



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008150615/04, 16.05.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
16.05.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.05.2006 US 60/802,983

22.11.2006 US 60/860,604

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2010 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 27.05.2011 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: WO 00/44733 A1, 03.08.2000. WO 2005/023  
804 A1, 17.03.2005. EP 0291234 A2, 17.11.1988.  
COSTANZO M J ET AL: "Potent, Small-Molecule  
Inhibitors of Human Mast Cell Tryptase.  
Antiasthmatic Action of a Dipeptide-Based  
Transition-State Analogue Containing a  
Benzothiazole Ketone" JOURNAL OF  
MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN  
CHEMICAL SOCIETY 2003, vol.46, (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 23.12.2008

(86) Заявка РСТ:  
US 2007/069059 (16.05.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2007/137080 (29.11.2007)

Адрес для переписки:

101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.  
М.Б.Веселицкому

(72) Автор(ы):

ТАЛЛИ Дейвид С. (US),

ЧАТТЕРДЖИ Арнаб К. (US),

ВИДАЛЬ Аньес (US),

ПЕТРАССИ Ханк Майкл Джеймс (US),

ВАН Чживэй (US),

БУРСУЛАЯ Бадри (US),

СПРАГГОН Глен (US)

(73) Патентообладатель(и):

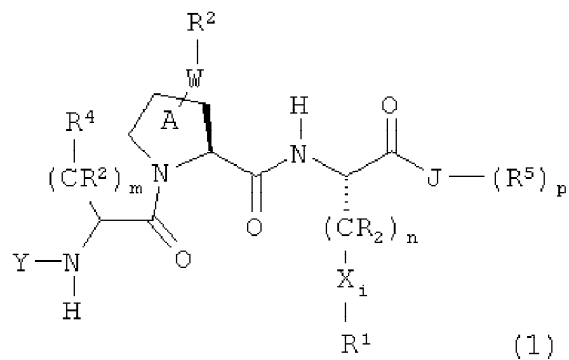
АЙРМ ЛЛК (ВМ)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ,  
АКТИВИРУЮЩЕЙ КАНАЛЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к  
соединениям формулы (1) и фармацевтически  
приемлемым солям, стереоизомерам и  
содержащим их фармацевтическим  
композициям, которые являются полезными для

модулирования протеазы, активирующей  
каналы, такой как простазин и трипсин, а также  
и к способам применения таких соединений для  
ингибирования простазина и трипсина. 5 н. и 12  
з.п. ф-лы, 1 табл.



(56) (продолжение):

pages 3865-3876. COSTANZO M J ET AL: "In-Depth Study of Tripeptide-Based alpha-Ketoheterocycles as Inhibitors of Thrombin. Effective Utilization of the S1' Subsite and Its Implications to Structure-Based Drug Design" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2005, vol.48 pages 1984-2008. RU 2181125 C2, 10.04.2002.

RU 2 4 1 9 6 2 6 C 2

RU 2 4 1 9 6 2 6 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**C07K 5/08** (2006.01)**A61K 38/06** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008150615/04, 16.05.2007**(24) Effective date for property rights:  
**16.05.2007**

Priority:

(30) Priority:  
**23.05.2006 US 60/802,983**  
**22.11.2006 US 60/860,604**(43) Application published: **27.06.2010 Bull. 18**(45) Date of publication: **27.05.2011 Bull. 15**(85) Commencement of national phase: **23.12.2008**(86) PCT application:  
**US 2007/069059 (16.05.2007)**(87) PCT publication:  
**WO 2007/137080 (29.11.2007)**Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,**  
**"EVROMARKPAT", pat.pov. M.B.Veselitskomu**

(72) Inventor(s):

**TALLI Dejvid S. (US),**  
**ChATTERDZHI Arnab K. (US),**  
**VIDAL' An'es (US),**  
**PETRASSI Khank Majkl Dzhejms (US),**  
**VAN Chzhivehj (US),**  
**BURSULAJa Badri (US),**  
**SPRAGGON Glen (US)**

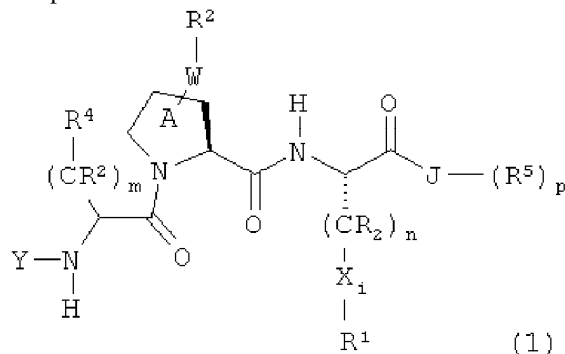
(73) Proprietor(s):

**AJRM LLK (BM)****(54) COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS CANAL ACTIVATING PROTEASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to compounds of formula



and to pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers and to pharmaceutical compositions containing them which are effective for canal activating protease modulation, such as prostatic or trypsin.

EFFECT: preparing new compounds and applying such compounds for prostatic or trypsin inhibition.

17 cl, 1 tbl, 258 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Ссылки на заявки-аналоги

Настоящая заявка является продолжением заявки US 60/802,983, поданной  
23.05.2006; и US 60/860,604, поданной 22.11.2006. Каждая из этих заявок  
приведена здесь полностью в качестве ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к ингибиторам протеазы,  
активирующей каналы (CAP).

Уровень техники

Простазин является трипсиноподобной сериновой протеазой, которая  
присутствует в различных тканях млекопитающего. Она является  
мембранозакрепленной протеазой, которая экспрессируется на внешней  
клеточной мембране клеток, но также может секретироваться в жидкостях  
организма, таких как сперма, моча и жидкость поверхности дыхательных путей.

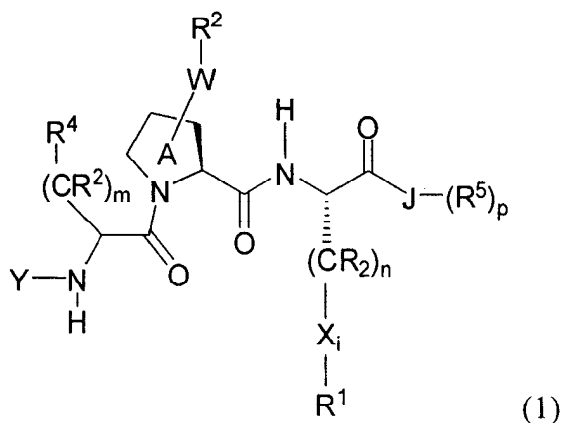


Простазин (PRSS8), вместе с протеазами, такими как матрипатаза, CAP2, CAP3, трипсин, PRSS22, TMPRSS11, катепсин А и нейтрофилэластаза, могут стимулировать активность амилорид-чувствительного эпителиального натриевого канала (ENaC). Ингибирование этих ферментов может вызывать изменения в эпителиальном ионном транспорте, и следовательно, гомеостазе жидкости через эпителиальные мембраны. Например, ингибирование CAP в почках, как полагают, промотирует диурез, тогда как ингибирование CAP в легочных путях промотирует выведение слизи и мокроты из легких. Ингибирование CAP в почках, следовательно, может использоваться терапевтически для лечения гипертензии. Ингибирование CAP в легочных путях предотвращает застой секрета дыхательных путей, который делает пациентов незащищенными по отношению ко вторичным бактериальным инфекциям.

#### Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам применения таких соединений для моделирования протеаз, активирующих каналы (CAP). Например, соединения и композиции по изобретению могут использоваться для модулирования простаина, PRSS22, TMPRSS11 (например, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), матрипазы (MTSP-1), CAP2, CAP3, трипсина, катепсина А и нейтрофилэластазы.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (1):



и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам и стереоизомерам, где:

J представляет собой 5-12-членное моноциклическое или конденсированное карбоциклическое кольцо, арил, гетероарил или гетероциклическое кольцо, содержащее N, O и/или S;

$R^1$  представляет собой  $-(CR_2)_1-NR_2$ ,  $-(CR_2)_1-NRC(=NR)-NR_2$ ,  $-(CR_2)_1-C(=NR)-NR_2$  или 5-7-членное азотсодержащее неароматическое гетероциклическое кольцо;

$W-R^2$  представляет собой заместитель в любом положении кольца A;

W представляет собой  $-O(CR_2)_k-$ ,  $-S(CR_2)_k-$ ,  $-S(O)(CR_2)_k-$ ,  $-SO_2(CR_2)_k-$  или  $-OC(O)(CR_2)_k-$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $R^8$ ,  $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$

или  $—CR=C \bigcirc E$ , где кольцо E представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное моноциклическое или конденсированное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; или  $W-R^2$  вместе образуют  $C_{1-6}$  алкил, 5-7-членный арил или  $-OC(O)NR^6R^7$ ;

Y представляет собой  $SO_2R^3$ ,  $-(CO)-NR-R^3$ ,  $-(CO)-O-R^3$ ,  $SO_2NR^6R^7$  или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $-(CR_2)_1-C_{3-7}$  циклоалкил или  $-(CR_2)_1-R^8$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$ ,  $-CR[(CR_2)_1-$

$R^8]_2$ ,  $C_{2-6}$  алкинил,  $-O-(CR_2)_1-R^9$ ,  $NR^6R^7$ ,  $—CR=C \bigcirc E$  или необязательно замещенное 5-7-членное карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, арил или гетероарил; или  $R^4$  вместе с Y образуют необязательно замещенное 5-12-членное неароматическое гетероциклическое кольцо;

$R^5$  представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $OR^9$  или  $R^9$ ;

$R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил или  $-(CR_2)_1-R^8$ ; или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом N могут образовывать необязательно замещенное 5-7-членное моноциклическое или конденсированное гетероциклическое кольцо;

X, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой необязательно замещенное 5-7-  
членное карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, арил или  
гетероарил; или R<sup>9</sup> может представлять собой H или C<sub>1-6</sub> алкил;

R<sup>10</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил;

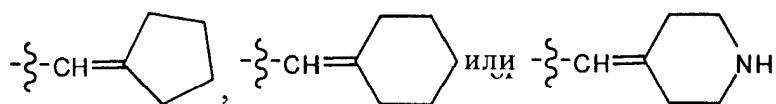
каждый R представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил или C<sub>2-6</sub> алкинил, где  
углерод необязательно может быть замещенным или заменен NR, O или S;  
i обозначает 0-1;

k, l и m независимо обозначают 0-6;

n обозначает 1-6; и

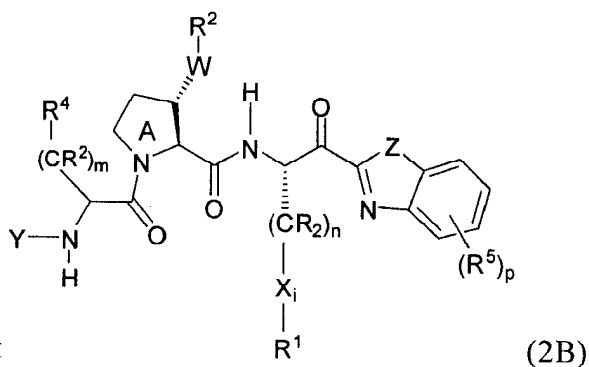
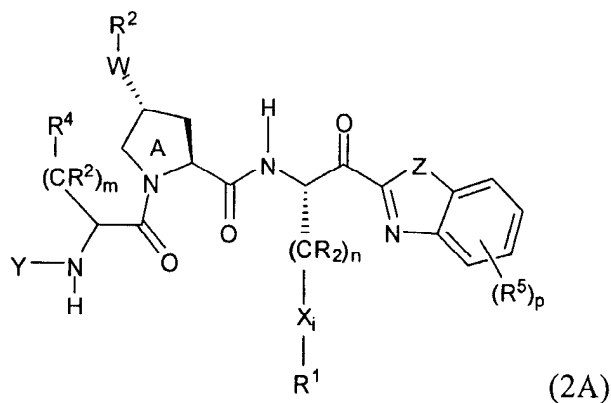
p обозначает 0-3.

В соединениях формулы (1), R<sup>2</sup> может представлять собой необязательно  
замещенный фенил, тиенил, C<sub>5-7</sub> циклоалкил (например, циклогексил или  
циклопентил), фуранил, пиперидинил, метиленциклогексил,



Например, R<sup>2</sup> заместители  
могут быть необязательно замещены галогеном, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub>  
алкенилом, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sup>9</sup>.

В одном варианте осуществления, изобретение относится к соединениям  
формул (2A) или (2B):



где Z представляет собой O или S;

$R^1$  представляет собой  $NH_2$ ,  $-NHC(=NH)-NH_2$  или  $-C(=NH)-NH_2$ ;

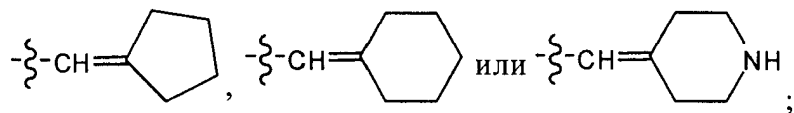
W представляет собой  $-O(CH_2)_k-$  или  $-S(O)(CH_2)_k-$ ;

$R^2$  представляет собой необязательно замещенный фенил, или W- $R^2$  вместе образуют  $C_{1-6}$  алкил или необязательно замещенный фенил;

Y представляет собой  $SO_2R^3$  или  $-(CO)-O-R^3$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-(CH_2)_l$ -циклопропил или  $-(CH_2)_l-R^8$ , где  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный фенил;

$R^4$  представляет собой необязательно замещенный, фенил, пиперидинил,  $C_{5-7}$  циклоалкил, циклогексанол, имидазолил, тиенил,



i и p обозначают 0;

k обозначает 1;

l обозначает 0-1; и

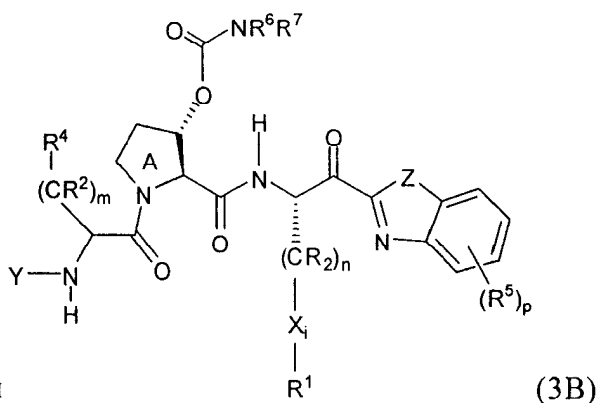
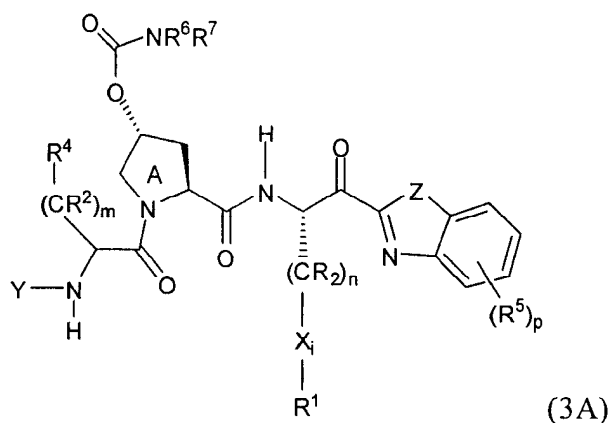
m и n независимо обозначают 1-4.

В некоторых примерах, соединения представляют собой формулы (2A) или (2B), и  $R^4$  представляет собой пиперидинил. В других примерах, Z представляет собой O.

В соединениях формул (2A) или (2B), где  $R^2$  представляет собой фенил, или W- $R^2$  вместе образуют фенил, каждый фенил необязательно может быть замещен галогеном.

В соединениях формул (1), (2A) и (2B), W может представлять собой  $-O(CR_2)_k-$ ,  $-S(CR_2)_k-$ ,  $-S(O)(CR_2)_k-$ ,  $-SO_2(CR_2)_k-$  или  $-OC(O)(CR_2)_k-$ ; и k обозначает 1.

В другом варианте осуществления, изобретение относится к соединениям формул (3A) или (3B):



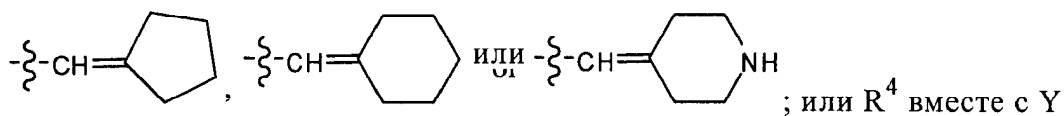
где  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $-(CR_2)_l-R^8$ ; или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом N образуют необязательно замещенный пирролидинил, пиперидинил, морфолино, пиперазинил или диазепанил;  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный фенил, фуранил, тетрагидрофуранил, пиперидинил или тиенил; и i и p обозначают 0.

В некоторых соединениях формул (3А) или (3В), каждый необязательно замещенный заместитель может быть замещен  $\text{NR}^9_2$ , галогеном,  $\text{C}_{1-6}$  алкилом,  $-(\text{CR}_2)_1-\text{COR}^9$ ,  $-(\text{CR}_2)_1-\text{R}^9$ ,  $-(\text{CR}_2)_1-\text{SO}_2\text{R}^9$  или  $\text{NRSO}_2\text{R}^9$ , где  $\text{R}^9$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил или необязательно замещенное карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, арил или гетероарил. Например,  $\text{R}^9$  может представлять собой фенил, фуранил, тетрагидрофуранил или тиенил, каждый из которых может быть необязательно замещен описанными выше заместителями.

В соединениях по изобретению,  $\text{R}^1$  может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_1-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_1-\text{NHC}(=\text{NH})-\text{NH}_2$  или  $-(\text{CH}_2)_1-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2\text{NH}_2$ , где каждый 1 обозначает 0-1; или  $\text{R}^1$  представляет собой пиперидинил. В некоторых примерах, каждая  $\text{R}$  группа в  $(\text{CR}_2)$  представляет собой  $\text{H}$ .

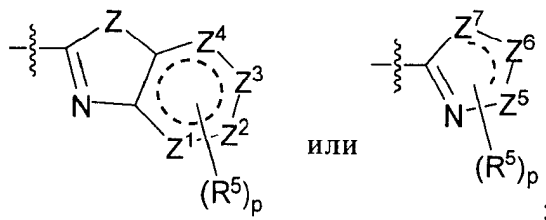
В соединениях по изобретению,  $\text{Y}$  может представлять собой  $\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-(\text{CO})-\text{NH}-\text{R}^3$  или  $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$ ;  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-(\text{CR}_2)_1-\text{C}_{3-7}$  циклоалкил (например, циклопентил, циклогексил и конкретно циклопропил, каждый из которых может быть необязательно замещенным) или  $-(\text{CR}_2)_1-\text{R}^8$ , где  $\text{R}^8$  представляет собой необязательно замещенный фенил. Необязательные заместители для  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^8$  включают, но не ограничиваются ими, галоген,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил или  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}^9$ .

В соединениях по изобретению,  $\text{R}^4$  может представлять собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $-\text{NH}_2$  или необязательно замещенный фенил, фенокси, пиперидинил, циклогексил, циклогексанол, имидазолил, тиенил,



образуют необязательно замещенный пирролидинил, пирролидиноинл, тетрагидроизохинолинил или тетрагидронафталенил. Каждый необязательно замещенный заместитель может быть замещен галогеном,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкилом,  $\text{C}_{2-6}$  алкенилом,  $\text{R}^8$ ,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}^9$  или  $\text{CO}_2\text{R}^9$ , где  $\text{R}^9$  может представлять собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил или фенил.

В соединениях по изобретению,  $-\text{J}-(\text{R}^5)_p$  вместе может представлять собой



где Z представляет собой O или S;

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  или  $Z^4$  независимо представляют собой N, CH или C, когда присоединены к  $R^5$ ;

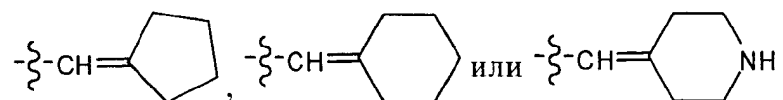
$Z^5$ ,  $Z^6$  или  $Z^7$  независимо представляют собой N, O, S, CH или C, когда присоединены к  $R^5$ ;

p обозначает 0-1; и

$R^5$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил.

В соединениях по изобретению, J может представлять собой бензотиазолил, бензоксазолил, тиазолил или оксадиазолил. В конкретных примерах, J представляет собой бензотиазолил или бензоксазолил.

В соединениях по изобретению, где  $R^8$  представляет собой заместитель,  $R^8$  может представлять собой необязательно замещенный фенил,  $C_{5-7}$  циклоалкил (например, цикlopентил или циклогексил), пиперидинил, циклогексанол, имидазолил, тиенил, фуранил,



В соединениях по изобретению, X может представлять собой циклогексил, фенил или пиперидинил, каждый из которых необязательно замещен  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{1-6}$  алкокси, галогеном или их комбинацией.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (1), (2A), (2B), (3A) или (3B), и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Настоящее изобретение также относится к способам модулирования протеазы, активирующей каналы, включающим введение в систему или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формул (1), (2A), (2B), (3A) или (3B) или его фармацевтически

приемлемых солей, или содержащих его фармацевтических композиций, модулируя указанную протеазу, активирующую каналы.

