-170)		RT= 1,98 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{46}H_{53}N_8O_7$ ; 829,40; найденное значение: 829,61 (M+H).
Образец 24.1c (Получен из образца 23.1 и Структуры-45a)		RT = 2,14 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{48}H_{52}N_8O_5$ ; 834,41; найденное значение: 834,60 (M+H).
Образец 24.1d (Получен из образца 23.1 и R- миндальной кислоты)		RT = 2,02 мин., (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{45}H_{46}N_7O_4$ ; 764,36; найденное значение: 764,57 (M+H).
Образец 24.2 (Получен из образца 23.2 и Структуры-2)		RT= 1,80 мин.; (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{51}H_{53}N_8O_4$ ; 843,43; найденное значение: 843,48 (M+H).
Образец 24.2a (Получен из образца 23.2 и Структуры-4)		RT= 1,99 мин.; (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{49}H_{49}N_8O_6$ ; 845,38; найденное значение: 845,32 (M+H).
Образец 24.2b (Получен из образца 23.2 и Структуры-170)		RT= 1,85 мин. (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{48}H_{53}N_8O_7$ ; 853,40; найденное значение: 853,51 (M+H).
Образец 24.2c (Получен из образца 23.2 и Структуры-45a)		RT = 2,02 мин., (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{50}H_{52}N_8O_5$ ; 858,41; найденное значение: 858,36 (M+H).
Образец 24.2d (Получен из образца 23.2 и Структуры-77)		RT= 1,81 мин.; (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{53}H_{53}N_8O_4$ ; 867,43; найденное значение: 867,47 (M+H).
Образец 24.3 (Получен из образца 23.3 и Структуры-170)		RT= 1,68 мин.; (Условия 2); ЖХ/МС: вычисл. для: $C_{46}H_{52}FN_8O_7$ ; 847,40; найденное значение: 847,32 (M+H).

### Биологическая активность

Подготовка, проведение и валидация оценки репликона ВГС, примененные в настоящем описании, были проведены согласно общеизвестной процедуре, описанной в PCT/US 2006/022197 и у O'Boyle и др. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr; 49(4): 1346-53.

Для испытания серий, описанных в настоящем изобретении, были использованы ВГС 1b-377-нео клетки репликона, а также клетки, резистентные к соединению А, содержащему Y2065H мутацию в NS5A (см. приложение PCT/US 2006/022197). Исследованные соединения, как было выявлено, имеют в 10 раз меньшую ингибиторную активность в отношении клеток, содержащих мутацию, чем клетки дикого (немутантного) типа, что указывает на связанные механизмы действия между двумя сериями соединений. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут эффективно ингибировать функцию белка ВГС - NS5A и могут считаться эффективными также в комбинации, как описано в приложении PCT/US 2006/022197 и общедоступном WO/04014852. Кроме того, соединения по настоящему изобретению эффективно борются с генотипом 1b вируса гепатита С.

Соединения по настоящему изобретению способны подавлять множество генотипов ВГС.

В табл. 2 отображены значения  $EC_{50}$  представленных соединений по настоящему изобретению для борьбы с генотипом 1b вируса ГС. В одном варианте соединения по настоящему изобретению ингибируют генотипы 1a, 1b, 2a, 5, 2b, 3a, 4a и 5a. Диапазон значений  $EC_{50}$  в отношении подавления 1b ВГС составляет А >100 нМ; В 1-99 нМ; С 101-999 нМ; D 1-100 нМ.

Соединения по настоящему изобретению обладают способностью подавлять ВГС с использованием механизмов, дополняющих ингибирование NS5A, или отличных от них. В одном варианте соединения по настоящему изобретению ингибируют репликон ВГС, в другом они ингибируют NS5A.

Таблица 2

Образец	Активность (или диапазон)
22	5 нМ
22.1	D
22.2	D
22.3	D
22a. 1	D
22a.2	D
22a.3	10 нМ
22a.4	D
22b	D
22b. 1	D
22b.2	D
22b.3	D
22c	D
22c. 1	D
22c.3	D
22d	D
22e	3нМ
22f	D
22g	1 нМ
22g. 1	D
22g.2	20 нМ
22g.3	D
22h	D
22h. 1	D
22i	130 нМ
22j	14 нМ
22j.1	B
22k	D
22k.1	D
22m	D
22n	D
22n.1	D
22o	C
22p	160 нМ
22q	D

22q. 1	D
22r	D
22r.a	D
22r.b	D
22r.1	D
22r.2	D
22r.2a	D
22r.2b	D
22r.3	3pM
22r.4	D
22r.5	D
22s	D
22s.a	D
22s.c	20 pM
22s. 1	D
22s.1a	D
22s.1b	D
22t	1 pM
22t.a	D
22t. 1	D
22t. 1a	D
22u	D
22u.a	10 pM
22u.b	D
22u.1	D
22u.2	D
22u.2a	D
22u.2b	20 pM
22u.4	D
22u.5	D
22u.5a	D
22v	D
22v.a	C

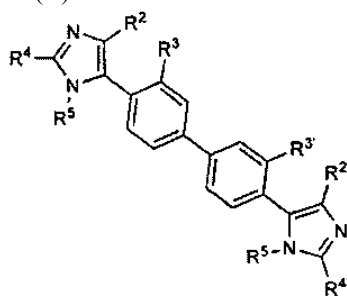
22v.1	D
22v.1a	D
22v.1b	D
22w	D
22 w. a	120 pM
22w.1	D
22w.1a	D
22w.2	D
22w.2a	D
22x.1	D
22x.1a	D
24	320 pM
24.a	D
24.b	D
24.1	D
24.1a	D
24.1b	D
24.1c	D
24. 1d	D
24.2	D
24.2a	D
24.2b	D
24.2c	D
24.2d	D
24.3	

Для специалистов в данной области очевидно, что настоящее изобретение не ограничивается ниже-следующими иллюстративными примерами, а может найти воплощение и в других специфических формах, не отклоняясь при этом от своих основных качеств и свойств. Поэтому авторы настоятельно рекомендуют считать приведенные примеры во всех отношениях как иллюстрацию, а не прямое руководство к действию; рекомендации больше относятся к прилагаемым пунктам формулы изобретения, чем к приведенным ниже примерам, поэтому все изменения внутри значений и диапазона эквивалентности пунктов формулы изобретения следует считать охваченными данным изобретением.

Соединения по настоящему изобретению обладают способностью подавлять ВГС с использованием механизмов, дополняющих ингибирование NS5A, или отличных от них. В одном варианте соединения по настоящему изобретению ингибируют репликон ВГС, в другом они ингибируют NS5A. Соединения по настоящему изобретению ингибируют множество генотипов ВГС.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение согласно формуле (II)



(II).

или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

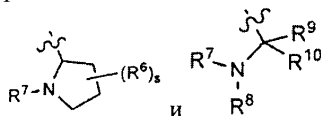
$R^2$  выбирается из водорода и галогеналкила, где галогеналкил представляет собой насыщенный углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя атомами галогена; а

$R^3$  выбирается из водорода и галогена или

$R^2$  и  $R^3$  совместно с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное ароматическое или неароматическое кольцо, необязательно содержащее один гетероатом, выбранный из кислорода и азота, где кольцо необязательно замещено одной алкильной группой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода;

$R^2$  и  $R^3$  совместно с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное ароматическое или неароматическое кольцо, необязательно содержащее один гетероатом, выбранный из кислорода и азота; где кольцо необязательно замещено одной алкильной группой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода;

каждый  $R^4$  и  $R^4'$  независимо выбирается из



где каждый показатель  $s$  равен 0 или 2;

каждый  $R^6$  независимо выбирается из алкила и галогена, в котором алкил образует сочлененное трехчленное кольцо со смежным углеродным атомом;

каждый  $R^7$  независимо выбирается из водорода и  $R^{11}$ -C(O)-;

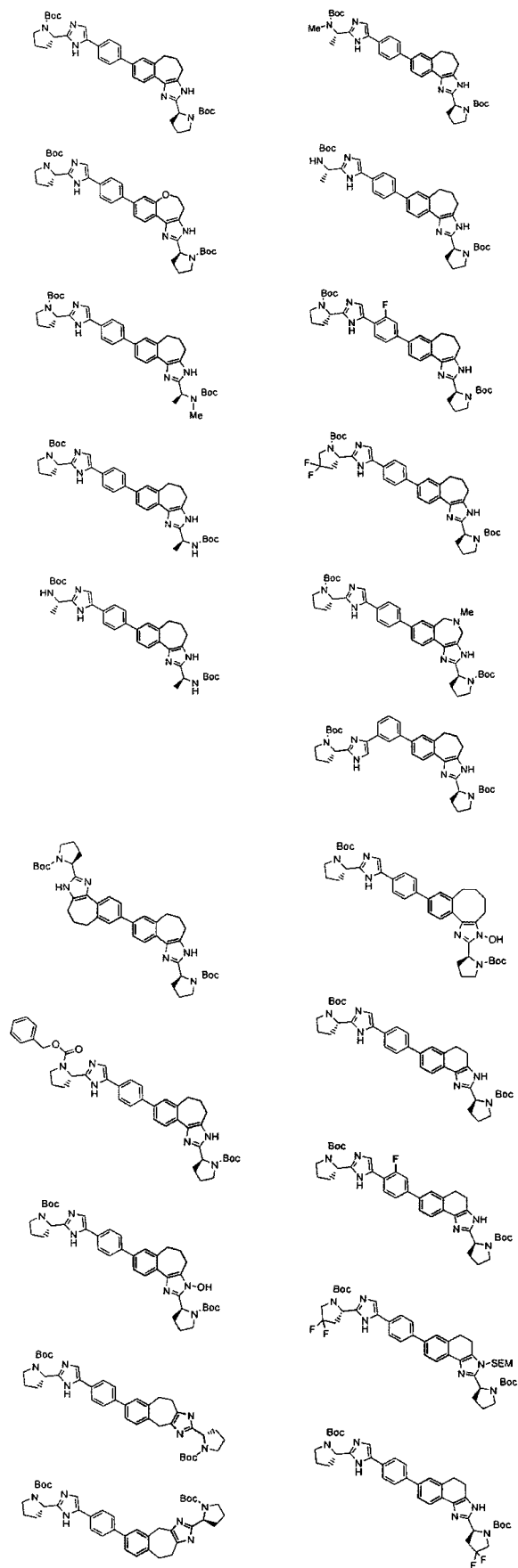
$R^8$  выбирается из водорода и алкила, содержащего от 1 до 6 атомов углерода;