5 В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способам облегчения состояния, опосредованного протеазой, активирующей каналы, включающим введение в систему или субъекту, нуждающемуся в таком  
10 лечении, эффективного количества соединения формул (1), (2A), (2B), (3A) или (3B) или его фармацевтически приемлемых солей, или содержащих его фармацевтических композиций, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим агентом, излечивая указанное состояние. Примеры второго  
15 терапевтического агента, который может использоваться с соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, противовоспалительное средство, бронхорасширяющее средство, антигистамин, противокашлевое средство, антибиотик или ДНКазу.

Примеры протеазы, активирующей каналы, которая может модулироваться соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются ими,  
25 простазин, PRSS22, TMPRSS11 (например, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), матриптазу (MTSP-1), CAP2, CAP3, трипсин, катепсин А или нейтрофилэластазу. В конкретных примерах, настоящее изобретение относится к способам модулирования простазина или к  
30 способам лечения состояния, опосредованного простазином.

В описанных выше способах для применения соединений по изобретению, соединение формул (1), (2A), (2B), (3A) или (3B) может вводиться в систему,  
35 включающую клетки или ткани. Например, соединение формул (1), (2A), (2B), (3A) или (3B) может контактировать с бронхиальными эпителиальными клетками, которыми могут быть клетки человека. В других вариантах осуществления, соединение формул (1), (2A), (2B), (3A) или (3B) может  
40 вводиться человеку или животному субъекту.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способам облегчения состояния, связанного с движением жидкости через  
45 эпителий, переносящий ионы, или накоплением слизи и мокроты в респираторных тканях, или их комбинации. Например, состояние может представлять собой циститный фиброз, первичную цилиарную дискинезию,  
50



легочную карциному, хронический бронхит, хроническое обструктивное легочное заболевание, астму или инфекцию дыхательных путей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формул (1), (2A), (2B), (3A) или (3B) или его фармацевтически приемлемых солей или содержащих его фармацевтических композиций, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим агентом, для модулирования протеазы, активирующей каналы (например, для ингибирования простагина). Настоящее изобретение также относится к применению соединения формул (1), (2A), (2B), (3A) или (3B) или его фармацевтически приемлемых солей или содержащих его фармацевтических композиций, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим агентом, для изготовления лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного протеазой, активирующей каналы (например, состояния, опосредованного простагином).

#### Определения

“Алкил” как группа и в качестве структурного элемента других групп, например, галогензамещенного алкила и алкокси, может быть линейным или разветвленным. Необязательно замещенный алкил, алкенил или алкенил как здесь используется может быть необязательно галогенирован (например,  $\text{CF}_3$ ), или может содержать один или несколько атомов углерода, которые являются замещенными или заменены гетероатомом, таким как NR, O или S (например,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ , алкилтиолы, тиаалкокси, алкиламины и т.д.).

“Арил” обозначает моноциклическое или конденсированное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее атомы углерода. Например, арил может представлять собой фенил или нафтил. “Арилен” обозначает двухвалентный радикал, образованный от арильной группы.

“Гетероарил” как здесь используется является таким, как определено выше для арила, где один или несколько членов кольца представляют собой гетероатом. Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиридил, индолил, индазолил, хиноксалинил, хинолинил, бензофуранил, бензопиранил, бензотиопиранил, бензо[1,3]диоксол, имидазолил, бензоимидазолил, пиримидинил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пиазолил, тиенил и т.д.

“Карбоциклическое кольцо” как здесь используется обозначает насыщенное или частично ненасыщенное, моноциклическое, конденсированное бициклическое или мостиковое полициклическое кольцо, содержащее атомы углерода, которые необязательно могут быть замещены, например, с помощью =O. Примеры карбоциклических колец включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклопропилен, циклогексанон и т.д.

“Гетероциклическое кольцо” как здесь используется является таким, как определено выше для карбоциклического кольца, где один или несколько кольцевых атомов углерода являются гетероатомами. Например, гетероциклическое кольцо может содержать N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)<sub>2</sub>- или -NR-, где R может представлять собой водород, C<sub>1</sub>-алкил или защитную группу. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, морфолино, пирролидинил, пирролидинил-2-он, пиперазинил, пиперидинил, пиперидинилон, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил и т.д.

Термины “совместное введение” или “объединенное введение” или им подобные, как здесь используется, обозначают осуществление введения выбранных терапевтических агентов отдельному пациенту, и включают режимы лечения, при которых агенты необязательно вводят одним способом введения или в одно время.

Термин “фармацевтическая комбинация” как здесь используется обозначает продукт, полученный смешением или объединением активных ингредиентов, и включает фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин “фиксированная комбинация” обозначает, что активные ингредиенты, например, соединение формул (1), (2A) или (2B), и совместно вводимый агент, оба вводятся пациенту одновременно в форме одного целого или одной дозировки. Термин “нефиксированная комбинация” обозначает, что активные ингредиенты, например, соединение формул (1), (2A) или (2B), и совместно вводимый агент, оба вводятся пациенту отдельными частями одновременно, параллельно или последовательно без особых временных интервалов, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни активных ингредиентов в организме пациента. Последнее также

относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения, которое вызывает биологический или медицинский отклик в клетке, ткани, органе, системе, животном или человеке, которое устанавливается исследователем, ветеринаром, доктором или другим врачом.

Термин "введение" и/или "вводимый" соединения обозначает обеспечение соединения по изобретению и его пролекарства, для индивидуальных потребностей лечения.

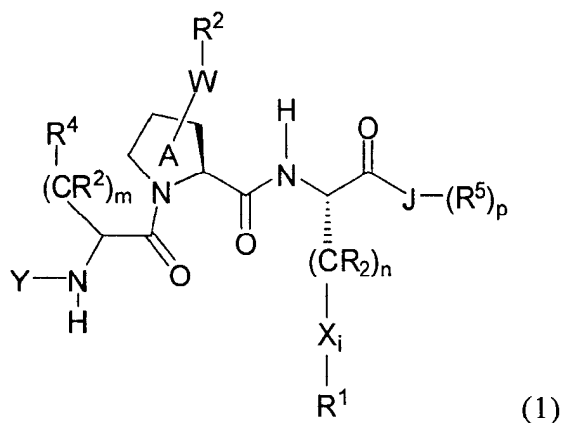
Как здесь используется, термины "лечить", "излечение" и "лечение" относятся к способу облегчения или ослабления заболевания и/или сопровождающих его симптомов.

Термин "простазин" также может обозначаться как: протеаза, активирующая каналы человека (hCAP); протеаза, активирующая каналы-1; и PRSS8, MERPOPS ID S01,159.

#### Способ осуществления изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам применения таких соединений для модулирования протеаз, активирующих каналы (CAP).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (1):



и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам и стереоизомерам, где:

J представляет собой 5-12-членное моноциклическое или конденсированное карбоциклическое кольцо, арил, гетероарил или гетероциклическое кольцо, содержащее N, O и/или S;

$R^1$  представляет собой  $-(CR_2)_l-NR_2$ ,  $-(CR_2)_l-NRC(=NR)-NR_2$ ,  $-(CR_2)_l-C(=NR)-NR_2$  или 5-7-членное азотсодержащее неароматическое гетероциклическое кольцо;

$W-R^2$  представляет собой заместитель в любом положении кольца A;

W представляет собой  $-O(CR_2)_k-$ ,  $-S(CR_2)_k-$ ,  $-S(O)(CR_2)_k-$ ,  $-SO_2(CR_2)_k-$  или  $-OC(O)(CR_2)_k-$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $R^8$ ,  $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$

или  $—CR=C \bigcirc E$ , где кольцо E представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное моноциклическое или конденсированное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; или  $W-R^2$  вместе образуют  $C_{1-6}$  алкил, 5-7-членный арил или  $-OC(O)NR^6R^7$ ;

Y представляет собой  $SO_2R^3$ ,  $-(CO)-NR-R^3$ ,  $-(CO)-O-R^3$ ,  $SO_2NR^6R^7$  или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $-(CR_2)_l-C_{3-7}$  циклоалкил или  $-(CR_2)_l-R^8$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$ ,  $-CR[(CR_2)_l-$

$R^8]_2$ ,  $C_{2-6}$  алкинил,  $-O-(CR_2)_l-R^9$ ,  $NR^6R^7$ ,  $—CR=C \bigcirc E$  или необязательно замещенное 5-7-членное карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, арил или гетероарил; или  $R^4$  вместе с Y образуют необязательно замещенное 5-12-членное неароматическое гетероциклическое кольцо;

$R^5$  представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $OR^9$  или  $R^9$ ;

$R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил или  $-(CR_2)_l-R^8$ ; или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом N могут образовывать необязательно замещенное 5-7-членное моноциклическое или конденсированное гетероциклическое кольцо;

X, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой необязательно замещенное 5-7-членное карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, арил или гетероарил; или R<sup>9</sup> может представлять собой H или C<sub>1-6</sub> алкил;

R<sup>10</sup> представляет собой Н или С<sub>1-6</sub> алкил;

каждый R представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил или C<sub>2-6</sub> алкинил, где атом углерода необязательно может быть замещенным или заменен NR, O или S;

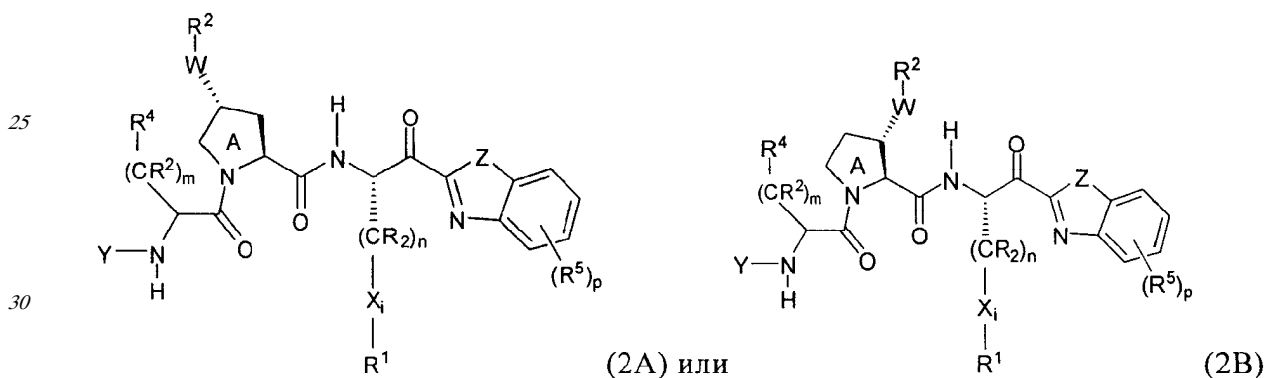
$i$  обозначает 0-1;

k, l и m независимо обозначают 0-6;

n обозначает 1-6; и

р обозначает 0-3.

В одном варианте осуществления, соединения по изобретению представляют собой формулы (2А) или (2В):



где  $Z$  представляет собой  $O$  или  $S$ ;

$R^1$  представляет собой  $NH_2$ ,  $-NHC(=NH)-NH_2$  или  $-C(=NH)-NH_2$ ;

W представляет собой  $-\text{O}(\text{CH}_2)_k-$  или  $-\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_k-$ ;

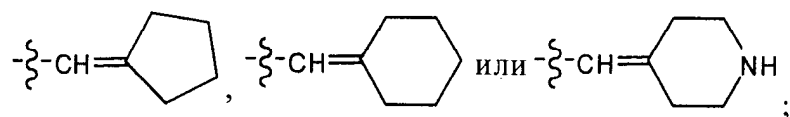
$R^2$  представляет собой необязательно замещенный фенил, или  $W-R^2$  вместе

образуют C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенный фенил;

Y представляет собой  $\text{SO}_2\text{R}^3$  или  $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-(CH_2)_1$ -циклопропил или  $-(CH_2)_1-R^8$ , где  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный фенил;

$R^4$  представляет собой необязательно замещенный, фенил, пиперидинил,  $C_{5-7}$  циклоалкил, циклогексанол, имидазолил, тиенил,



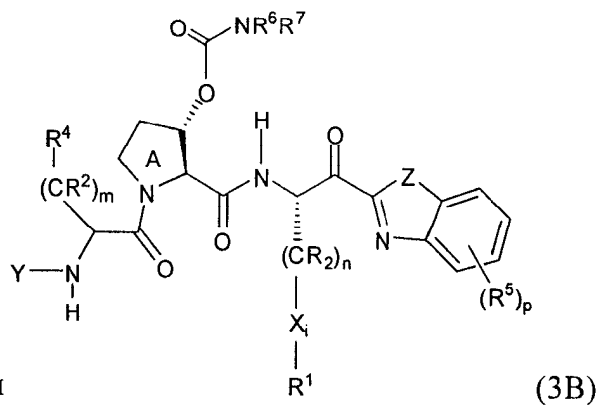
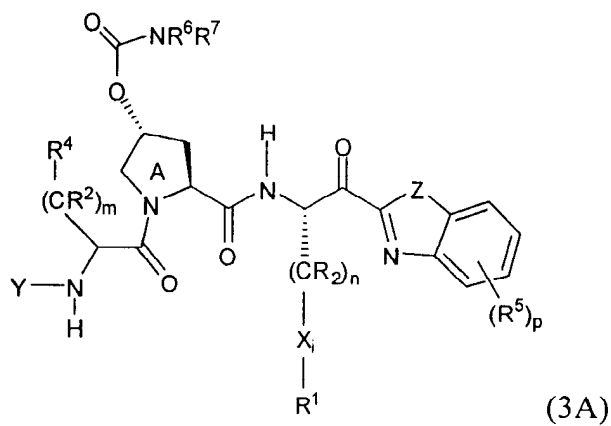
i и p обозначают 0;

10 k обозначает 1;

l обозначает 0-1; и

m и n независимо обозначают 1-4.

15 В другом варианте осуществления, соединения по изобретению представляют собой формулы (3A) или (3B):



где  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $-(CR_2)_l-R^8$ ; или  $R^6$

и  $R^7$  вместе с атомом N образуют необязательно замещенный

45 пирролидинил, пиперидинил, морфолино, пиперазинил или диазепанил;

$R^8$  представляет собой необязательно замещенный фенил, фуранил,

тетрагидрофуранил, пиперидинил или тиенил; и

50 i и p обозначают 0.

В некоторых вариантах осуществления,  $X$ ,  $R^8$  и  $R^9$  могут представлять собой необязательно замещенный  $C_{3-7}$  циклоалкил.

В каждой из приведенных выше формул,  $R^1$  может представлять собой  $NR'R''$ ,  $NH-C(NR'R'')=NH$ ,  $NH-C(NHR')=NR''$ ,  $NH-C(R')=NR''$ ,  $S-C(NR'R'')-NH$ ,  $S-C(NHR')-NR''$ ,  $C(NR'R'')=NH$ ,  $C(NHR')=NR''$  или  $CR=NR''$ ; где  $R'R''$  являются одинаковыми или различными и представляют собой  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  арилалкил, арил, или где  $R'R''$  образуют азотсодержащее неароматическое гетероциклическое циклическое кольцо.

Соединения и композиции по изобретению могут использоваться для модулирования протеазы, активирующей каналы. Примеры протеаз, активирующих каналы, которые могут модулироваться соединениями и композициями по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, простазин, PRSS22, TMPRSS11 (например, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), матриптазу (MTSP-1), CAP2, CAP3, трипсин, катепсин А или нейтрофилэластазу. Новые соединения настоящего изобретения также могут ингибировать активность протеазы, которые стимулируют активность ионных каналов, таких как эпителиальные натриевые каналы, и могут использоваться для лечения CAP-связанных заболеваний.

#### Фармакология и полезность

Соединения по изобретению модулируют активность протеазы, активирующей каналы, например, трипсиноподобных сериновых протеаз, таких как простазин, и как таковые являются полезными для лечения заболеваний или нарушений, при которых простазин участвует в патологии и/или симптомологии заболевания.

Заболевания, опосредованные ингибированием протеазы, активирующей каналы, например, трипсиноподобной сериновой протеазы, такой как простазин, включают заболевания, связанные с регулированием объемов жидкости через эпителиальные мембраны. Например, объем жидкости поверхности дыхательных путей является ключевым регулятором мукоцилиарного клиренса и поддержания здоровья легких. Ингибирование протеазы, активирующей каналы, вызывает накопление жидкости на слизистой стороне эпителия дыхательных путей, тем самым вызывая мукоцилиарный клиренс и предотвращение накопления слизи и мокроты в респираторных тканях (включая легочные пути). Такие заболевания

включают респираторные заболевания, такие как циститный фиброз, первичную  
цилиарную дискинезию, хронический бронхит, хроническое обструктивное  
легочное заболевание (COPD), астму, инфекции дыхательных путей (острые и  
5 хронические; вирусные и бактериальные) и легочную карциному. Заболевания,  
опосредованные ингибированием протеаз, активирующих каналы, также  
включают заболевания, отличные от респираторных заболеваний, которые  
10 связаны с нарушением регулирования потока через эпителий, вероятно  
включающим нарушенную физиологию жидкостей защитных поверхностей на  
их поверхности, например, сухость слизистой оболочки рта (сухой рот) или  
15 сухой кератоконъюнктивит (сухие глаза). Кроме того, регулирование CAP ENaC  
в почках могли бы использоваться для защиты диуреза, и тем самым вызывать  
гипотензивный эффект.

20 Хроническое обструктивное легочное заболевание включает хронический  
бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение  
гиперреактивности легочных путей вследствие терапии другими  
25 лекарственными средствами, в частности, терапии другими ингалируемыми  
лекарственными препаратами. Настоящее изобретение также включает лечение  
бронхита любого типа или генеза, включая, например, острый, арахидный,  
катаральный, фибринозный, хронический или фтиоидный бронхит.

30 Соединения по изобретению могут использоваться для лечения астмы,  
включая но не ограничиваясь ими, врожденную (неаллергическую) астму и  
приобретенную (аллергическую) астму, легкую астму, астму средней степени,  
35 тяжелую астму, бронхиальную астму, вызванную физическими упражнениями  
астму, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией.  
Лечение астмы также следует понимать как включающее лечение субъектов,  
40 например возраста менее 4 или 5 лет, проявляющих свистящие симптомы и  
диагностированные как “свистящие младенцы”, категория пациентов основного  
медицинского назначения и сейчас идентифицируемая как начальная или  
астматики ранней фазы, или как “синдром свистящих младенцев”.

45 Приспособленность ингибитора протеазы, активирующей каналы, такого  
как ингибитор простаина, для лечения заболевания, опосредованного  
ингибированием протеазы, активирующей каналы, может тестироваться путем  
50 определения ингибирующего эффекта ингибитора протеазы, активирующей



каналы, в соответствии с анализами, описанными далее, и используя способы, известные из предшествующего уровня техники.

5 В соответствии с вышеизложенным, настоящее изобретение также относится к способу профилактики или лечения любого заболевания или нарушения, описанного выше, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (1), (2А) или (2В) или его фармацевтически приемлемой соли. Для любого из описанных выше применений, необходимая дозировка будет зависеть от способа введения, конкретного излечиваемого состояния и желаемого эффекта.

#### Введение и фармацевтические композиции

Обычно, соединения по изобретению вводят в терапевтически эффективных количествах любым обычным и приемлемым способом, известным из предшествующего уровня техники, отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими агентами.

25 Ингибиторы протеаз, активирующих каналы, по изобретению также используются в качестве совместно вводимых терапевтических агентов для применения в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющими, антигистаминовыми или противокашлевыми лекарственными веществами, конкретно для лечения циститного фиброза или обструктивных или воспалительных заболеваний легочных путей, таких как указанные выше заболевания, например, в качестве усилителей терапевтической активности таких лекарственных препаратов, или в качестве средств для снижения необходимой дозировки или возможных побочных эффектов таких лекарственных препаратов.

40 Ингибитор протеазы, активирующей каналы, может быть смешан с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции, или он может вводиться отдельно, перед, одновременно или после другого лекарственного вещества.

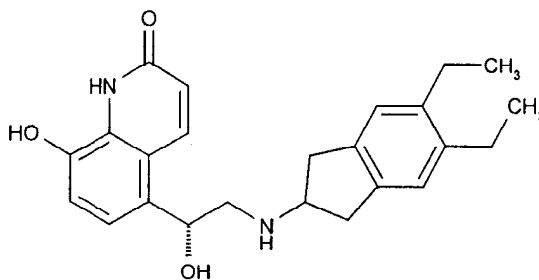
45 Соответственно, настоящее изобретение может включать комбинацию ингибитора протеазы, активирующей каналы, с противовоспалительным, бронхорасширяющим, антигистаминовым, противокашлевым веществом, антибиотиком или ДНКазой, причем указанный ингибитор протеазы,

активирующей каналы, и указанное лекарственное вещество находятся в одной или различных фармацевтических композициях.

Подходящие противовоспалительные лекарственные вещества включают  
 5 стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид, дипропионат бекламетазона, пропионат флутиказона, циклесонид или фуруат мометазона; или стероиды, описанные в документах WO 02/88167, WO 02/12266,  
 10 WO 02/100879, WO 02/00679 (особенно соединения примеров 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 и 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 и WO 04/66920;  
 15 нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора, такие как соединения, описанные в документах DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO  
 20 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 и WO 04/26248; антагонисты LTD<sub>4</sub>, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE<sub>4</sub>, такие как циломиласт (Ariflo® GlaxoSmithKline), рофлумиласт® (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин® (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) и соединения, описанные в  
 30 документах WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 и WO 04/037805; и антагонисты аденозинового  
 40 рецептора A<sub>2B</sub>, такие как соединения, описанные в документе WO 02/42298, каждый из которых приведен здесь полностью в качестве ссылки.