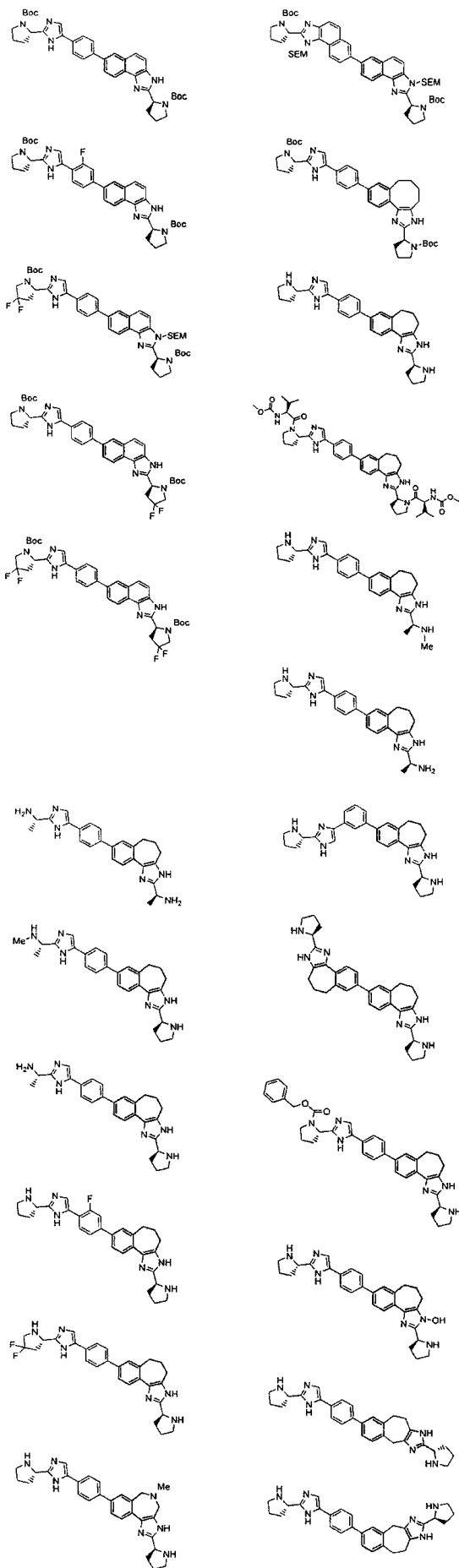
$R^9$  и  $R^{10}$ , каждый независимо, выбирается из водорода и алкила, содержащего от 1 до 6 атомов углерода;