Подходящие бронхорасширяющие лекарственные препараты включают  
 45 агонисты бета-2 адренорецептора, такие как албутерол (салбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол, фенотерол, прокаторол, формотерол или кармоторол и их фармацевтически приемлемые соли, и соединения формулы (1) как описано в документе WO 00/75114 (в свободной форме или форме соли  
 50

или сольвата), которые приведены здесь полностью в качестве ссылки, такое как соединение формулы:



и его фармацевтически приемлемые соли; соединения формулы (1) документа WO 04/16601; а также соединения документов EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083 и WO 04/80964, каждый в свободной форме или форме соли или сольвата. Каждая из этих публикаций приведена здесь полностью в качестве ссылки.

Подходящие бронхорасширяющие лекарственные препараты также включают антихолинергические или антимускариновые агенты, в частности, бромид ипратропия, бромид окситропия, соли тиотропия и CHF 4226 (Chiesi), гликопирролят, а также соединения, описанные в документах EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 и WO 04/05285, каждый из которых приведен здесь полностью в качестве ссылки.

Подходящие двойные противовоспалительные и бронхорасширяющие лекарственные препараты включают двойной агонист бета-2 адренорецептора / антагонисты мускаринового рецептора, такие как соединения, описанные в документах US 2004/0167167, WO 04/74246 и WO 04/74812, каждый из которых приведен здесь полностью в качестве ссылки.

Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают гидрохлорид цетиризина, ацетаминофен, фумарат клемастина, прометазин, лоратидин, деслоратидин, дифенгидрамин и гидрохлорид фексофенадина, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин,

а также соединения, описанные в документах JP 2004107299, WO 03/099807 и WO 04/026841, каждый из которых приведен здесь полностью в качестве ссылки.

Подходящие антибиотики включают макролидные антибиотики, например, тобрамицин (ТОБИ™).

Подходящие лекарственные вещества ДНКазы включают дорназу альфа (PULMOZYME™), высокоочищенный раствор рекомбинантной дезоксирибонуклеазы I человека (rhDNase), которые селективно расщепляет ДНК. Дорназа альфа используется для лечения циститного фиброза.

Другими полезными комбинациями ингибиторов протеазы, активирующей каналы, с противовоспалительными лекарственными препаратами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, особенно антагонистами CCR-5, такими как антагонисты Шеринга-Плуга SC-351125, SCH-55700 и SCH-D; антагонисты Такеда, такие как хлорид *N*-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5*H*-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]метил]тетрагидро-*N,N*-диметил-2*H*-пиран-4-аминия (ТАК-770); и антагонисты CCR-5, описанные в документах US 6166037, WO 00/66558, WO 00/66559, WO 04/018425 и WO 04/026873, каждый из которых приведен здесь полностью в качестве ссылки.

Для лечения заболевания, опосредованного ингибированием простагина в соответствии с изобретением, ингибитор протеазы, активирующей каналы, по изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли может вводиться любым подходящим способом, например, перорально, например, в форме таблетки, капсулы или в жидкой форме; парентерально, например, в форме инъекционного раствора или суспензии; интраназально, например, в форме аэрозоля или другого измельченного состава, используя подходящее интраназальное устройство для доставки, например, назальный спрей, такой как спрей, известные из предшествующего уровня техники; или ингаляцией, такой как с помощью аэрозольного устройства.

Ингибитор протеазы, активирующей каналы, может вводиться в фармацевтической композиции вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. Такие композиции могут представлять собой, например, сухие порошки, таблетки, капсулы и жидкости, а также инъекционные

растворы, инфузионные растворы или ингаляционные суспензии, которые могут быть получены, используя другие ингредиенты состава и методики, известные из предшествующего уровня техники.

Дозировка ингибитора протеазы, активирующей каналы, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, может зависеть от различных факторов, таких как активность и длительность действия активного ингредиента, степени тяжести излечиваемого состояния, способа введения, типа, пола, этнического происхождения, возраста и веса субъекта и/или от его индивидуального состояния. В обычном случае, суточная дозировка для введения, например, перорального введения теплокровному животному, конкретно человеку, весом около 75 кг, составляет приблизительно от 0,7 мг приблизительно до 1400 мг; или в некоторых примерах, приблизительно от 5 мг приблизительно до 200 мг. Эта дозировка может вводиться одной дозой или несколькими частичными дозами, например, от 5 до 200 мг.

Когда композиция включает аэрозольный состав, она может содержать газ-вытеснитель гидрофторалкана (HFA), такой как HFA134a или HFA227 или их смесь; один или несколько сорастворителей, известных из уровня техники, таких как этанол (вплоть до 20 вес. %); одно или несколько поверхностно активных веществ, таких как олеиновая кислота или триолеат сорбита; и/или один или несколько наполнителей, таких как лактоза. Когда композиция включает состав в виде сухого порошка, она предпочтительно содержит, например, ингибитор протеазы, активирующей каналы, с диаметром частиц вплоть до 10 микрон, необязательно вместе с разбавителем или носителем, таким как лактоза, желаемого распределения размера частиц, и соединением, которое помогает защитить продукт от появления повреждения вследствие влаги (например, стеарат магния). Когда композиция включает аэрозольный состав, она может содержать, например, ингибитор протеазы, активирующей каналы, в растворенной или суспендированной форме, в носителе, содержащем воду, сорастворитель, такой как этанол или пропиленгликоль, и стабилизатор, которым может быть поверхностно активное вещество.

Изобретение включает (А) соединение по изобретению в ингалируемой форме, например, в аэрозольной или другой распыляемой композиции, или в ингалируемой измельченной, например, микронизированной форме; (Б)

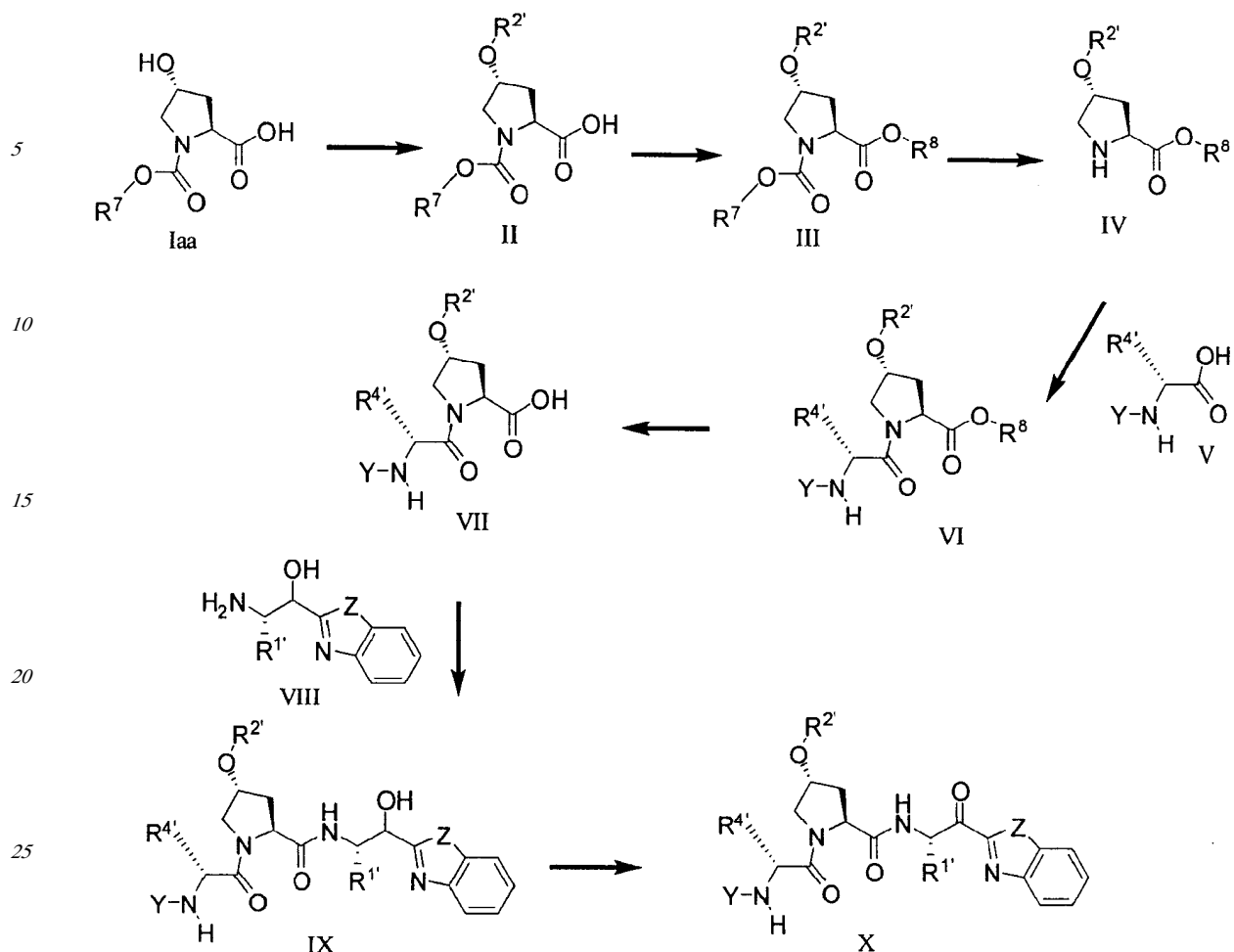
ингалируемое лекарственное средство, включающее соединение по изобретению в ингалируемой форме; (В) фармацевтический продукт, включающий такое соединение по изобретению в ингалируемой форме вместе с ингаляционным устройством; и (Г) ингаляционное устройство, содержащее соединение по изобретению в ингалируемой форме.

Способы получения соединений по изобретению

Настоящее изобретение также включает способы получения соединений по изобретению. В описанных реакциях, реакционные функциональные группы, при необходимости в конечном продукте (например, гидроксигруппы, аминогруппы, иминогруппы или карбоксигруппы), могут быть защищены, используя защитные группы, известные из предшествующего уровня техники, для устранения их нежелательного участия в реакциях. Обычные защитные группы могут использоваться в соответствии со стандартной практикой, например, см. книгу T.W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со следующей схемой реакций I:

Схема реакций I



где  $R^1$  представляет собой  $(CR_2)_n-X_i-R^1$ ;

$R^2$  представляет собой  $(CR_2)_k-R^2$ ;

$R^4$  представляет собой  $(CR_2)_m-R^4$ ;

$R^1, R^2, R^4, X, Y, Z, i, k, m$  и  $n$  являются такими, как определено в формуле (1);

$R^7$  и  $R^8$  представляет собой алкильные защитные группы (например, метил, этил, трет-бутил или бензил и им подобные).

В описанной выше схеме реакций I, промежуточное соединение II может быть получено реакцией промежуточного соединения Ia с алкильным реагентом типа  $R^2-X$ , где X представляет собой уходящую группу, в присутствии подходящего основания и подходящего органического растворителя. Примеры уходящих групп в алкильных реагентах  $R^2-X$  включают, но не ограничиваются ими, галогениды, такие как хлориды и бромиды, или тозилатные, мезилатные или бензилатные уходящие группы, и им подобные. Промежуточное соединение III может быть получено реакцией промежуточного соединения II с

5 диазометаном или (триметилсилил)диазометаном в присутствии подходящего органического растворителя. Эти реакции могут протекать при температуре в диапазоне от около 0°С до около 60°С, и могут занимать около 24 часов до окончания реакции.

10 Альтернативно, промежуточное соединение III может быть получено реакцией промежуточного соединения II с алкильным реагентом типа R<sup>8</sup>-X, где X представляет собой уходящую группу как описано выше, в присутствии подходящего основания и подходящего органического растворителя. Реакция может протекать при температуре в диапазоне от около 0°С до около 80°С, и  
15 может занимать около 24 часов до окончания реакции.

Альтернативно, промежуточное соединение III может быть получено реакцией промежуточного соединения II со спиртом типа R<sup>8</sup>-ОН с подходящим  
20 пептидным конденсирующим реагентом и подходящим основанием в присутствии подходящего растворителя. Подходящие основания для этой реакции включают, но не ограничиваются ими, триэтиламин, DIEA, пиридин, 2,4,6-коллидин и другие подходящие основания, известные специалисту в  
25 данной области техники. Реакция может протекать при температуре от около 0°С до около 40°С и может занимать до 24 часов до окончания.

30 В описанной выше схеме реакции I, промежуточное соединение IV может быть получено удалением карбаматной защитной группы (например, где R<sup>7</sup> представляет собой трет-бутил) из промежуточного соединения III с помощью подходящей кислоты, и необязательно в присутствии подходящего  
35 органического растворителя. Подходящие кислоты включают, но не ограничиваются ими, ТФУК, п-TsOH, TfOH, HCl, HBr, HF, HBF<sub>4</sub> и другие подходящие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Реакция  
40 может протекать при температуре от около -20°С до около 40°С и может занимать до 24 часов до окончания.

45 Альтернативно, промежуточное соединение IV может быть получено удалением карбаматной защитной группы из промежуточного соединения III (например, где R<sup>7</sup> представляет собой бензил или любое бензильное  
50 производное) газообразным водородом в присутствии подходящего катализатора и подходящего растворителя или воды. Примеры подходящих катализаторов



включают, но не ограничиваются ими, Pd/C, Pt, PtO<sub>2</sub>, Pt/C, Rh/C и другие подходящие катализаторы, известные из предшествующего уровня техники.

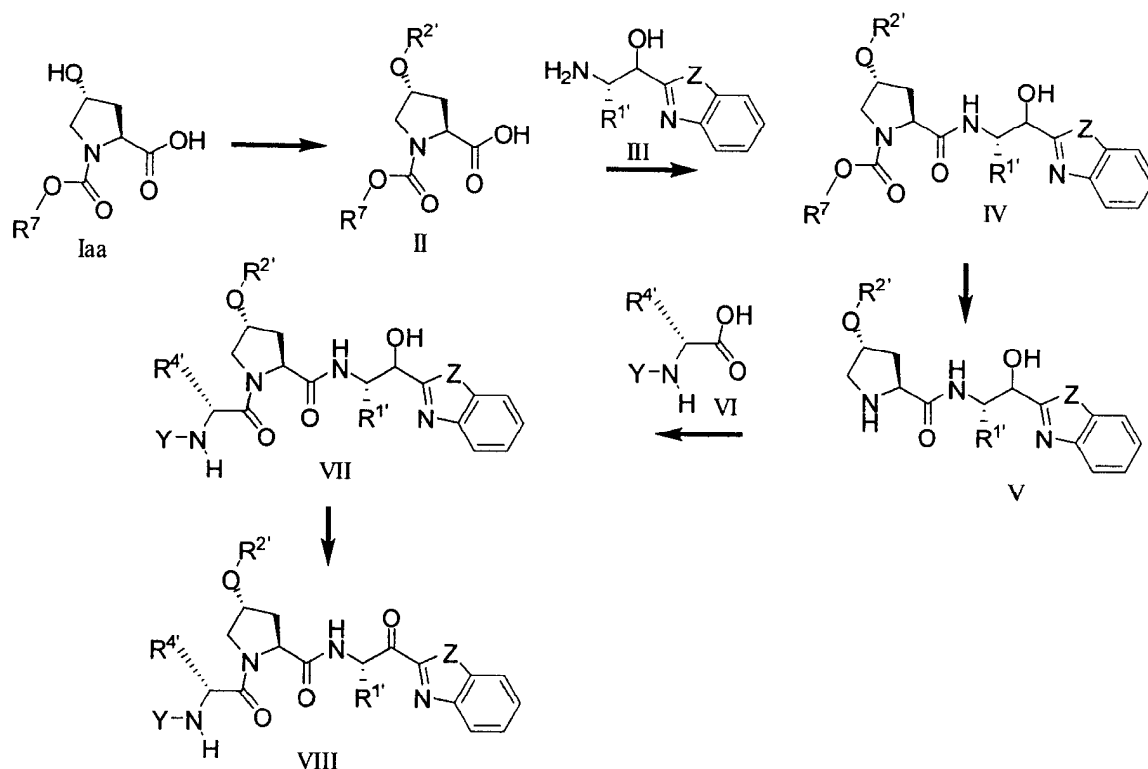
5 Реакция может протекать при температуре от около 0°С до около 80°С, при давлении водорода от около 15 psi до около 80 psi, и может занимать до 48 часов до окончания.

10 Промежуточное соединение VI может быть получено реакцией промежуточных соединений IV и V в присутствии пептидного конденсирующего реагента и подходящего основания (Et<sub>3</sub>N, DIEA, пиридин, 2,4,6-коллидин и им  
15 подобные) в присутствии подходящего органического растворителя. Реакция может протекать при температуре в диапазоне от около 0°С до около 40°С, и может занимать до 24 часов до окончания. Промежуточное соединение VII может быть получено реакцией промежуточного соединения VI с подходящим  
20 основанием (например, LiOH, NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaCO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub> и им подобные) в присутствии подходящего органического растворителя или воды. Реакция может протекать при температуре в диапазоне от около 0°С до около  
25 40°С, и может занимать до 24 часов до окончания. Промежуточное соединение IX может быть получено реакцией промежуточных соединений VII и VIII в присутствии подходящего пептидного конденсирующего реагента и  
30 подходящего основания (Et<sub>3</sub>N, DIEA, пиридин, 2,4,6-коллидин и им подобные) в присутствии подходящего органического растворителя. Реакция может протекать при температуре в диапазоне от около 0°С до около 40°С, и может  
35 занимать до 24 часов до окончания.

Конечное соединение X может быть получено реакцией промежуточного соединения IX с подходящим окислителем в присутствии подходящего  
40 органического растворителя или воды. Подходящие окислители включают, но не ограничиваются ими, периодинан Десса-Мартина, 2-йодбензойную кислоту с оксоном, TEMPO с трихлоризоциануровой кислотой, TEMPO с NaOCl, ДМСО с  
45 оксалилхлоридом, хлорхромат пиридиния, MnO<sub>2</sub>, CrO<sub>2</sub> и другие подходящие окислители, известные специалисту в данной области техники. Реакция может протекать при температуре в диапазоне от около 0°С до около 40°С, и может  
50 занимать до 24 часов до окончания.

В другом варианте осуществления, соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со схемой реакций II, и в соответствии с условиями для аналогичных реакций, как описано на схеме реакций I:

### Схема реакций II



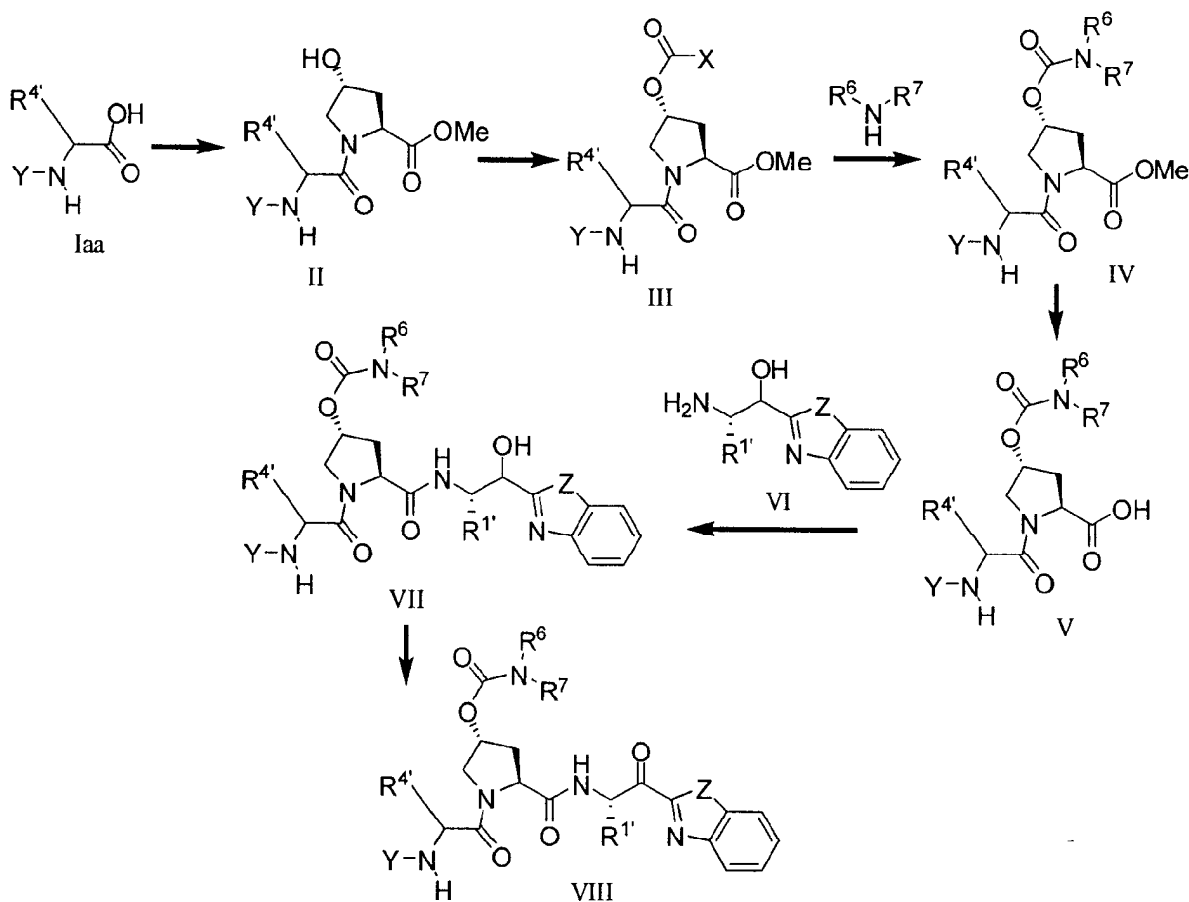
где R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>4'</sup>, Y и Z являются такими, как описано для схемы реакций I.

В описанной выше схеме реакций II, промежуточное соединение II может быть получено реакцией промежуточного соединения Iaа с алкильным реагентом типа R<sub>2</sub>-X, где X представляет собой уходящую группу, в присутствии основания и растворителя. Промежуточное соединение IV может быть получено реакцией промежуточных соединений II и III с пептидным конденсирующим реагентом и основанием в растворителе. Промежуточное соединение V может быть получено удалением карбаматной защитной группы с промежуточного соединения IV (например, где R<sup>7</sup> представляет собой *трет*-бутил), реакцией промежуточного соединения IV с кислотой, и необязательно в растворителе. Альтернативно, промежуточное соединение V может быть получено удалением карбаматной защитной группы с промежуточного соединения IV (где R<sup>7</sup> представляет собой бензил или любое бензильное производное), с газообразным водородом в присутствии катализатора в органическом растворителе или воде.

Промежуточное соединение VII может быть получено реакцией промежуточных соединений V и VI с пептидным конденсирующим реагентом и основанием в растворителе. Конечное соединение VIII может быть получено реакцией промежуточного соединения VII с окислителем в органическом растворителе или воде.

В другом варианте осуществления, соединения формулы (2) могут быть получены в соответствии со схемой реакций III, и в соответствии с условиями для аналогичных реакций, как описано для схемы реакций I:

### Схема реакций III



где R<sup>1'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, Y и Z являются такими, как определено в формуле (1), и X представляет собой активированную уходящую группу, такую как -OPhNO<sub>2</sub> или -Cl.

В описанной выше схеме реакций III, промежуточное соединение II может быть получено реакцией промежуточного соединения Ia с *транс*-4-гидроксипролинметиловым эфиром и пептидным конденсирующим реагентом в

присутствии растворителя и основания. Реакция может протекать при комнатной температуре, и может занимать до 24 часов до окончания.

5 Промежуточное соединение III может быть получено реакцией промежуточного соединения II с подходящим реакционным химическим промежуточным соединением (например, фенилхлороформат, 4-  
10 нитрофенилхлороформат, пентафторфенилхлороформат и им подобные) и подходящим основанием в подходящем растворителе. Реакция может протекать при температуре в диапазоне от около 0°C до около 60°C, и может занимать до 24 часов до окончания.

15 Промежуточное соединение IV может быть получено реакцией промежуточного соединения III с подходящим первичным или вторичным амином в присутствии подходящего растворителя. Реакция может протекать при  
20 температуре в диапазоне от около 0°C до около 60°C, и может занимать до 24 часов до окончания. Промежуточное соединение V может быть получено реакцией промежуточного соединения IV с подходящим основанием (например,  
25 LiOH, NaOH, KOH и им подобные) в подходящем органическом растворителе в присутствии или отсутствии воды. Реакция может протекать при температуре в диапазоне от около 0°C до около 40°C, и может занимать до 24 часов до  
30 окончания. Промежуточное соединение VII может быть получено реакцией промежуточного соединения V с промежуточным соединением амина VI в присутствии пептидного конденсирующего реагента и основания в растворителе. Конечное соединение VIII может быть получено реакцией промежуточного  
35 соединения VII с подходящим окислителем в растворителе.

Подходящие пептидные конденсирующие реагенты для применения в реакциях, описанных на схемах реакций I, II и III, включают, но не  
40 ограничиваются ими, ДЦК, DIC, HATU, BOP, PyBOP, EDC и другие конденсирующие реагенты, известные специалисту в данной области техники.

Подходящие основания для применения в реакциях, описанных на схемах  
45 реакций I, II и III, включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды, такие как NaOH, KOH или LiOH; карбонаты, такие как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или CsCO<sub>3</sub>; гидриды, такие как NaNH<sub>2</sub> или KNH<sub>2</sub>, и им подобные. Другими подходящими основаниями являются  
50 амины, DIEA, пиридин, 2,4,6-коллидин и другие подходящие основания, известные специалисту в данной области техники.

Подходящие органические растворители для применения в реакциях, описанных на схемах реакций I, II и III, включают, но не ограничиваются ими, ДМСО, ТГФ, ДМФА, DMAc, ацетонитрил, ацетон, 2-пропанон, бутанон, НМРА, NMP, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, диэтиловый эфир, метанол, этанол, *трет*-бутанол, изопропанол, пропанол, *н*-бутанол, циклогексанол, ацетонитрил, диоксан, МТВЕ, бензол, толуол и их смеси, и другие подходящие растворители, известные специалисту в данной области техники.

#### Дополнительные способы получения соединений по изобретению

Соединение по изобретению может быть получено в виде фармацевтически приемлемой кислотной аддитивной соли реакцией формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой. Альтернативно, фармацевтически приемлемая основная аддитивная соль соединения по изобретению может быть получена реакцией формы свободной кислоты соединения с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием.

Альтернативно, формы соли соединений по изобретению могут быть получены, используя соли исходных материалов или промежуточных соединений.

Формы свободной кислоты или свободного основания соединений по изобретению могут быть получены из соответствующей формы основной аддитивной соли или кислотной аддитивной соли, соответственно. Например, соединение по изобретению в форме кислотной аддитивной соли могут быть превращены в соответствующее свободное основание обработкой подходящим основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и им подобными). Соединение по изобретению в форме основной аддитивной соли может быть превращено в соответствующую свободную кислоту обработкой подходящей кислотой (например, хлористоводородной кислотой и т.д.).

Соединения по изобретению в неокисленной форме могут быть получены из N-оксидов соединений по изобретению обработкой восстанавливающим агентом (например, сера, диоксид серы, трифенилфосфин, боргидрид лития, натрийборгидрид, трихлорид фосфора, трибромид или им подобные) в подходящем инертном органическом растворителе (например, ацетонитрил, этанол, водный диоксан или им подобные) при температуре от 0 до 80°C.

Пролекарственные производные соединений по изобретению могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники (например, более подробно см. статью Saulnier и др., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, Т. 4, с. 1985). Например, подходящие пролекарства могут быть получены реакцией незамещенного соединения по изобретению с подходящим карбамилирующим агентом (например, 1,1-ацилоксиалкилкарбанохлоридатом, пара-нитрофенилкарбонатом или им подобными).

Защищенные производные соединений по изобретению могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники. Подробное описание методик, использующихся для создания защитных групп, и их удаление может быть обнаружено в книге T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3<sup>е</sup> издание, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены обычным образом, или в ходе способа по изобретению, в виде сольватов (например, гидратов). Гидраты соединений настоящего изобретения могут быть получены обычным образом перекристаллизацией из смеси водный/органический растворитель, используя органические растворители, такие как диоксин, тетрагидрофуран или метанол.

Соединения по изобретению могут быть получены в виде их индивидуальных стереоизомеров реакцией рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделением диастереомеров и выделением оптически чистых энантиомеров. Расщепление энантиомеров может осуществляться, используя ковалентные диастереомерные производные соединений по изобретению, или используя диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). Диастереомеры имеют различные физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимости, реакцноспособность и т.д.), и могут быть легко разделены на основании этих различий. Диастереомеры могут быть разделены хроматографией, или методиками разделения/расщепления на основании различий в растворимости. Оптически чистый энантиомер затем извлекают, вместе с расщепляющим агентом, любыми обычными способами, которые не

приводят к рацемизации. Более подробное описание методик, используемых для выделения стереоизомеров соединений из их рацемической смеси может быть обнаружено в книге Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen,  
5 “Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley And Sons, Inc., 1981.

В целом, соединения формулы (1) могут быть получены способом, который включает:

10 (а) реакции схемы I;

(б) необязательно превращение соединения по изобретению в фармацевтически приемлемую соль;

15 (в) необязательно превращение формы соли соединения по изобретению в форму, отличную от соли;

(г) необязательно превращение неокисленной формы соединения по изобретению в фармацевтически приемлемый N-оксид;

20 (д) необязательно превращение формы N-оксида соединения по изобретению в его неокисленную форму;

25 (е) необязательно выделение индивидуального изомера соединения по изобретению из смеси изомеров;

(ж) необязательно превращение свободного соединения по изобретению в фармацевтически приемлемое пролекарственное производное; и

30 (з) необязательно превращение пролекарственного производного соединения по изобретению в его свободную форму.

Несмотря на то, что получение исходных материалов конкретно не описано, соединения являются известными или могут быть получены аналогично  
35 способам, известным из предшествующего уровня техники, или как описано далее в примерах. Специалисту в данной области техники ясно, что описанные выше превращения только иллюстрируют способы получения соединений настоящего изобретения, и что другие хорошо известные способы могут  
40 аналогично использоваться. Настоящее изобретение далее представлено примерами, но не ограничивается ими, следующих промежуточных соединений (ссылочные соединения) и примеров, которые иллюстрируют получение соединений по изобретению.  
45

В приведенных далее методиках синтеза, используются следующие общие сокращения, известные из предшествующего уровня техники: ДХМ (дихлорметан); ТГФ (тетрагидрофуран) и DIEA (диизопропилэтиламин).

Ссылочное соединение 1

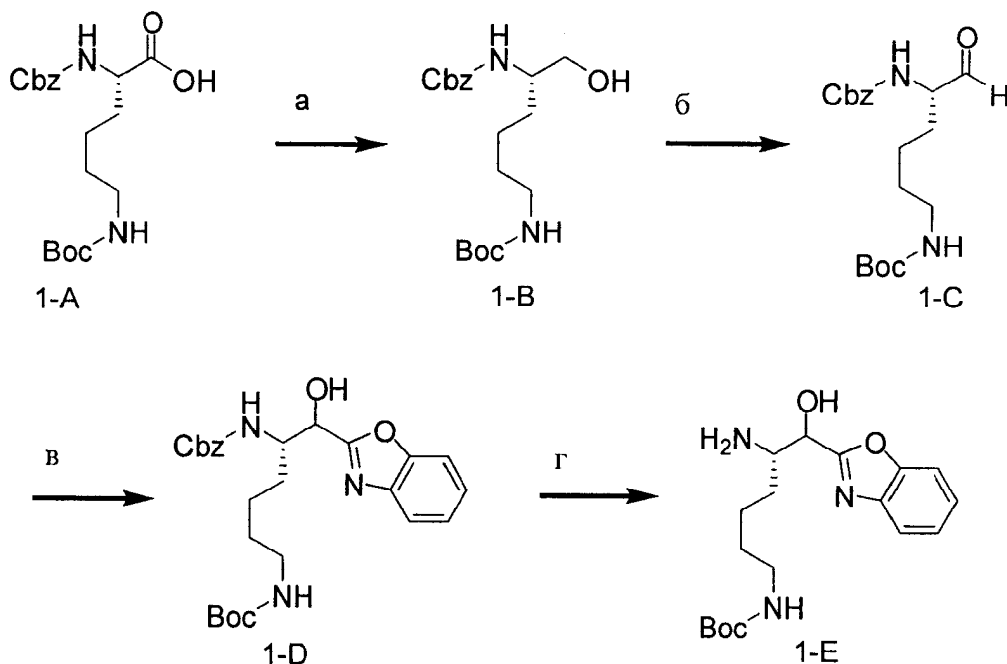


Схема 1

На приведенной выше схеме 1, реагенты и условия являются следующими: (а) *изо*-BuOCOCl, Et<sub>3</sub>N, ТГФ; NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O. (б) периодинан Десса-Мартина, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (в) *изо*-PrMgCl, бензоксазол, ТГФ, -20°C, 30 мин, затем соединение 1-C, от -20°C до КТ. (г) H<sub>2</sub> (40 psi), EtOH, Pd/C 10%, КТ, 18 ч.

1-B: Сырой исходный материал, Z-Lys(Boc)OH (320 г, 842 ммоль) растворяли в ТГФ (2500 мл), и раствор охлаждали до -10°C, затем добавляли триэтиламин (115,2 мл, 1,0 эквив.), и по каплям добавляли *изо*-бутилхлороформиат (118,7 мл, 1,1 эквив.). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь отфильтровывали и охлаждали до -10°C. NaBH<sub>4</sub> (64,6 г, 2,1 эквив.) растворяли в воде (500 мл) при 0°C, и раствор добавляли порциями к раствору ТГФ (бурное выделение CO<sub>2</sub>). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение одного часа. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl, и водную фазу экстрагировали несколько раз EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором хлорида натрия; сушили MgSO<sub>4</sub> и



растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали ускоренной колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением целевого продукта в виде белой пены.

5 1-С: Спирт (200 г, 545,8 ммоль) растворяли в ДХМ (2000 мл) и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли раствор реагента Десса-Мартина (231 г, 1,0 эквив.) в ДХМ (2000 мл). Суспензию оставляли нагреваться до комнатной температуры  
10 и перемешивали до окончания превращения (1-4 часа). Добавляли смесь 1:1 насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 1М раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , и полученную бифазную систему перемешивали интенсивно в течение 20 минут. Органический  
15 слой отделяли, и водный слой экстрагировали один раз ДХМ. Объединенные органические слои перегоняли в вакууме, и полученное масло переносили в EtOAc и промывали шесть раз смесью  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , водой и насыщенным  
20 раствором хлорида натрия; сушили  $\text{MgSO}_4$ , и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого альдегида в виде желтоватого масла. Материал непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной  
25 очистки.

1-D: К раствору изопропилмагнийхлорида (1,67 эквив. по альдегиду, 390 мл 2М раствор в ТГФ от Sigma-Aldrich) в ТГФ (1500 мл) добавляли бензоксазол  
30 (92,8 г, 1,67 эквив.) в ТГФ (1000 мл) при -20°C. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут (окраска менялась на темно-красную), и медленно добавляли раствор альдегида (170 г, 466 ммоль) в ТГФ (1500 мл) при контроле температуры от -20°C до -15°C. Реакционную смесь  
35 оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали до окончания. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и растворитель удаляли в вакууме. Водную фазу экстрагировали три раза EtOAc;  
40 объединенные органические слои обильно промывали 1N раствором  $\text{HCl}$ , водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили  $\text{MgSO}_4$ , и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого бензоксазола в виде темно-красного масла.  
45 Очистка на силикагеле смесью EtOAc/гексан (от 1:5 до 1:1) приводила к получению бензоксазола в виде желтого твердого вещества.

1-E: Раствор соединения 5 (25,0 г, 51,7 ммоль) растворяли в этаноле (150  
50 мл). Добавляли Pd/C (10%, сырой, типа Degussa), и колбу помещали в аппарат

Парра в течение ночи, и обрабатывали газообразным водородом при 40 psi.

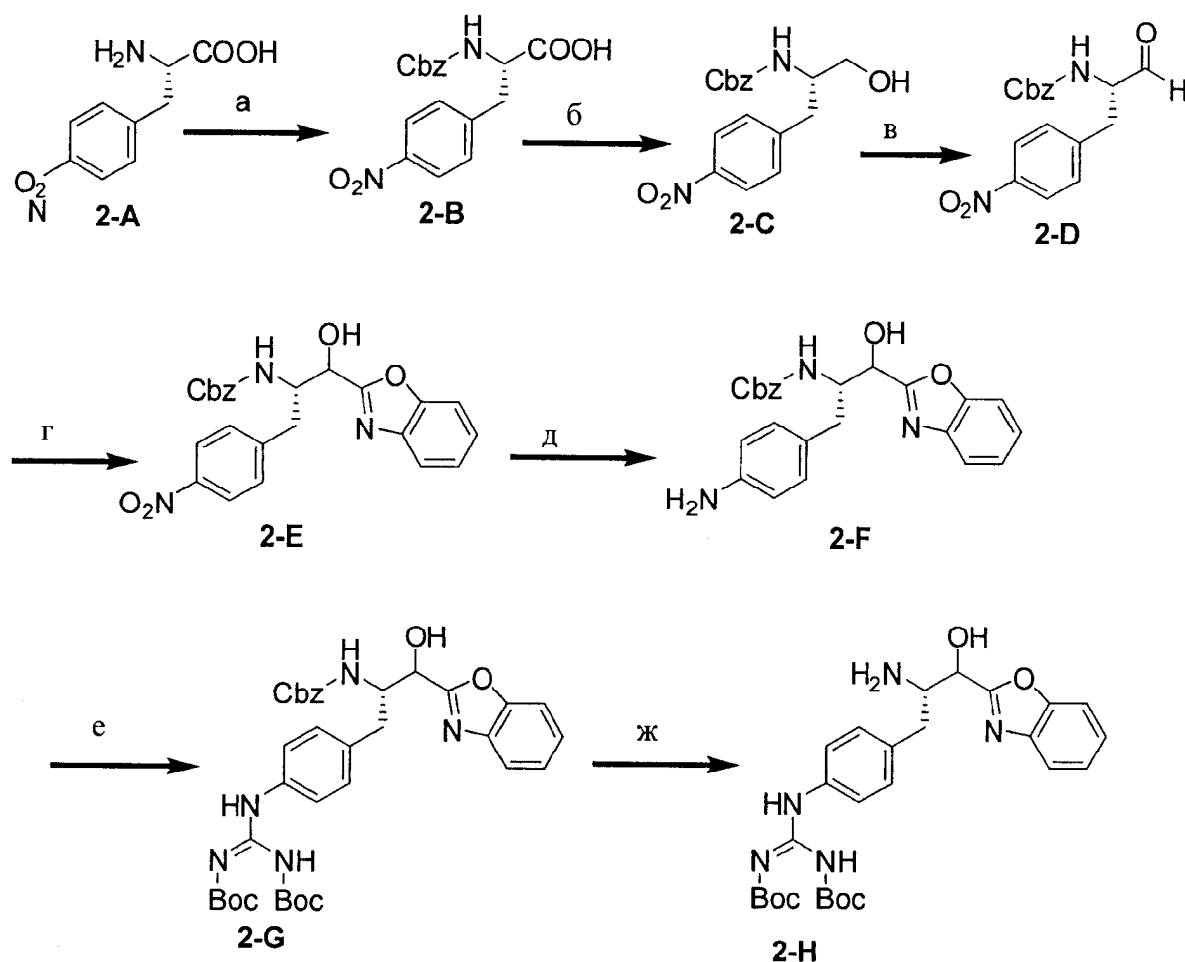
Катализатор отфильтровывали через целит, и растворитель удаляли в вакууме.

Сырой материал очищали ускоренной хроматографией, используя сначала  
5 градиент гексан/EtOAc для удаления менее полярных и окрашенных примесей,  
затем градиент ДХМ/MeOH для элюирования целевого соединения 5.

Растворитель удаляли в вакууме, и соединение обрабатывали несколько раз  
10 диэтиловым эфиром с получением целевого ссылочного соединения 1 в виде  
белого порошка.  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  7,73-7,70 (2H, m), 7,40-7,34  
(2H, m), 6,78-6,73 (1H, m), 4,55-4,51 (1H, m), 3,05-3,01 (1H, m), 2,92-2,83 (2H, m),  
15 1,48-1,18 (14H, m). LCMS: 350,5 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ссылочное соединение 2

Схема 2



В приведенной выше схеме 2, реагенты и условия являются следующими: а) Cbz-OSu, Et<sub>3</sub>N, ТГФ, H<sub>2</sub>O, КТ, 18 ч, (б) i. изо-BuOCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Et<sub>3</sub>N, ТГФ; ii. NaBH<sub>4</sub>,  
50 H<sub>2</sub>O; (в) периодинан Десса-Мартина, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (г) изо-PrMgCl, бензоксазол, ТГФ,

-20°C, 30 мин, затем соединение 2-D, от -20°C до КТ; (д) индий, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH, кипение, 5 ч; (е) N,N-бис(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-карбоксаимидин, DIEA, MeOH; (ж) H<sub>2</sub>, (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

2-В: Гидрохлорид L-нитрофенилаланина (4,45 г, 18,0 ммоль) и N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (Cbz-OSu) (4,49 г, 18,0 ммоль) добавляли в круглодонную колбу, содержащую ТГФ (60 мл) и воду (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли Et<sub>3</sub>N (10,1 мл, 72,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Прозрачный раствор разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали 1N HCl (3 × 100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1 × 100 мл) и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения 2-В в виде белого твердого вещества.

От 2-С до 2-Е: Эти промежуточные соединения получали способами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений от 1-В до 1-Д ссылоного соединения 1, соответственно.

2-Ф: Нитрофенильный аналог 5-Е (1,85 г, 4,15 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл) и нагревали при кипении с обратным холодильником. Добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (5 мл), затем порошковый индий (3,2 г, 27,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли в вакууме. Сырой материал суспендировали в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 100), сушили MgSO<sub>4</sub> и отфильтровывали через целит. Растворитель удаляли в вакууме с получением анилина 2-Ф в виде беловатого воскоподобного твердого вещества.