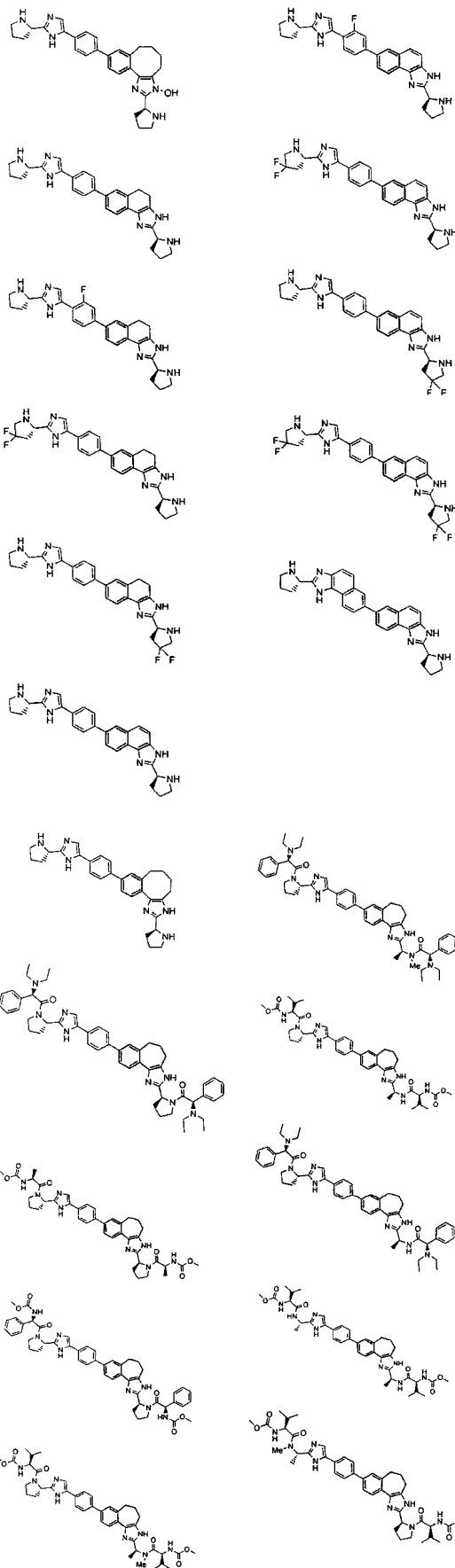
каждый  $R^{11}$  независимо выбирается из алкила, арилалкокси, арилалкила и  $(NR^dR^d)$ алкила, где алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода, и

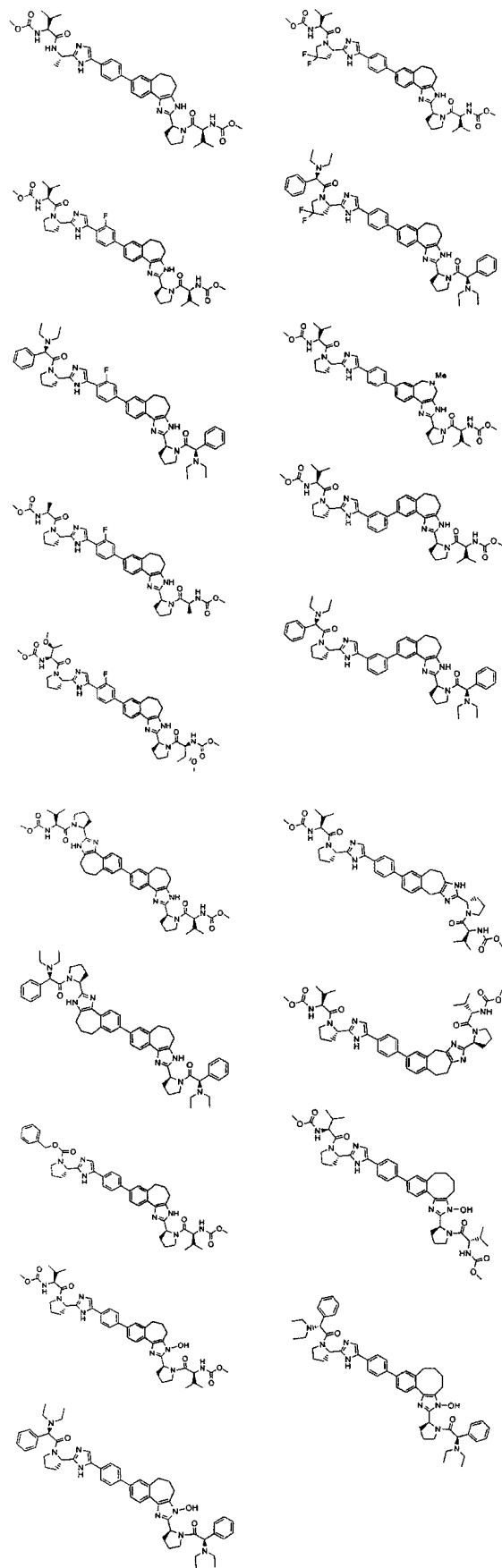
$R^5$  независимо выбирается из водорода, гидрокси и 2-триметилсилилэтоксиметокси (SEM).