2-Г: Анилин 2-Ф (1,52 г, 3,67 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли DIEA (0,7 мл, 4,4 ммоль) и N,N-бис(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-карбоксаимидин (1,37 г, 4,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч добавляли еще 0,5 эквив. N,N-бис(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-карбоксаимида (0,685 г, 2,2 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли EtOAc (100 мл), и органический слой промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили MgSO<sub>4</sub>.

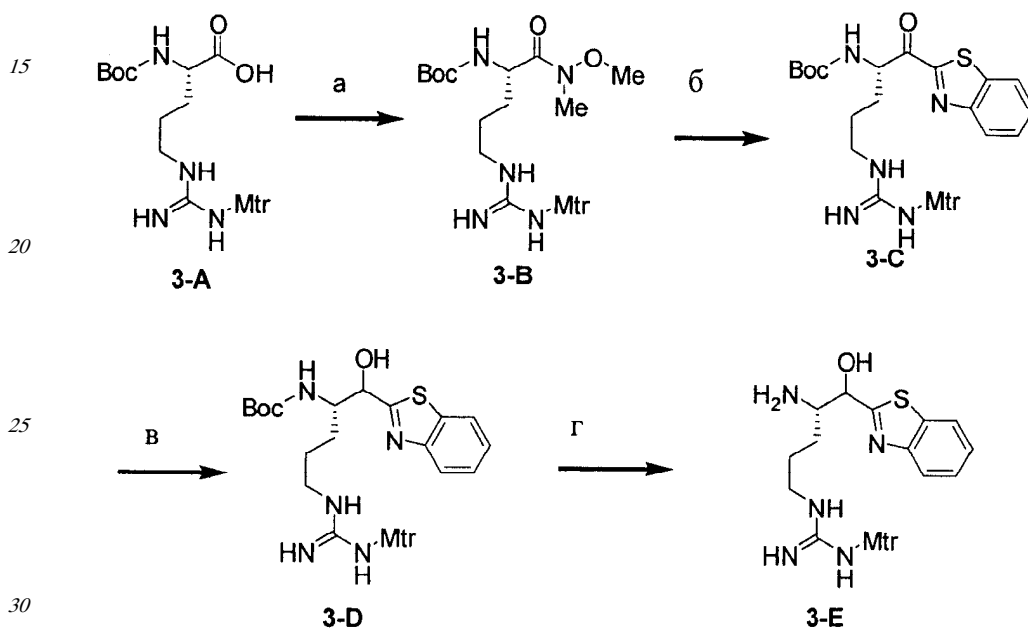
Растворитель удаляли в вакууме, и сырой материал очищали хроматографией на силикагеле с помощью смеси EtOAc/гексан (градиент от 0 до 100%) с

получением целевого продукта 2-Г в виде масла.

2-Н: Это соединение получали из соединения 2-Г способами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения 1-Е

### Ссылочное соединение 3

Схема 3



В приведенной выше схеме 3, реагенты и условия являются следующими:

(а)  $\text{HN}(\text{OMe})\text{Me} \cdot \text{HCl}$ , BOP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, от  $0^\circ\text{C}$  до КТ; (б)  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в гексане), бензотиазол, ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ , затем 3-В, ТГФ, от  $-70^\circ\text{C}$  до КТ; (в)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ; (г)  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 6 ч.

3-В: BOP (50 г, 112 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору соединения 3-А (49,92 г, 102,6 ммоль), гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (30,4 г, 224 ммоль) и триэтиламина (88 мл, 616 ммоль) в сухом ДМФА (200 мл) в атмосфере аргона при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч, отфильтровывали через диатомовую землю и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате; промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 М водным раствором  $\text{KHSO}_4$ , насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным раствором

хлорида натрия; сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения 3-В.

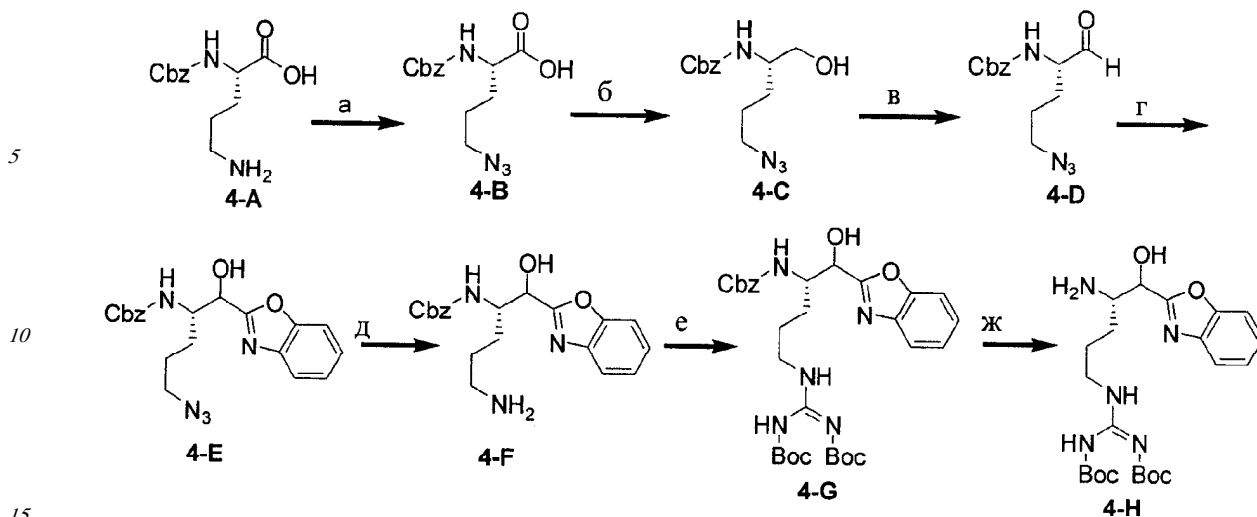
5 3-С: н-Бутиллитий (2,5 М в гексане, 272,2 мл, 681,4 ммоль) добавляли по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона к перемешиваемому раствору бензотиазола (115,72 г, 850,7 ммоль) в сухом ТГФ (1660 мл) при такой скорости, чтобы  
10 поддерживать температуру реакции ниже  $-64^{\circ}\text{C}$ . После окончания добавления, реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-70^{\circ}\text{C}$ , и добавляли раствор соединения 3-В (45 г, 85,7 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) при такой скорости, чтобы поддерживать температуру реакции ниже  $-70^{\circ}\text{C}$ . Реакционную  
15 смесь перемешивали в течение 15 мин, гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученный органический слой отделяли; разбавляли этилацетатом; промывали водой и  
20 насыщенным раствором хлорида натрия; сушили и концентрировали в вакууме; и очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения 3-С.

3-D: К раствору соединения 3-С (33,7 г, 55,82 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (407 мл) при  
25  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли  $\text{NaBH}_4$  (9,98 г). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч, затем нагревали при  $45^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, и затем охлаждали обратно до комнатной температуры. Реакцию гасили ацетоном  
30 (60 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили  $\text{MgSO}_4$ . Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле с получением продукта 3-D.

35 3-E: п-TsOH добавляли к перемешиваемому раствору соединения 3-D (28,2 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) при комнатной температуре до получения насыщенного раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли воду, и органический слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$ ;  
40 промывали смесью 1:1 (об.) насыщенного раствора хлорида натрия и 10% водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и очищали хроматографией на силикагеле с получением продукта 3-E.

45 Ссылочное соединение 4

Схема 4



На приведенной выше схеме 4, реагенты и условия являются следующими:

(a) i.  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; ii.  $\text{Cbz-Orn-OH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuSO}_4$ , затем  $\text{TfN}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ; (б) i.  $\text{изо-BuOCOC}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{TГФ}$ ; ii.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (в) периодинан Десса-Мартина,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (г)  $\text{изо-PrMgCl}$ , бензоксазол,  $\text{TГФ}$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 30 мин, затем 4-D, от  $-20^\circ\text{C}$  до КТ; (д)  $\text{PMe}_3$ ,  $\text{TГФ}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  (е)  $\text{N,N-бис(трет-бутоксикарбонил)-1H-}$   $\text{пирозол-1-карбоксамидин}$ ,  $\text{MeOH}$ ; (ж)  $\text{H}_2$ , (40 psi), 10%  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ .

4-В: Получение раствора азида трифлиновой кислоты ( $\text{TfN}_3$ ): Азид натрия (61 г, 938,8 ммоль, 10 эквив.) растворяли в воде (150 мл), и раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли дихлорметан (250 мл), и бифазную систему интенсивно перемешивали до добавления свежеперегнанного трифторметансульфонилангидрида ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) в течение 30 мин. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение дополнительных двух часов при  $0^\circ\text{C}$ . Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали дважды дихлорметаном (каждый по 100 мл). Объединенные органические слои промывали дважды насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (каждый по 100 мл). Раствор переносили и использовали как таковой.

$\text{Z-Orn-OH}$  (25 г, 93,88 ммоль) растворяли в воде (250 мл), затем добавляли карбонат калия (18,16 г, 131,4 ммоль, 1,4 эквив.) и  $\text{CuSO}_4$  (1 мол. %, 250 мг). Добавляли одной порцией раствор  $\text{TfN}_3$  к реакционной смеси при комнатной температуре. После окончания добавления (бифазная смесь), добавляли метанол до получения монофазной реакционной смеси (приблизительно 850 мл), и

полученный реакционный раствор перемешивали в течение от 24 до 48 ч.

Растворители упаривали, и голубую водную фазу подкисляли 1 М раствором  $\text{NaHSO}_4$  (окраска исчезала). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 400 мл), и объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия; сушили  $\text{MgSO}_4$ ; и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого азида, который очищали хроматографией на силикагеле смесью EtOAc/гексан (от 1:9 до 1:1) в качестве элюента с получением азида 4-B в виде желтоватого масла.

От 4-С до 4-Е: Промежуточные соединения от 4-С до 4-Е получали способами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений ссылочного соединения 1.

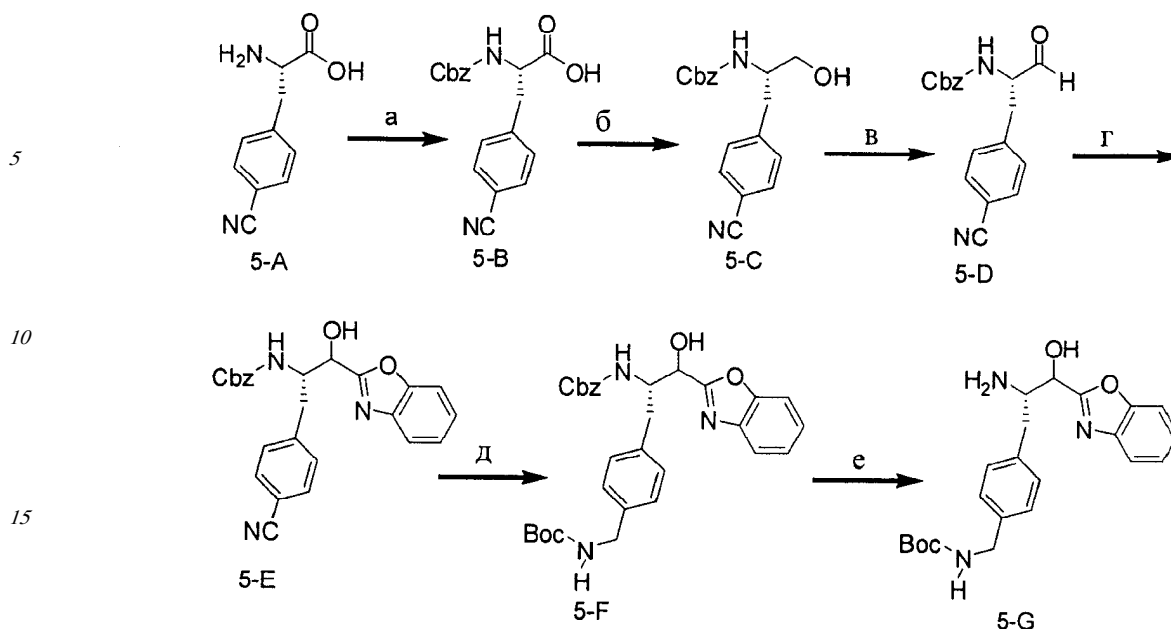
4-Е: Азид 4-Е (6,275 г, 15,9 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (10:1, 100 мл). Медленно добавляли триметилфосфин (2,0 эквив.) при комнатной температуре до окончания превращения по данным LCMS. Растворитель удаляли, и остаток переносили в EtOAc. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили  $\text{MgSO}_4$ , и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого амина 4-F, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

4-Г: Амин 4-F (5,608 г, 15,2 ммоль) растворяли в MeOH (100 мл) и добавляли N,N-бис(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-1-карбоксамидин (5,189 г, 1,1 эквив.), и реакционную смесь перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток переносили в EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия; сушили  $\text{MgSO}_4$  и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого бензоксазольного производного. Очистка на силикагеле смесью EtOAc/гексан (от 0 до 100% EtOAc) приводила к получению конечного бензоксазольного производного в виде масла.

4-Н: Это соединение получали из соединения 4-Г способами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения 1-Е ссылочного соединения 1.

#### Ссылочное соединение 5

Схема 5



На приведенной выше схеме 5, реагенты и условия являются следующими:

а) Cbz-OSu, Et<sub>3</sub>N, ТГФ, Н<sub>2</sub>O, КТ, 18 ч; (б) i. изо-BuOCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Et<sub>3</sub>N, ТГФ; ii. NaBH<sub>4</sub>, Н<sub>2</sub>O; (в) периодинан Десса-Мартина, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (г) изо-PrMgCl, бензоксазол, ТГФ, -20°C, 30 мин, затем соединение 5-D, от -20°C до КТ; (д) NaBH<sub>4</sub>, NiCl<sub>2</sub>, Вос<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C, (е) Н<sub>2</sub>, (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

От 5-B до 5-E: Это соединение получали из L-4-цианофенилаланина (5-A) способами, аналогичными описанным для промежуточного соединения 2-B ссылочного соединения 2. Промежуточные соединения от 5-C до 5-E получали способами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений от 1-B до 1-D ссылочного соединения 1, соответственно.

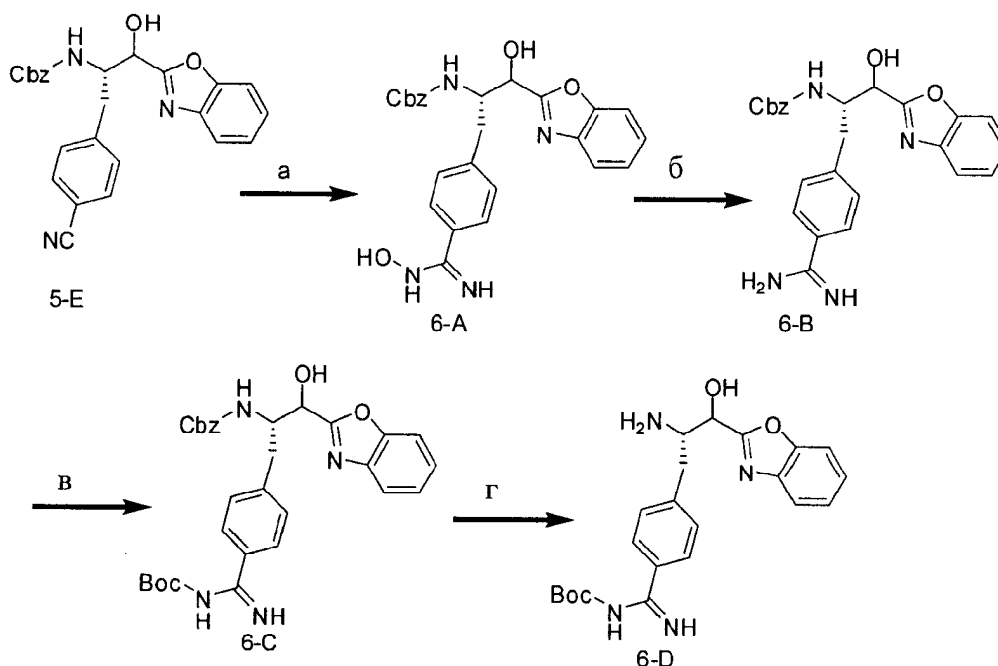
5-F: Нитрил 5-E (3,68 г, 8,64 ммоль) растворяли в метаноле (60 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли Вос<sub>2</sub>O (3,77 г, 2 эквив.), затем NiCl<sub>2</sub> (210 мг, 0,1 эквив.). Смесь перемешивали, затем медленно небольшими порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (2,29 г, 7,0 эквив.). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли диэтилентриамин (0,94 мл, 1 эквив.). Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин, и растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, дважды промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 мл), затем сушили MgSO<sub>4</sub> и растворитель упаривали в вакууме. Сырой материал очищали ускоренной хроматографией на силикагеле градиентом 0-100% EtOAc и гексана с получением указанного в заголовке соединения в виде масла.



5-G: Это соединение получали из соединения 5-F способами, аналогичными описанным для промежуточного соединения 1-Е ссылочного соединения 1.

Ссылочное соединение 6

Схема 6



На приведенной выше схеме 6, реагенты и условия являются следующими:

(а)  $\text{HONH}_2$  50% водн., EtOH, 40°C, 16 ч; (б)  $\text{SmI}_2$ , ТГФ, КТ; (в) (е)  $\text{H}_2$ , (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

6-A: Нитрильное промежуточное соединение 5-Е из ссылочного соединения 5 (1,92 г, 4,50 ммоль) растворяли в этаноле, и добавляли водный  $\text{HONH}_2$  (50% водн., 1,1 мл, 18,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 16 ч. Растворитель упаривали, и остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 × 50 мл). Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривали в вакууме с получением продукта в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

6-B: Гидроксиамидин 6-A (2,05 г, 4,50 ммоль) растворяли в минимальном объеме ТГФ (~2 мл), и добавляли  $\text{SmI}_2$  1М в ТГФ (100 мл, 10 ммоль), и раствор перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество  $\text{SmI}_2$  (1М в растворе ТГФ), если раствор терял голубую окраску, и перемешивали еще в течение часа. Растворитель упаривали, и остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 50 мл) и насыщенным



кислота, TEMPO, от 0°C до КТ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (в) триметиловый эфир Cbz-α-фосфоноглицина, DBU, ДХМ; (г) H<sub>2</sub> (60 psi), (S,S)-Me-BPE-Rh(COD)<sup>+</sup>OTf<sup>-</sup>, MeOH, 96 ч; (д) LiOH, диоксан, вода; (е) i. изо-BuOCOCl, Et<sub>3</sub>N, ТГФ; ii. NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; (ж) периодинан Десса-Мартина, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (з) изо-PrMgCl, бензоксазол, ТГФ, -20°C, 30 мин, затем соединение 7-G, от -20°C до КТ; (и) H<sub>2</sub>, (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

7-А: Это соединение получали из транс-4-(трет-бутоксикарбониламинометил)циклогексанкарбоновой кислоты (7-А) способами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения 1-В ссылочного соединения 1 на схеме 1.

7-В: Спирт 7-А (4,14 г, 17,0 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли трихлоризоциануровую кислоту (4,15 г, 17,8 ммоль), затем TEMPO (28 мг, 0,17 моля). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Образовывался осадок, и реакционную смесь отфильтровывали через целит и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные растворы CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~100 мл) промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 мл), 1М HCl (2 × 50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл); сушили (MgSO<sub>4</sub>), и растворитель упаривали с получением промежуточного соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

7-С: Триметиловый эфир N-бензилоксикарбонил-α-фосфоноглицина (5,63 г, 17 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл) и добавляли DBU (5,1 мл, 34 ммоль), и раствор перемешивали в течение 20 мин. По каплям добавляли альдегид 7-В (4,09 г, 17,0 ммоль) в виде раствора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем растворитель упаривали, и остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали 1М раствором NaHSO<sub>4</sub> (2 × 50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме. Сырой материал очищали ускоренной хроматографией, используя градиент 0-100% EtOAc/гексан с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества.

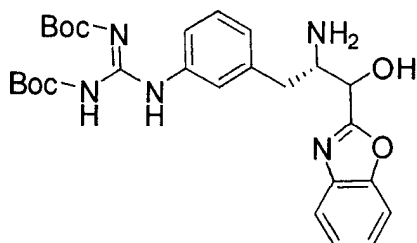
7-D: Олефин 7-C (2,04 г, 4,56 ммоль) растворяли в MeOH (100 мл), и раствор дегазировали до добавления катализатора, (-)-1,2-бис-((2S,3S)-2,5-диметилфосфолано)этан(циклооктадиен)-родий(I)-трифторметансульфоната (28 мг, 1 мол. %). Реакционную смесь помещали в аппарат Парра и перемешивали при 60 psi H<sub>2</sub> в течение 4 суток. Растворитель затем упаривали в вакууме, и сырой материал очищали ускоренной хроматографией, используя градиент 0-100% EtOAc/гексан с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества.

7-E: Метилвый эфир 7-D (1,81 г, 4,04 ммоль) растворяли в диоксане (50 мл) и перемешивали при 0°C. По каплям добавляли LiOH (203 мг, 4,84 ммоль), растворенный в воде (10 мл), и раствор затем нагревали до комнатной температуры. После исчезновения исходного материала (по данным LCMS) растворитель упаривали, и сырой материал растворяли в EtOAc (100 мл); промывали 1 N NaHSO<sub>4</sub> (2 × 50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме, и продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

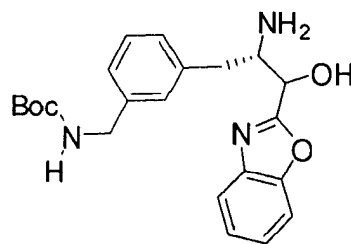
От 7-F до 7-H: Промежуточные соединения от 7-F до 7-H получали способами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений ссылочного соединения 1.

7-I: Это соединение получали из соединения 7-H способами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения 1-E ссылочного соединения 1. MS m/z 404,2 (M + 1); <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,66-7,64 (1H, m), 7,49-7,47 (1H, m), 7,31-7,26 (2H, m), 4,85-4,64 (1H, m), 3,44-3,16 (1H, m), 2,96-2,88 (2H, m), 1,80-1,55 (4H, m), 1,39-1,14 (13H, m), 0,89-0,72 (4H, m).

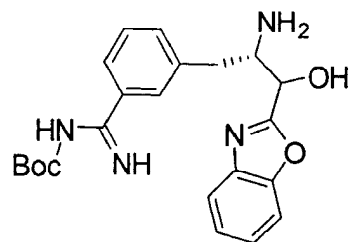
#### Ссылочное соединение 8



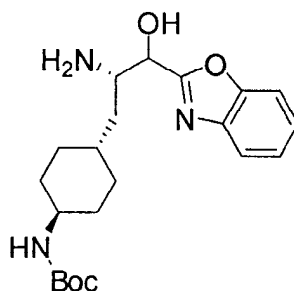
Ссылочное соединение 8 получали исходя из 3-нитрофенилаланина способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2.

Ссылочное соединение 9

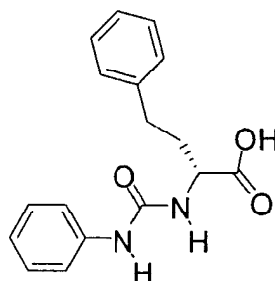
Ссылочное соединение 9 получали исходя из 3-цианофенилаланина способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 5.

Ссылочное соединение 10

Ссылочное соединение 10 получали исходя из 3-цианофенилаланина способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 6.

Ссылочное соединение 11

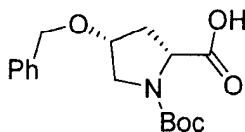
Ссылочное соединение 11 получали исходя из *транс*-4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 7.

Ссылочное соединение 12

Гидрохлорид D-гомофенилаланинэтилового эфира (2,43 г, 10,0 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,4 мл, 20,0 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл) и перемешивали при

комнатной температуре. По каплям добавляли фенилизоцианат (1,55 г, 13,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой (100 мл), 1N HCl (2 × 100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали досуха, и остаток растворяли в диоксане (20 мл). Добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (630 мг, 15,0 ммоль), растворенной в воде (15 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения этилового эфира (по данным ТСХ и LCMS). Растворитель удаляли в вакууме, и сырой материал разделяли EtOAc (100 мл) и 1N HCl (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл), и объединенные органические фазы промывали 1M NaHSO<sub>4</sub> (2 × 50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали, и сырой материал очищали ускоренной хроматографией (градиент EtOAc:гексан) с получением сылочного соединения 12 в виде белого порошка.

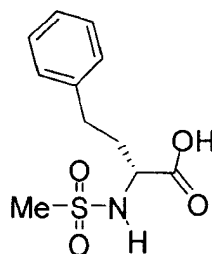
#### Сылочное соединение 13



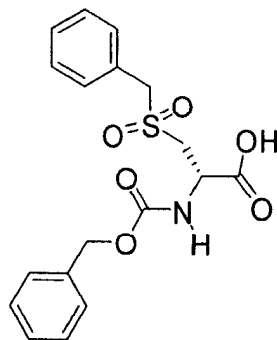
N-BOC-*цис*-4-гидрокси-D-пролин (7,83 г, 34 ммоль) растворяли в ДМФА (100 мл) и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли NaH 60% в минеральном масле (3,0 г, 74,8 ммоль), и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли бензилбромид (12,8 г, 74,8 ммоль), и раствор перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в суспензию 0,1 M HCl/лед и экстрагировали EtOAc (3 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), и растворитель упаривали в вакууме. Сырой материал очищали с получением бензилового эфира, который затем растворяли в диоксане (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1,60 мг, 38 ммоль), растворенный в воде (10 мл), и реакционную смесь перемешивали до исчезновения бензилового эфира (по данным ТСХ и LCMS). Растворитель удаляли в вакууме, и сырой материал разделяли EtOAc (50

мл) и 1N HCl (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc ( $2 \times 50$  мл), и объединенные органические фазы промывали 1M NaHSO<sub>4</sub> ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали, и сырой материал очищали ускоренной хроматографией (градиент EtOAc:гексан) с получением сылочного соединения 13 в виде белого порошка.

Сылочное соединение 14

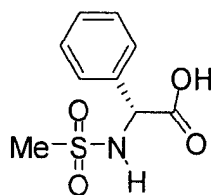


Гидрохлорид D-гомофенилаланинэтилового эфира (5,00 г, 20,5 ммоль) и DIEA (8,7 мл, 51,25 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл), и перемешивали при комнатной температуре. По каплям добавляли мезилхлорид (1,67 мл, 21,52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. ТГФ упаривали, и сырую смесь растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл), 1N HCl ( $2 \times 100$  мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), и сушили (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме, и сырой материал очищали ускоренной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением этилового эфира. Этиловый эфир растворяли в диоксане (50 мл), и перемешивали при комнатной температуре. Добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1,00 мг, 24 ммоль), растворенный в воде (20 мл), и реакционную смесь перемешивали до исчезновения этилового эфира (по данным TCX и LCMS). Растворитель удаляли в вакууме, и сырой материал разделяли EtOAc (50 мл) и 1N HCl (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc ( $2 \times 50$  мл), и объединенные органические фазы промывали 1M NaHSO<sub>4</sub> ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали, и сырой материал очищали ускоренной хроматографией (градиент EtOAc:гексан) с получением сылочного соединения 14 в виде белого порошка.

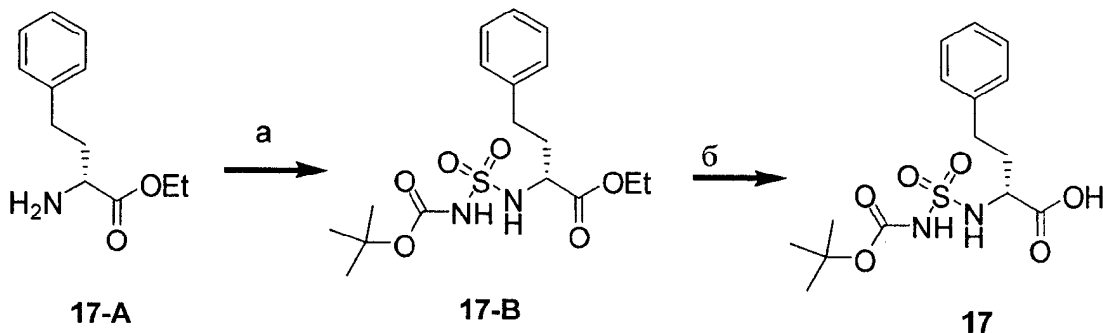
Ссылочное соединение 15

Cbz-D-Cys(Bzl)-OH сначала получали из H-D-Cys(Bzl)-OH и Cbz-OSu способами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения 1-B. Cbz-D-Cys(Bzl)-OH (296 мг, 0,86 ммоль) затем растворяли в 5 мл смеси MeOH:H<sub>2</sub>O (50:50), и добавляли оксон (792 мг, 1,29 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре; разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл), и органическую фазу затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме с получением ссылочного соединения 15, и использовали без дополнительной очистки.

Ссылочное соединение 16

Ссылочное соединение 16 получали исходя из гидрохлорида D-фенилглицинэтилового эфира способами, аналогичными описанным для ссылочного соединения 14.

Ссылочное соединение 17

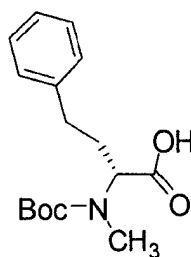


На приведенной схеме реакций для получения ссылочного соединения 17, реагенты и условия являются следующими: (а) *i. трет*-BuOH, ClSO<sub>2</sub>NCO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> от 0°C до КТ *ii.* Соединение 17-А, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (б) 1 N NaOH в воде.

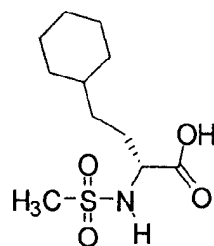
17-В: В круглодонной колбе *N*-хлоризоцианат (2,5 мл, 28,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор *трет*-BuOH (2,7 мл, 28,7 ммоль) в дихлорметане. Через 15 минут после окончания добавления спирта, коммерчески доступное соединение 17-А добавляли в виде раствора дихлорметана. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали водой; и органические слои разделяли и сушили MgSO<sub>4</sub> с получением соединения 17-В в виде масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

17: Этиловый эфир 17-В (1,46 г, 5 ммоль) растворяли в 1N NaOH (15 мл, 15 ммоль). После исчезновения исходного материала (по данным LCMS), реакционную смесь подкисляли 1 N HCl. Продукт осаждался в виде белого твердого вещества, и его использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

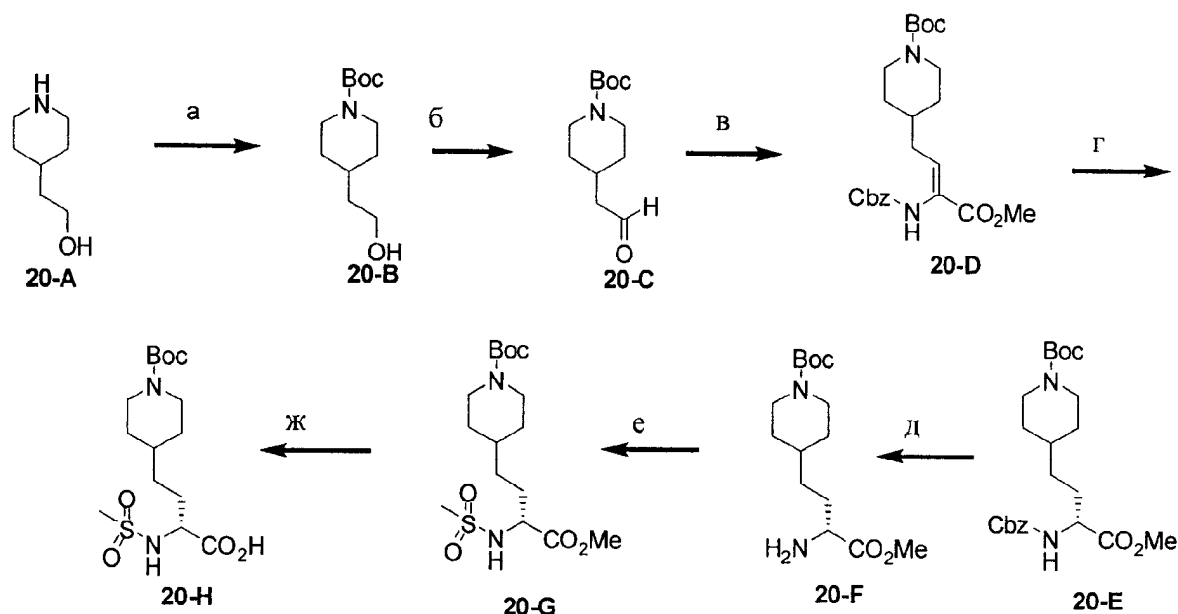
#### Ссылочное соединение 18



Ссылочное соединение 18 получали в соответствии со способом, описанным в статье Org. Lett., 2003, 5, сс. 125-128. Вос-D-гомофенилаланин (1,0 г, 3,58 ммоль), метилировали, используя Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и NaN в ТГФ и каталитическое количество воды, с получением белого порошка.

Ссылочное соединение 19

Ссылочное соединение 19 получали из гидрохлорида этилового эфира D-гомоциклогексилаланина способами, аналогичными описанным для ссылочного соединения 14.

Ссылочное соединение 20

20-B: 4-пиперидинэтанол (20-A) (5,0 г, 39,7 ммоль) растворяли в ТГФ (120 мл). Добавляли триэтиламин (5,6 мл, 40 ммоль), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли  $\text{Boc}_2\text{O}$  (9,59 г, 44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме; сырой остаток растворяли в этилацетате (120 мл); раствор промывали 0,1 N HCl ( $3 \times 100$  мл) и насыщенным раствором хлорида натрия ( $1 \times 100$  мл); сушили  $\text{MgSO}_4$  и отфильтровывали, и растворитель упаривали в вакууме с получением соединения 20-B в виде прозрачного масла.

20-C: Трихлоризоциануровую кислоту (2,66 г, 11,46 ммоль) добавляли к раствору спирта (2,39 г, 10,42 ммоль) в ДХМ, и раствор перемешивали и

оставляли при 0°C, затем добавляли каталитическое количество ТЕМПО. После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение часа, и затем отфильтровывали через целит. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем 1N раствором HCl и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), и растворитель упаривали с получением 20-С. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 9,72 (1H, s), 4,07-4,01 (2H, m), 2,70-2,57 (2H, m), 2,35-2,31 (2H, m), 2,05-1,94 (1H, m), 1,64-1,46 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,30-1,02 (2H, m).

20-D: К раствору триметилового эфира Cbz-α-фосфоноглицина, (2,8 г, 8,45 ммоль) в ТГФ при -78°C добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,022 мл, 8,14 ммоль). Через 10 минут добавляли альдегид 20-С (1,76 г, 7,76 ммоль). Раствор затем помещали в ледяную баню при 0°C в течение 1 часа, и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще в течение часа. Раствор разбавляли EtOAc, промывали 1M раствором NaHSO<sub>4</sub>, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (ISCO) со смесью этилацетат/гексан от 0 до 100% с получением соединения 20-D в виде желтого масла. MS m/z 333,2 (M + 1), <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,35-7,33 (5H, m), 6,63 (1H, t, J = 8 Гц), 6,30 (1H, bs), 5,12 (2H, s), 4,10-4,04 (2H, m), 3,73 (3H, s), 2,67-2,62 (2H, m), 2,14 (2H, t, J = 6,8 Гц), 1,63-1,46 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,14-1,06 (2H, m).

20-E: В сосуд для аппарата Парра загружали соединение 20-D (1,0 г, 2,31 ммоль) и MeOH (100 мл) в атмосфере азота. Раствор подвергали трем циклам вакуумирования и насыщения азотом, и добавляли катализатор (R,R)этил-DuPHOS-Rh(COD) трифлат (30 мг, 0,04 ммоль). Смесь помещали при 60 psi газообразного водорода при комнатной температуре в течение 24 ч. Конверсия в соединение 20-E заканчивалась через 24 ч при >99% е.е., растворитель удаляли в вакууме, и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc).

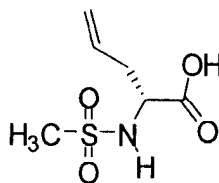
20-F: Промежуточное соединение 20-E растворяли в MeOH, раствор насыщали азотом, и добавляли Pd/Carbon (5 вес. %, Degussa). Смесь помещали при 50 psi газообразного водорода при комнатной температуре и перемешивали в течение 24 ч. Смесь насыщали азотом и отфильтровывали через целит. Слой

промывали MeOH, и объединенные органические растворы концентрировали в вакууме. Добавляли гексан, и затем упаривали до азеотропы оставшегося метанола с получением соединения 20-F в виде масла, которое затем использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20-G: Промежуточное соединение 20-F (0,6 г, 1,99 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), и к раствору добавляли 2,4,6-коллидин (315 мг, 2,38 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,170 мл, 2,19 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли раствором EtOAc (50 мл); промывали 1M NaHSO<sub>4</sub> (2 × 25 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл); и сушили (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме, и сырой остаток очищали ускоренной хроматографией, используя градиент гексана и EtOAc с получением целевого продукта 20-G.

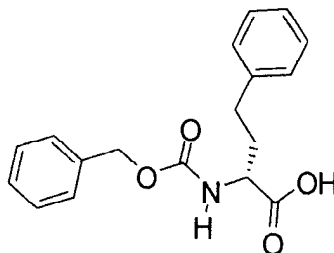
20-H: Соединение 20-G (0,70 г, 1,84 ммоль) растворяли в диоксане (7 мл), и добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (232 мг, 5,55 ммоль), растворенный в воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель упаривали; остаток разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали 1N NaHSO<sub>4</sub> (25 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл); и сушили (MgSO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли в вакууме, и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент гексан/EtOAc) с получением целевого продукта, ссыльного соединения 20, в виде белого твердого вещества.

#### Ссылочное соединение 21



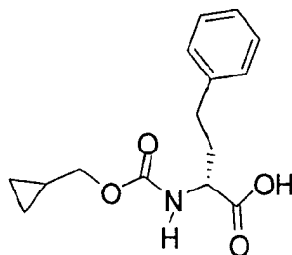
Ссылочное соединение 21 получали исходя из 3-цианофенилаланина способами, аналогичными описанным для получения ссыльного соединения 14.

#### Ссылочное соединение 22



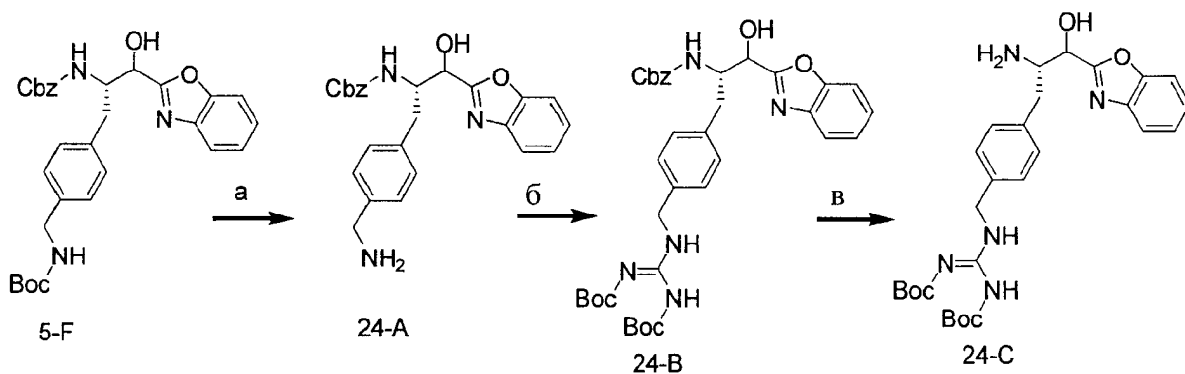
Ссылочное соединение 22 получали из D-гомофенилаланина способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

#### Ссылочное соединение 23



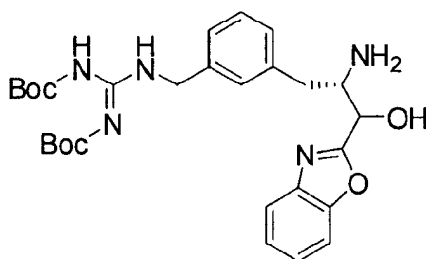
Ссылочное соединение 23 получали из D-гомофенилаланина и N-(циклопропилметилоксикарбонил)оксисукцинимиды способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

#### Ссылочное соединение 24

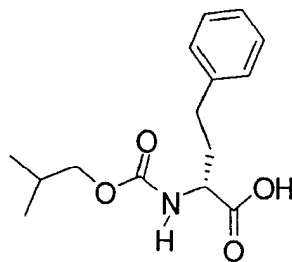


Промежуточное соединение 24-А получали из ссылочного соединения 5-А снятием защитной Boc группы в 50% ТФУК в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем упариванием растворителя в вакууме. Промежуточные соединения от 24-В до 24-С получали способами, аналогичными описанным для ссылочного соединения 2.

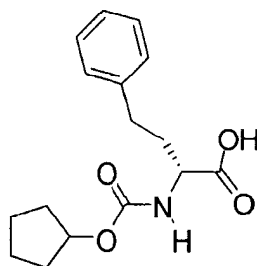
#### Ссылочное соединение 25



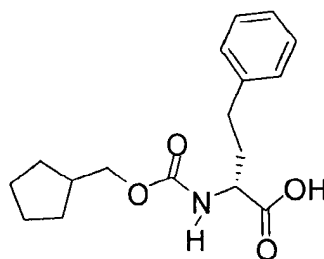
Ссылочное соединение 25 получали способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 24.