##### 2. Соединение, выбранное из

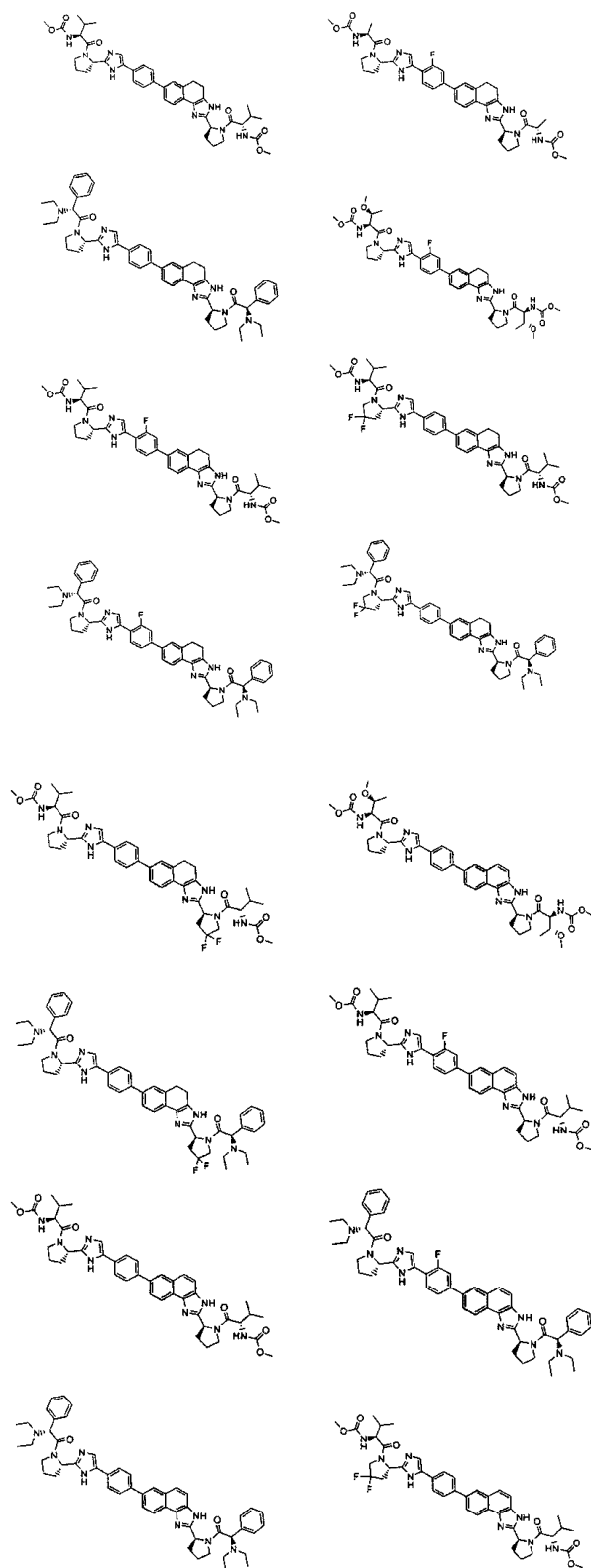


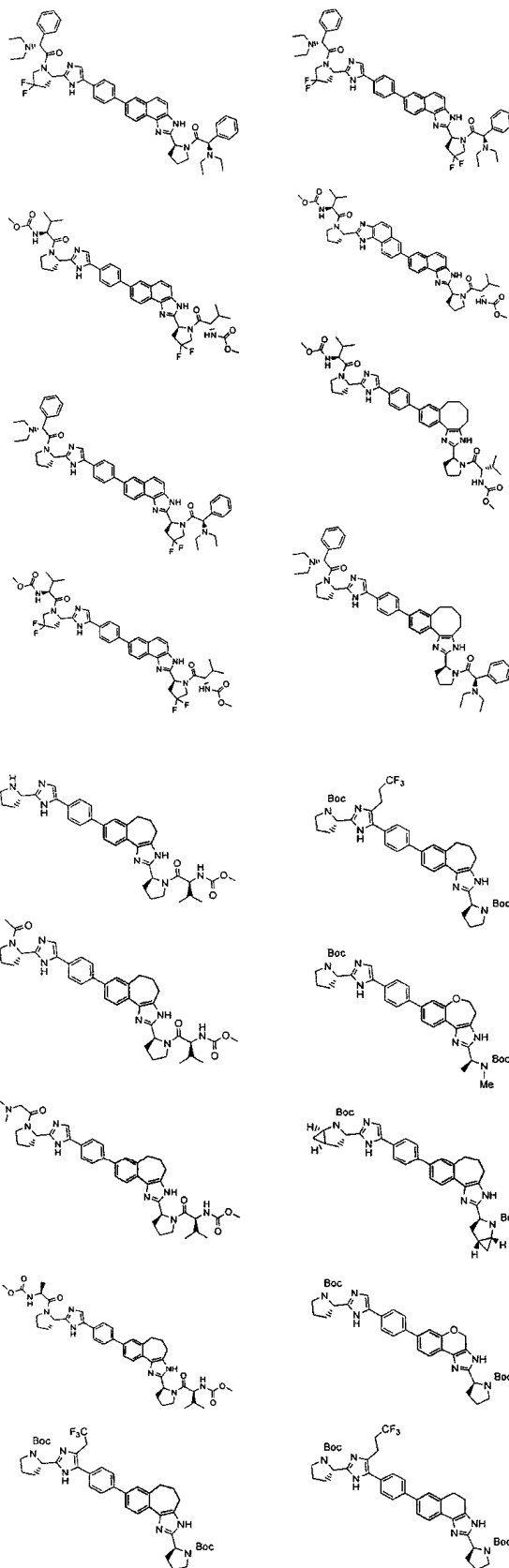


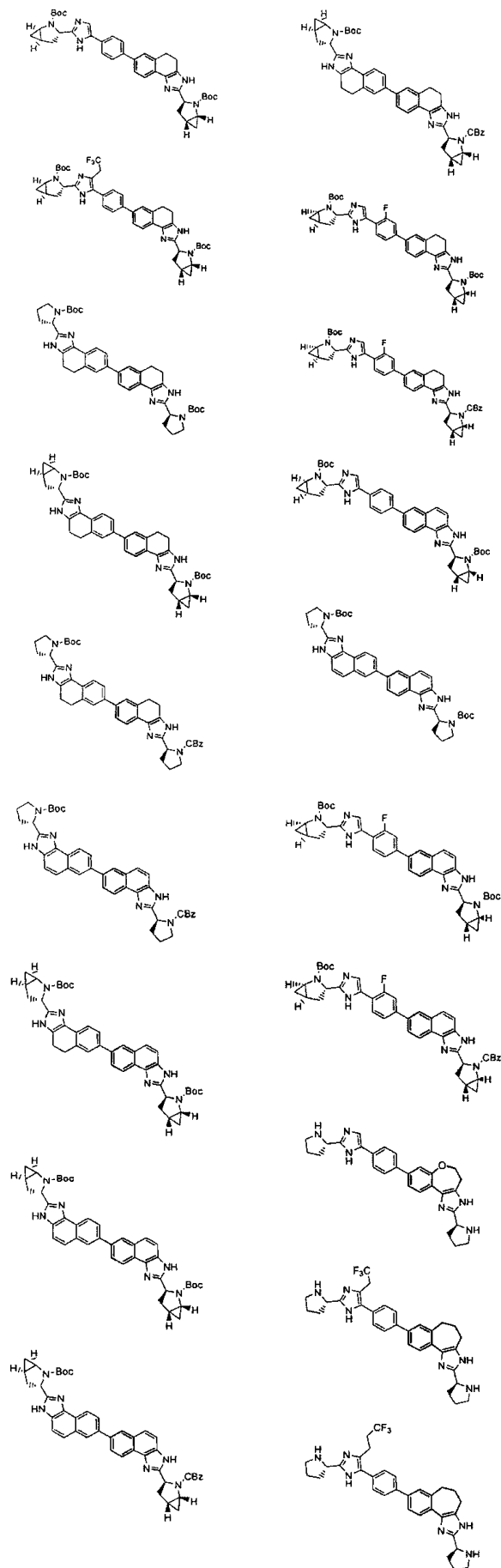


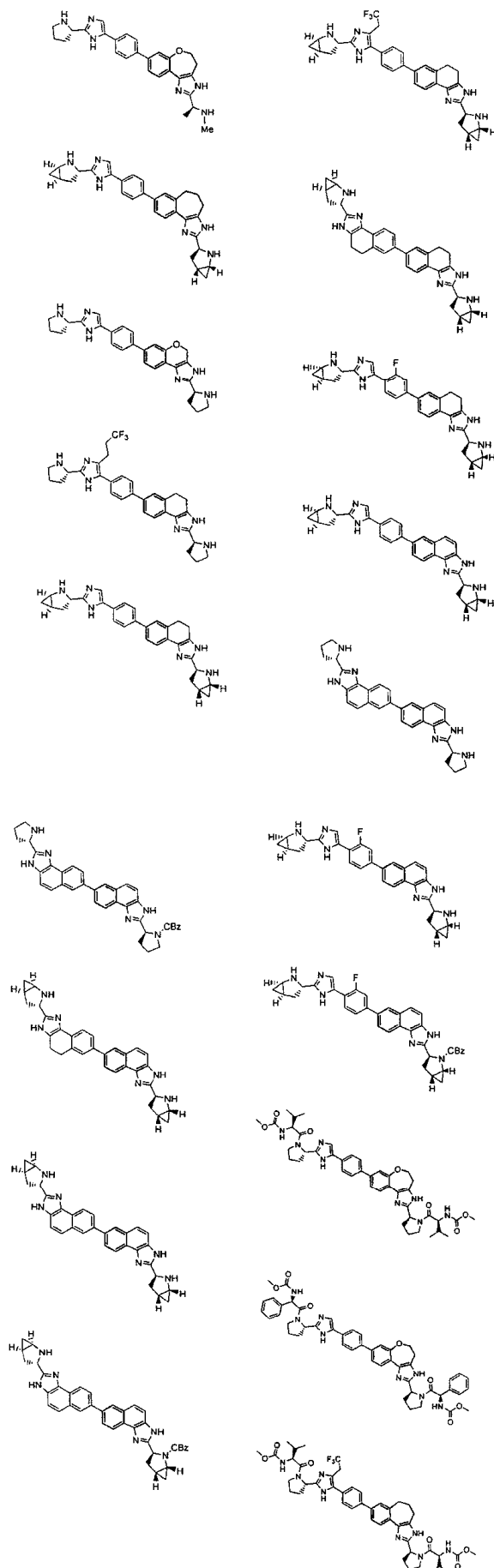


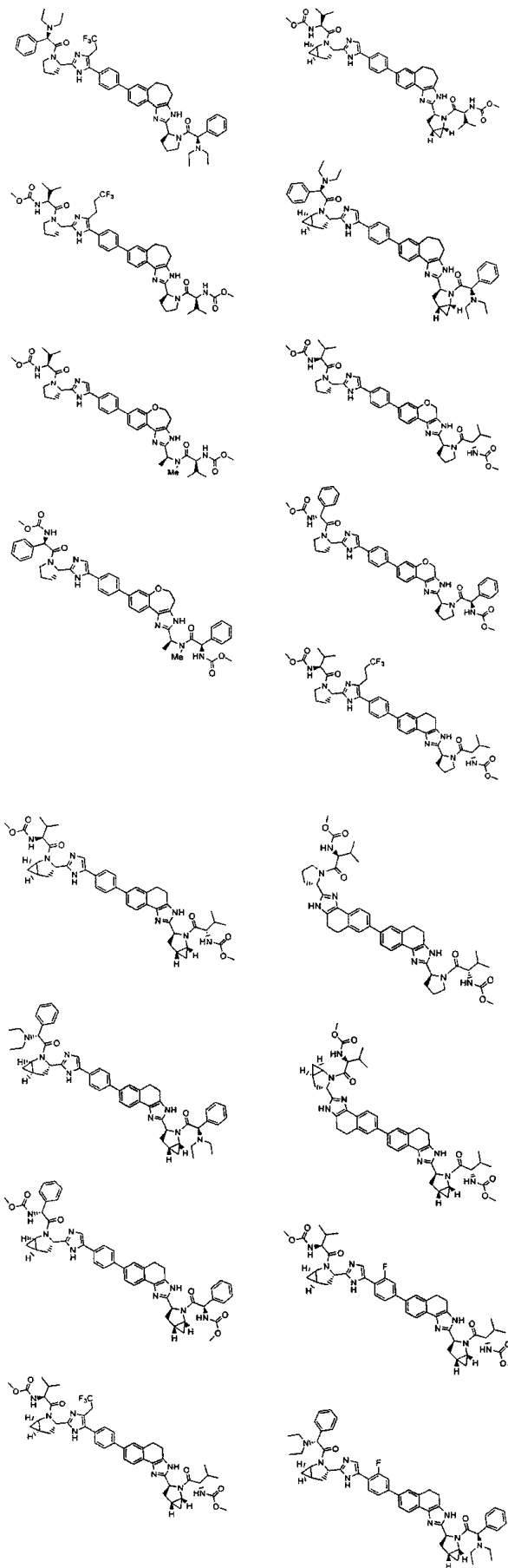


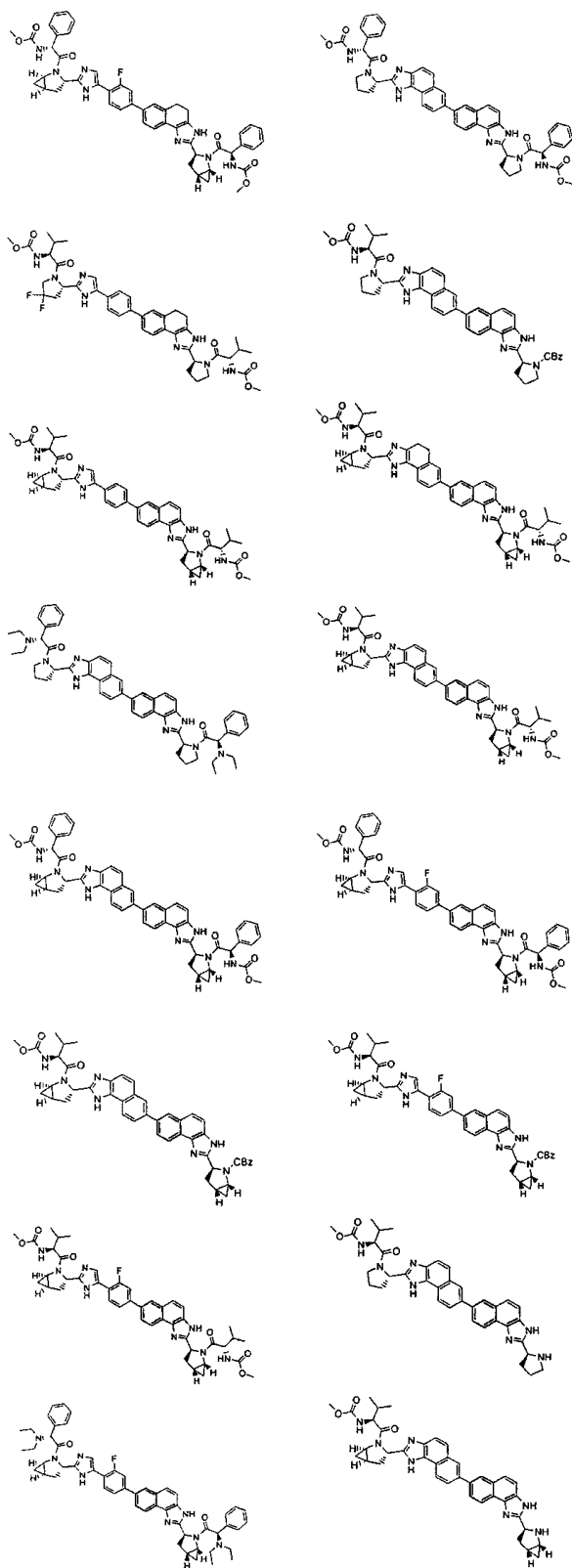


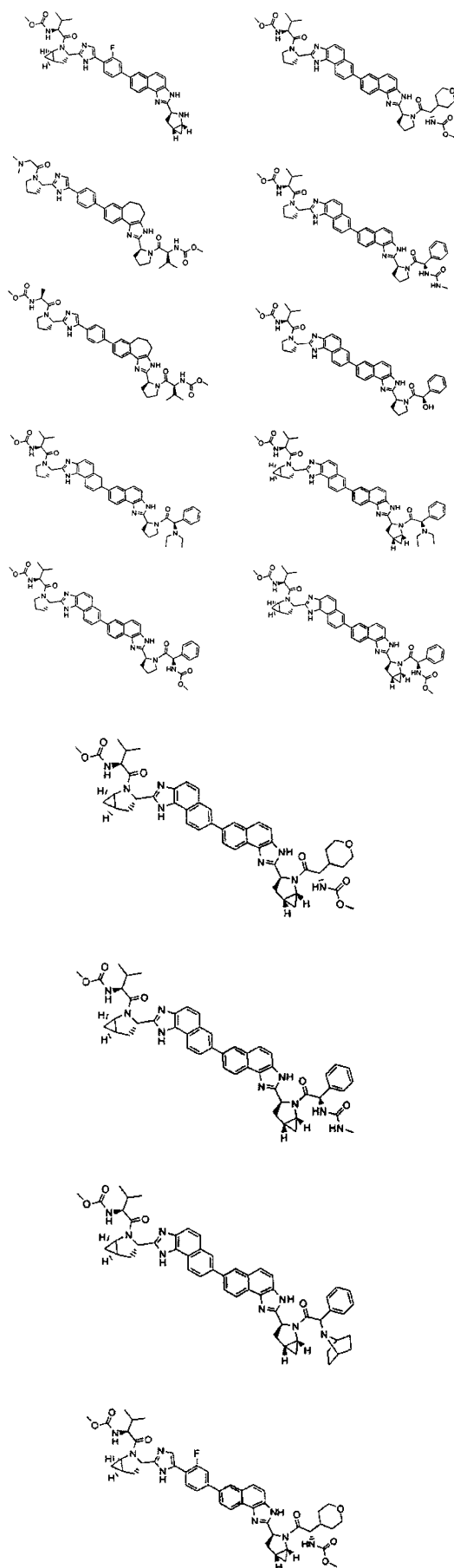












;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции вирусного гепатита С, включающая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, включающая одно или два дополнительных соединения, обладающих активностью против вирусного гепатита С.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, в которой как минимум одно из дополнительных соединений представляет собой интерферон или рибавирин.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой интерферон выбирается из интерферона  $\alpha 2B$ , пегилированного интерферона  $\alpha$ , консенсусного интерферона, интерферона  $\alpha 2A$  и лимфобластоидного интерферона  $\tau$ .

7. Способ лечения инфекции вирусного гепатита С, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по п.7, включающий введение одного или двух дополнительных соединений, обладающих активностью против вирусного гепатита С, до, после или одновременно с соединением по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ по п.8, в котором как минимум одно из дополнительных соединений представляет собой интерферон или рибавирин.

10. Способ по п.9, в котором интерферон выбирается из интерферона  $\alpha 2B$ , пегилированного интерферона  $\alpha$ , консенсусного интерферона, интерферона  $\alpha 2A$  и лимфобластоидного интерферона  $\tau$ .



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---