Ссылочное соединение 26

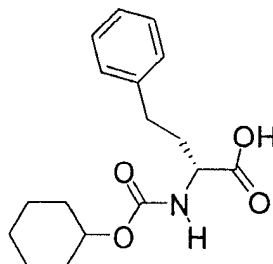
Ссылочное соединение 26 получали из D-гомофенилаланина и N-(изо-бутилоксикарбонилокси)сукцинимиды способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

Ссылочное соединение 27

Ссылочное соединение 27 получали из D-гомофенилаланина и N-(циклопентилоксикарбонилокси)сукцинимиды способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

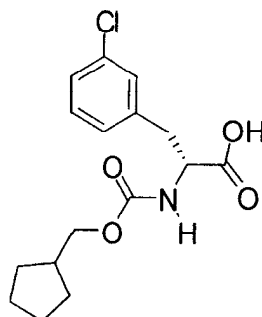
Ссылочное соединение 28

Ссылочное соединение 28 получали из D-гомофенилаланина и N-(циклопентилметилоксикарбонилокси)сукцинимиды способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

Ссылочное соединение 29

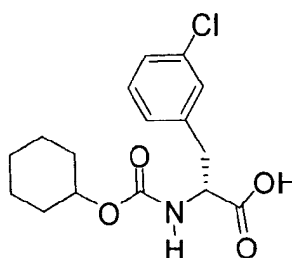
Ссылочное соединение 29 получали из D-гомофенилаланина и N-(циклогексилоксикарбонилокси)сукцинимиды способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

Ссылочное соединение 30



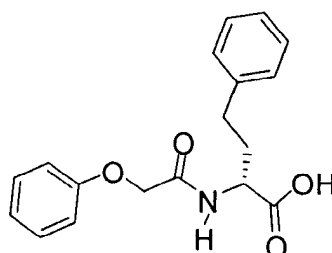
Ссылочное соединение 30 получали из D-3-хлорфенилаланина и N-(циклопентилметилоксикарбонилокси)сукцинимиды способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

Ссылочное соединение 31

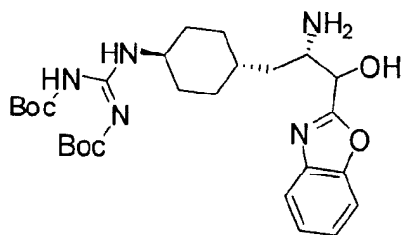


Ссылочное соединение 31 получали из D-3-хлорфенилаланина и N-(циклогексилоксикарбонилокси)сукцинимиды способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

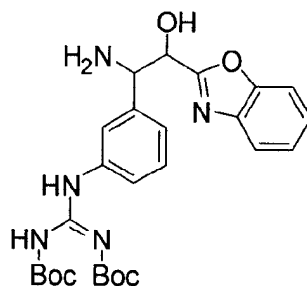
Ссылочное соединение 32



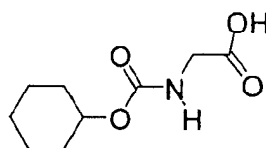
Ссылочное соединение 32 получали из гидрохлорида этилового эфира D-гомофенилаланина и феноксиацетилхлорида способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 14.

Ссылочное соединение 33

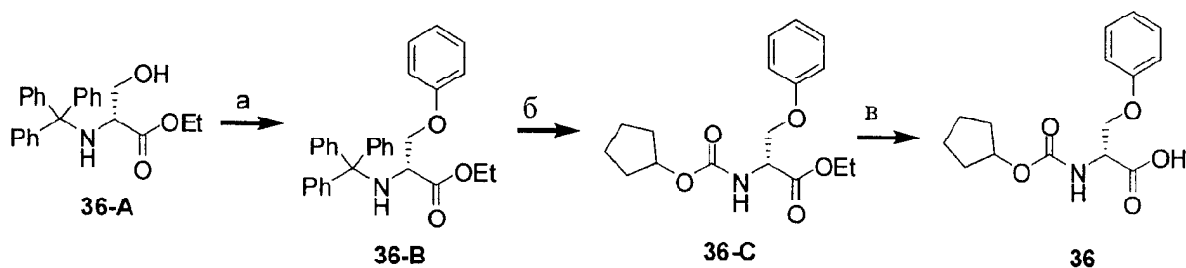
Ссылочное соединение 33 получали способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 24.

Ссылочное соединение 34

Ссылочное соединение 34 получали из 3-нитрофенилглицина способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2.

Ссылочное соединение 35

Ссылочное соединение 35 получали из глицина и N-(циклогексилоксикарбонилокси)сукцинимиды способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-В.

Ссылочное соединение 36

В приведенной выше схеме реакций для получения ссылочного соединения 36, реагенты и условия являются следующими: (а)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, PhOH, толуол,



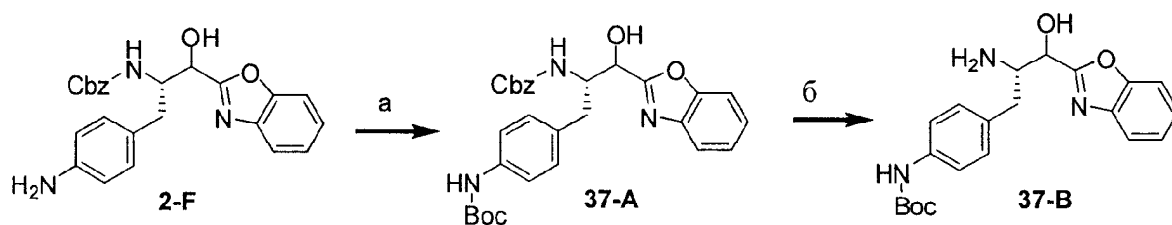
КТ (6) *i.* ТФУК,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH КТ, 1 ч. *ii.* ЦиклогексилОСОСl, пиридин, ДМАП, КТ, ТГФ.

36-В: В круглодонную колбу загружали коммерчески доступное соединение 17-А (939 мг, 2,6 ммоль), трифенилфосфин (763 мг, 2,8 ммоль), фенол (346 мг, 3,8 ммоль), толуол (30 мл) и диизопропилдiazокарбоксилат (542 мкл, 2,8 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали досуха, и продукт очищали из реакционной смеси хроматографией на силикагеле с получением белой пены, которую использовали для получения соединения 36-С.

36-С: В сосуд объемом 40 мл загружали соединение 36-В (2,0 ммоль), дихлорметан, 10 мл, метанол (1 мл) и ТФУК (10 мл). Через 1 ч при температуре окружающей среды, все летучие реагенты удаляли в вакууме с получением соли ТФУК, которую использовали непосредственно на следующей стадии. Соль ТФУК и *N*-(циклогексилкарбонилокси)сукцинимид (2,0 ммоль) добавляли в круглодонную колбу, содержащую ТГФ (20 мл), пиридин (600 мкл) и ДМАП (~10 мг, каталитическое количество). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Прозрачный раствор разбавляли EtOAc (200 мл); промывали 1N HCl (3 × 100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1 × 100 мл); и сушили  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упаривали в вакууме с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

36: Этиловый эфир 36-С (2 ммоль) растворяли в 1N NaOH (6 мл, 6 ммоль). После исчезновения исходного материала (по данным LCMS), реакционную смесь подкисляли 1 N HCl, и продукт осаждался в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

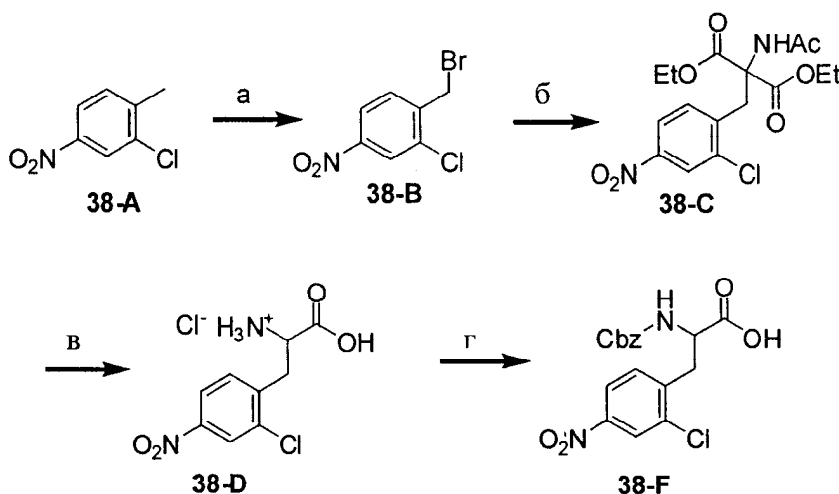
#### Ссылочное соединение 37



Промежуточное соединение 37-А получали из промежуточного соединения 2-**F** (ссылочное соединение 2) аналогичным способом для получения

промежуточного соединения 20-В (ссылочное соединение 20); и гидролизом аналогично способам, использующимся для получения ссылочного соединения 1, с получением соединения 37-В.

#### Ссылочное соединение 38



38-В: 2-Хлор-4-нитротолуол (8,55 г, 50,0 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (120 мл). Добавляли N-бромсукцинимид (9,74 г, 55 ммоль) и перекись бензоила (0,25 г, 1,03 ммоль), и реакционную смесь перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и большую часть растворителя упаривали в вакууме, получая приблизительно 30 мл дихлорэтана. Добавляли гексан (30 мл) и дихлорметан (30 мл), и образовавшийся осадок отфильтровывали, и фильтрат промывали гексаном. Объединенные органические растворы упаривали в вакууме с получением бензилбромид 38-В, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

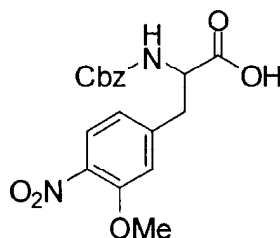
38-С: Диэтилацетамидомалонат (7,16 г, 33,0 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл), и добавляли NaOEt (2,25 г, 33,0 ммоль). Раствор перемешивали и нагревали до 80°C. Бромид 38-В (9,2 г, 37,0 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл) и добавляли по каплям к перемешиваемой реакционной смеси. Через 18 ч раствор охлаждали до комнатной температуры, и образовавшийся осадок отфильтровывали. Осадок промывали водой и перекристаллизовывали из 5% водного раствора EtOH, отфильтровывали и сушили в вакууме.

38-D: Малонат 38-C добавляли к 12 N HCl, и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 14 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 4°C, и образовывался осадок. Осадок промывали 1 N HCl и сушили в вакууме.

38-F: Промежуточное соединение 38-D (4,59 г, 16,33 ммоль) и Cbz-OSu (3,99 г, 16,0 ммоль) добавляли к раствору ТГФ (60 мл) и воды (20 мл).

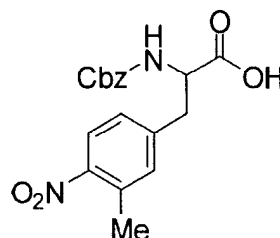
Добавляли Et<sub>3</sub>N (9,1 мл, 65,32 ммоль), и раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме, и остаток переносили и разделяли между EtOAc (100 мл) и 1N HCl (100 мл). Органическую фазу промывали 1N HCl (2 × 100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме, и сырой материал перекристаллизовывали из этанола и воды.

Ссылочное соединение 39



Ссылочное соединение 39 получали из 5-метил-2-нитроанизола способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 38.

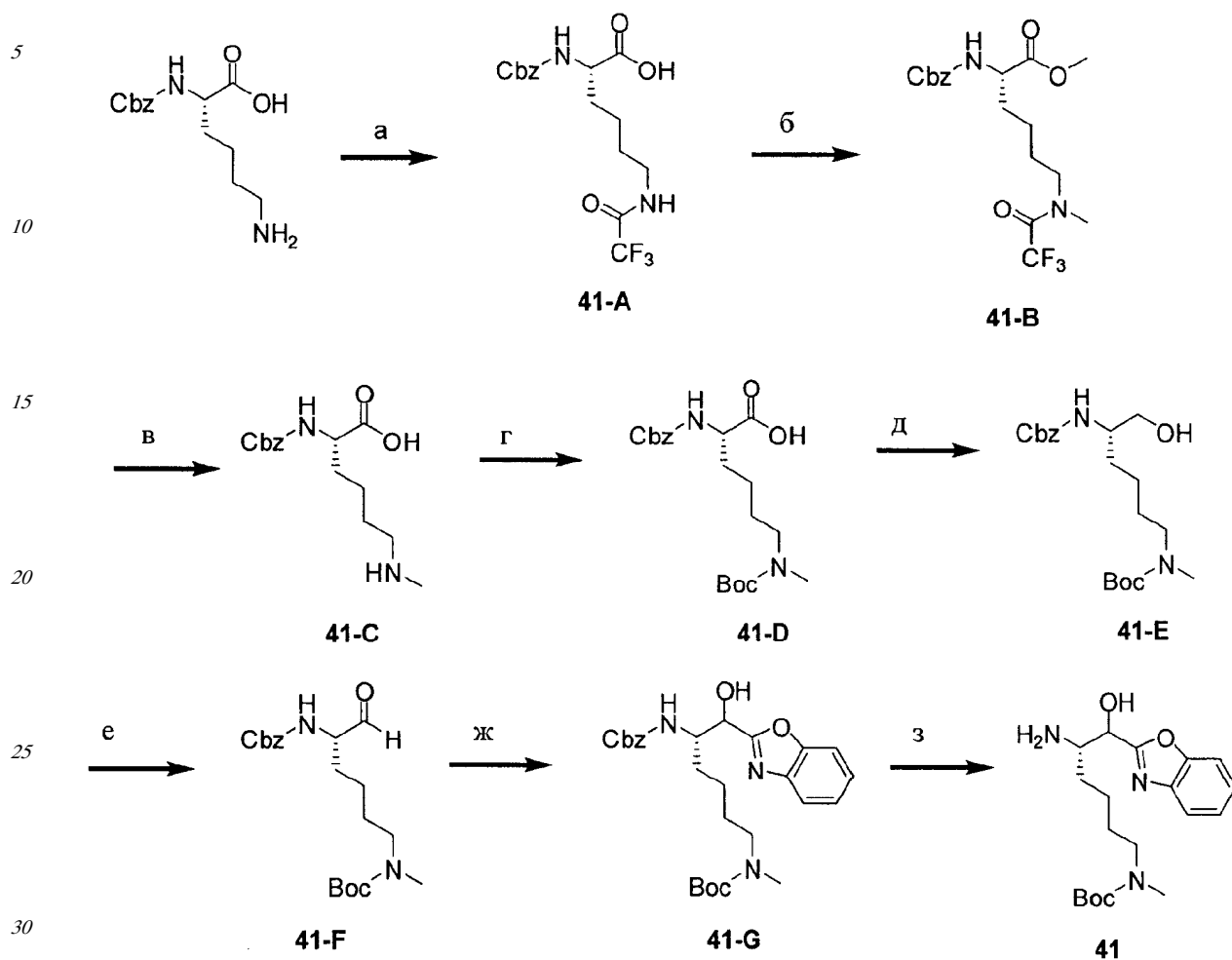
Ссылочное соединение 40



Ссылочное соединение 40 получали из 3-метил-4-нитробензилбромида способами, аналогичными описанным для ссылочного соединения 38.

## Ссылочное соединение 41

Схема 8



На приведенной выше схеме 8, реагенты и условия являются следующими:

- (а) этилтрифторацетат,  $K_2CO_3$ , диоксан,  $H_2O$ ,  $0^\circ C$ ; (б)  $CH_3I$ ,  $K_2CO_3$ , ДМФА,  $110^\circ C$ ; (в)  $LiOH$ , ТГФ/ $H_2O$ ,  $23^\circ C$ ; (г)  $Boc_2O$ ,  $Et_3N$ , ТГФ,  $23^\circ C$ ; (д) i. изо- $BuOCOCl$ ,  $Et_3N$ , ТГФ; ii.  $NaBH_4$ ,  $H_2O$ ; (е) периодинан Десса-Мартина,  $CH_2Cl_2$ ; (ж) изо- $PrMgCl$ , бензоксазол, ТГФ,  $-20^\circ C$  в течение 30 мин, затем от  $-20^\circ C$  до КТ; (з)  $H_2$ , (40 psi), 10%  $Pd/C$ ,  $EtOH$ .

41-A:  $Cbz-L-Lys-OH$  (5,6 г, 20,00 ммоль) суспендировали в воде (40 мл) и диоксане (5 мл), и охлаждали в ледяной бане до  $0^\circ C$ . К реакционной смеси добавляли карбонат калия (5,22 г, 40,0 ммоль, 2 эквив.) и этилтрифторацетат (7,15 мл, 60,00 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 1 ч. После окончания реакции по данным LC/MS, реакционную смесь экстрагировали

диэтиловым эфиром ( $3 \times 100$  мл). Водный слой подкисляли 100 мл 10% раствора лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали досуха с получением соединения 41-А в виде прозрачного масла; LC/MS  $[\text{M} + \text{H}]$  377,1, обнаружено 377,2.

41-В: Это соединение получали из соединения 41-А используя способы, описанные в статье Хуе и др., J. Med. Chem., 2001, 44 (16), с. 2636.

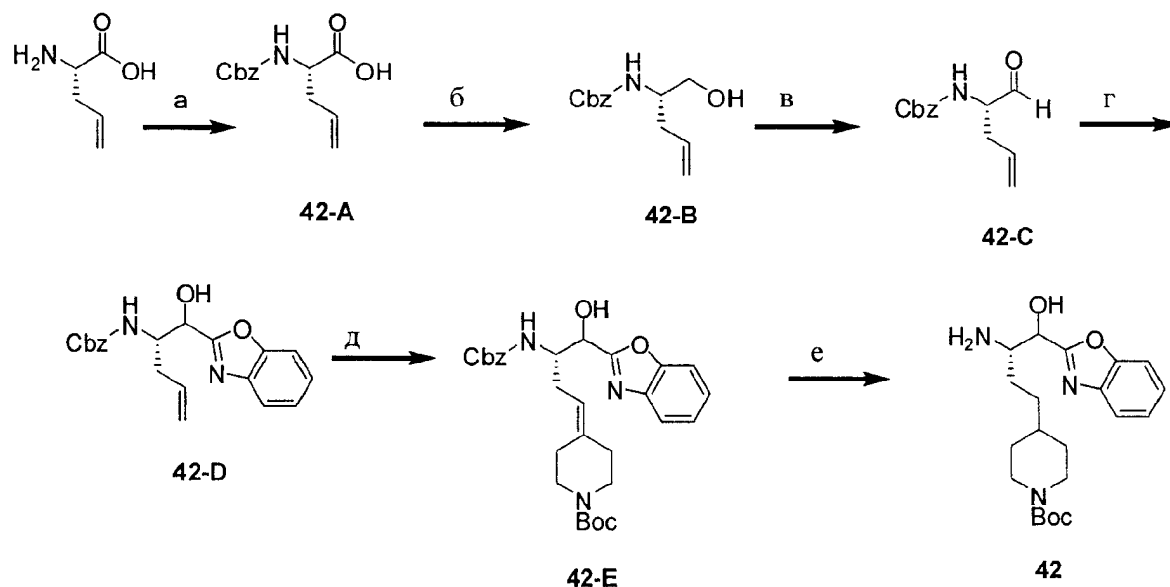
41-С: Это соединение получали аналогично стадии д на схеме 1.

41-Д: Соединение 41-С (3,44 г, 11,70 ммоль) растворяли в ТГФ (117 мл, 0,1 М) при  $23^\circ\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли Вос-ангидрид (5,10 г, 23,40 ммоль, 2,0 эквив.) и триэтиламин (3,25 мл, 23,40 ммоль, 2,0 эквив.). За завершением реакции следили по данным LC/MS. ТГФ удаляли в вакууме, растворяли в этилацетате (150 мл) и экстрагировали 1М HCl (2 x 75 мл) и насыщенным NaCl; сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; отфильтровывали и упаривали с получением соединения 41-Д в виде прозрачного масла. LC/MS  $[\text{M} + \text{H}]$  395,2; обнаружено 395,2.

От 41-Е до 41: Эти промежуточные соединения получали способами, аналогичными описанным для ссылочного соединения 1.

#### Ссылочное соединение 42

Схема 9



На приведенной выше схеме 9, реагенты и условия являются следующими:  
(a) Cbz-OSu,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (б) i.  $\text{iso-BuOCOC}\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ; ii.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (в)

периодинан Десса-Мартина,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (г) изо-PrMgCl, бензоксазол, ТГФ,  $-20^\circ\text{C}$ , 30 мин, затем от  $-20^\circ\text{C}$  до КТ; (д) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, 4-Метилен-N-Вос-пиперидин, ДХМ,  $40^\circ\text{C}$ ; (е)  $\text{H}_2$ , (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

42-А: Это соединение получали аналогично сылочному соединению 38, стадия г, используя L-аллилглицин в качестве аминокислотного компонента реакции.

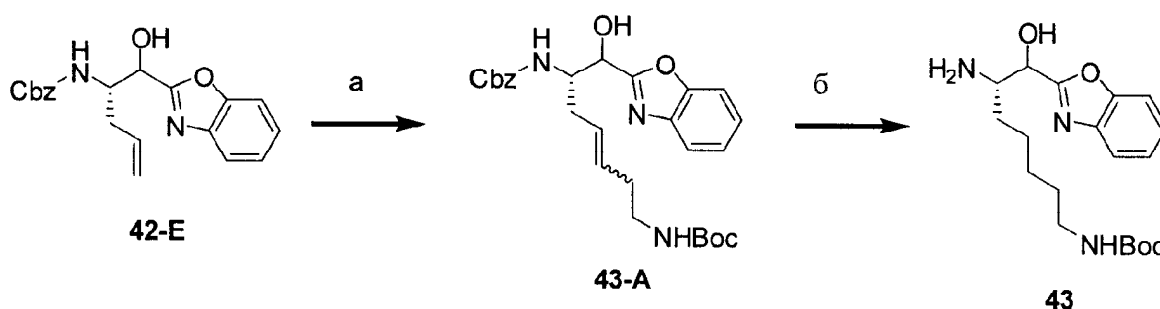
42-В-Д: Эти соединения получали аналогично сылочному соединению 1 стадии а, б и в, соответственно.

42-Е: Безводный дихлорметан (4 мл, 0,2 М) добавляли пипеткой к соединению 42-Д (270 мг, 0,766 ммоль, 1,0 эквив.), катализатору метатезиса Говейда-Грубса 2<sup>-ого</sup> поколения (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(о-изопропоксифенилметил)рутений II дихлорид) (98 мг, 0,115 ммоль, 15 мол. %) в атмосфере азота. Пипеткой добавляли N-Вос-4-метиленипиперидин (0,60 мл, 0,268 ммоль, 4,0 эквив.), и реакционную колбу оснащали обратным холодильником и нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. После окончания реакции по данным LC/MS, реакционную смесь непосредственно очищали автоматической очисткой на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением соединения 42-Е в виде темно-зеленого масла. MS m/z 422,3 (M-Вос + 1).

42: Это соединение получали аналогично сылочному соединению 1, стадия г.

#### Сылочное соединение 43

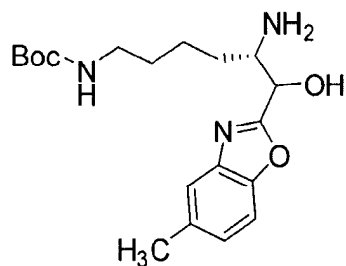
Схема 10



На приведенной выше схеме 10, реагенты и условия являются следующими:  
 (а) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, N-Вос-4-амино-1-бутен, ДХМ,  $40^\circ\text{C}$ ;  
 (б)  $\text{H}_2$ , (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

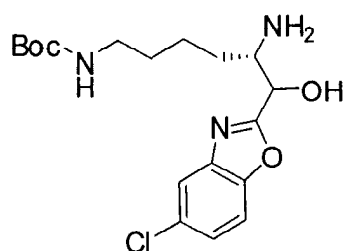
Соединения 43А и 43 получали аналогично ссылочному соединению 42, стадии д и е, соответственно.

Ссылочное соединение 44



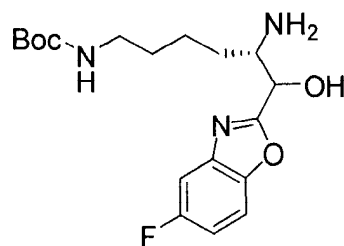
Ссылочное соединение 44 получали из 5-метилбензоксазола способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 1.

Ссылочное соединение 45



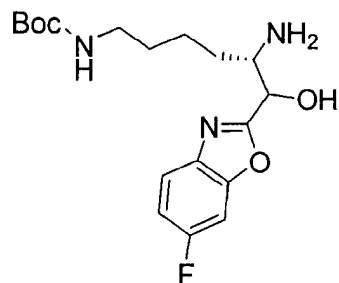
Ссылочное соединение 45 получали из 5-хлорбензоксазола способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 1.

Ссылочное соединение 46



Ссылочное соединение 46 получали из 5-фторбензоксазола способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 1.

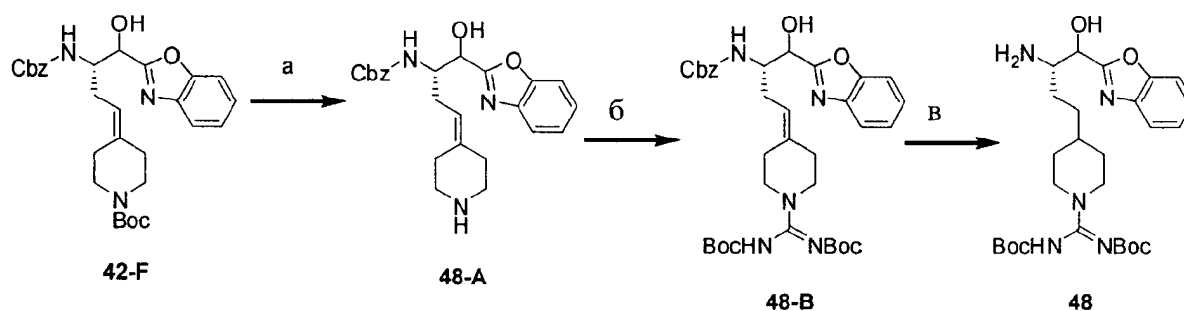
Ссылочное соединение 47



Ссылочное соединение 47 получали из 6-фторбензоксазола способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 1.

#### Ссылочное соединение 48

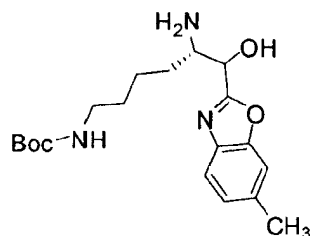
##### Схема 11



На приведенной выше схеме 11, реагенты и условия являются следующими:  
 (а) ТФУК/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  75:25,  $23^\circ\text{C}$ ; (б) N,N-бис(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-1-карбоксаимидин, DIEA, MeOH; (в)  $\text{H}_2$ , (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

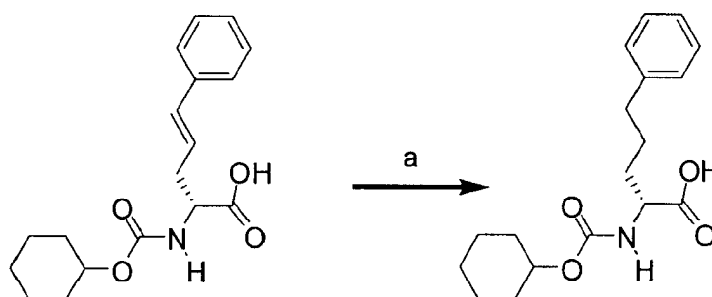
Промежуточное соединение 48-A получали аналогично схеме 1, стадия а, используя соединение 42-A. Промежуточное соединение 48-B получали аналогично ссылочному соединению 2, стадия е. Промежуточное соединение 48 получали аналогично ссылочному соединению 1, стадия г.

#### Ссылочное соединение 49



Ссылочное соединение 49 получали из 6-метилбензоксазола способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 1.

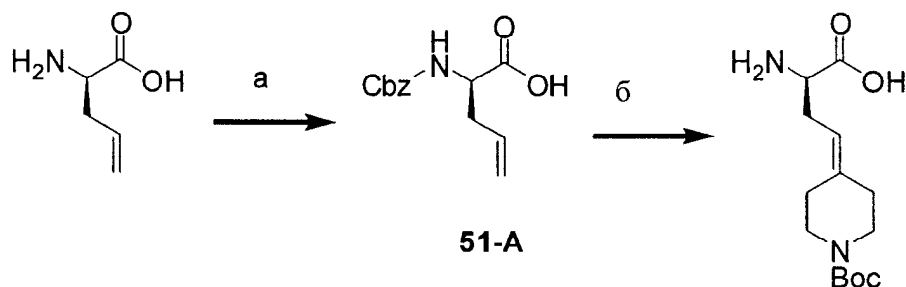
#### Ссылочное соединение 50





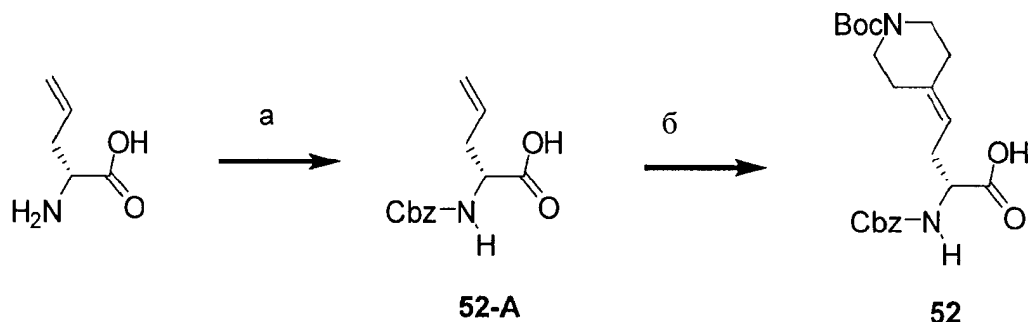
Ссылочное соединение 50 получали из N-(циклогексилоксикарбонилокси)сукцинимидя способами, аналогичными описанным для ссылочного соединения 2-В.

#### Ссылочное соединение 51



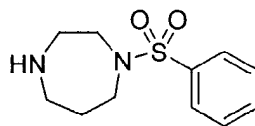
Реагенты и условия являлись следующими: (а) Cbz-OSu, Et<sub>3</sub>N, ТГФ, вода; (б) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, N-Вос-4-метиленипирин, ДХМ, 40°С. Соединение 51-А получали аналогично схеме 2, стадия а, для получения ссылочного соединения 2. Соединение 51 получали аналогично схеме 9, стадия д, для получения ссылочного соединения 42.

#### Ссылочное соединение 52



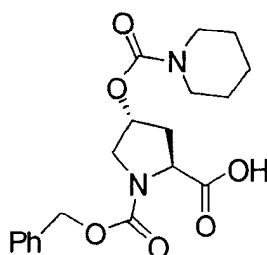
На приведенной выше схеме реакций для получения ссылочного соединения 52, реагенты и условия являются следующими: (а) Cbz-OSu, Et<sub>3</sub>N, ТГФ, вода; (б) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, N-Вос-4-метиленипирин, ДХМ, 40°С. Промежуточное соединение 52-А получали способами, аналогичными описанным для ссылочного соединения 2, стадия а. Ссылочное соединение 52 получали способами, аналогичными описанным для ссылочного соединения 42, стадия д.

#### Ссылочное соединение 53



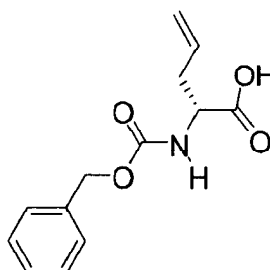
1-Вос-гомопиперазин (1,00 г, 4,2 ммоль) и DIEA (8,7 мл, 51,25 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре. По каплям добавляли мезилхлорид (1,67 мл, 21,52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл); промывали 1N HCl (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл); сушили MgSO<sub>4</sub>; и затем растворитель упаривали досуха в вакууме. Сырой остаток переносили в 50% ТФУК в ДХМ и перемешивали в течение 1 ч, и затем упаривали досуха в вакууме с получением сылочного соединения 53, которое использовали без дополнительной очистки.

#### Сылочное соединение 54



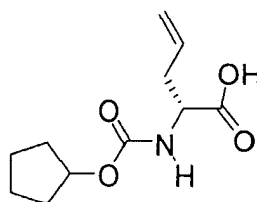
(2S,4R)-1-((Бензилокси)карбонил)-4-(пиперидин-1-карбокситилокси)пирролидин-2-карбоновую кислоту получали исходя из метилового эфира L-гидроксипролина способами, аналогичными описанным для получения соединения 1-G.

#### Сылочное соединение 55



Сылочное соединение 55 получали исходя из D-аллилглицина способами, аналогичными описанным для получения сылочного соединения 2-B.

#### Сылочное соединение 56



Ссылочное соединение 56 получали исходя из D-аллилглицина способами, аналогичными описанным для получения ссылочного соединения 2-B.

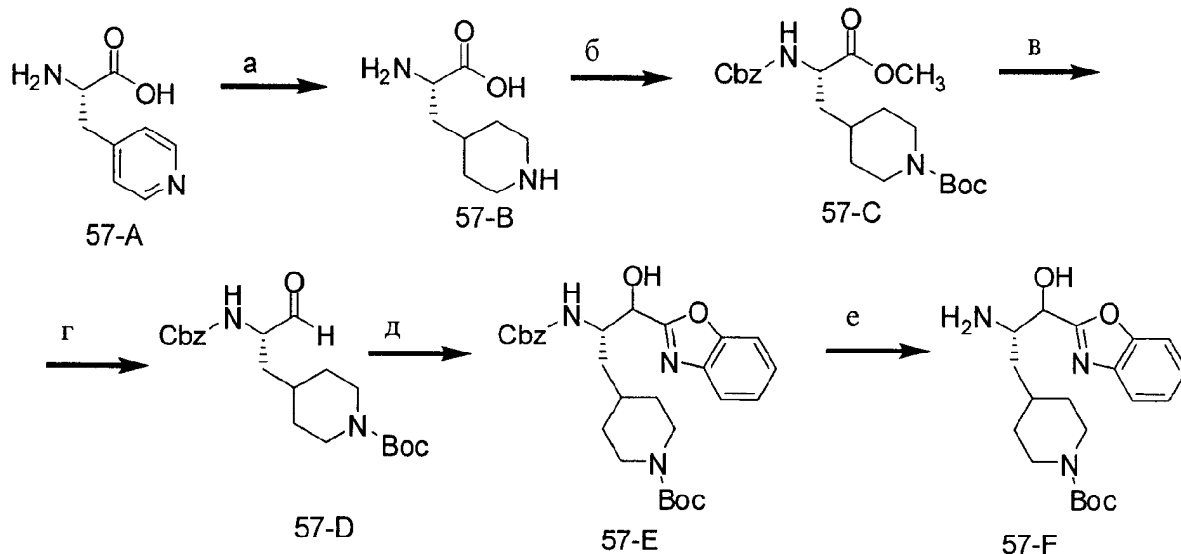
Ссылочное соединение 57

5

10

15

20



25

57-B: Раствор L-4-пиридилаланина 57-A (1,0 г), 10% Pd/C (300 мг) в EtOH (40 мл) и 1 N водного раствора HCl (20 мл) перемешивали в аппарате Парра в течение 12 часов в атмосфере водорода при 50 psi. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с получением пиперидина 57-B.

30

35

40

45

50

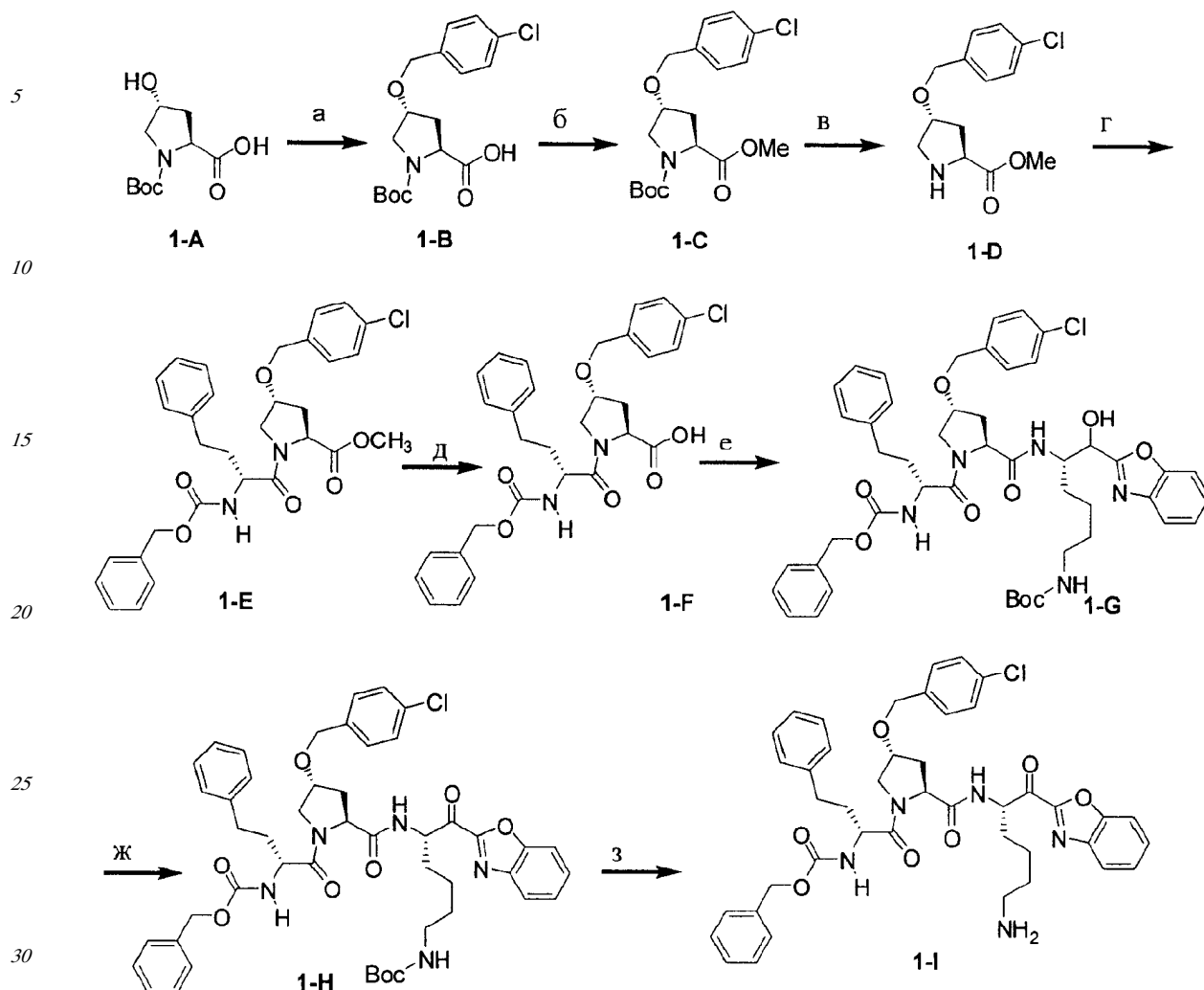
57-C: Пиперидин 57-B (1,0 г) и пентагидрат сульфата меди (1,5 г) растворяли в диоксане (50 мл) и воде (30 мл). Значение pH раствора довели до pH 9 с помощью 2 N раствора гидроксида натрия при комнатной температуре. Затем добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,63 г). Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок собирали и промывали водой, и затем растворяли в диоксане. Значение pH раствора довели до pH 12 4N с помощью гидроксида натрия и добавляли Cbz-OSu (3,2 г). Смесь перемешивали в течение ночи. Диоксан удаляли при пониженном давлении. Остаток подкисляли 1N раствором хлористоводородной кислоты до значения pH 2-3, и экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные растворы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением масла. Этот сырой материал переносили в ДХМ (50 мл) и MeOH (10 мл), и добавляли 2 M раствор TMSCHN<sub>2</sub> в диэтиловом эфире (3,5 мл) до получения светло-желтого раствора. Растворители затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на

силикагеле с помощью 20% этилацетата в гексане с получением  $\alpha$ -N-Cbz,  $\epsilon$ -N-Вос метилового эфира 57С.

5 57-D: Раствор соединения 57-С (150 мг) в дихлорметане (20 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли 1М DiBAI-H в гексане (1,07 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 50 мин, и добавляли 5% водный раствор лимонной кислоты (10 мл) для остановки реакции. ДХМ слой отделяли, 10 и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные ДХМ растворы промывали водой, сушили сульфатом натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали досуха с получением альдегида. Альдегид растворяли в ТГФ (8 15 мл) и использовали непосредственно на следующей стадии.

57-E: К раствору бензоксазола (128 мг) в ТГФ, добавляли 2,5 М BuLi в гексане при  $-30^{\circ}\text{C}$ . Раствор перемешивали при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 40 мин, и 20 получали темно-красный раствор. Альдегид 57-Е в ТГФ (8 мл) затем добавляли к темно-красному раствору при  $-30^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин. Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-10^{\circ}\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли насыщенный водный 25 раствор хлорида аммония (10 мл) для остановки реакции. ТГФ удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные растворы промывали 1N водным раствором HCl, водой, 30 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия соответственно, и затем сушили безводным сульфатом натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали 35 хроматографией на силикагеле с помощью от 30% до 50% этилацетата в гексане с получением целевого продукта.

57-F: Промежуточное соединение 57-Е растворяли в MeOH и добавляли 40 Pd/C (50 мг). Газообразный водород из баллона пропускали через смесь в течение 30 мин. Катализатор затем удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали с получением амина.

Пример 1

1-B: Тонкоизмельченный порошок КОН (19,4 г, 0,346 моля) растворяли в ДМСО и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, и затем охлаждали до 0°C. N-Вос-транс-4-гидрокси-L-пролин (Вос-Нур-ОН, 1-A) (10 г, 43,3 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл) и добавляли, и реакцию смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин при 0°C. Затем добавляли 4-хлорбензилхлорид (33 г, 0,204 моля), и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 15 мин, после чего ледяную баню удаляли, и реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), и реакционный сосуд промывали дополнительным количеством воды (300 мл). Объединенные водные слои экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 300 мл) и выгружали. Водный слой подкисляли с помощью 87% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> до значения pH 2-3,

и затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 300 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали водой (2 × 400 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (2 × 400 мл); сушили  $MgSO_4$ ; отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле смесью EtOAc/гексан (градиент от 0 до 100%) с получением соединения 1-B в виде прозрачного масла, MS  $m/z$  256,1 ( $M + 1 - Boc$ );  $^1H$ -ЯМР (DMCO- $D_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,39-7,31 (4H, m), 4,52-4,40 (2H, m), 4,16-4,10 (2H, m), 3,48-3,41 (2H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,39-1,34 (9H, m).

1-C: Раствор (триметилсилил)дiazометана (2M в диэтиловом эфире) (4,7 мл, 9,45 ммоль) добавляли к карбоновой кислоте 1-B (2,4 г, 8,6 ммоль), растворенной в смеси ДХМ/MeOH 5:1 (25 мл). Когда исходный материал исчезал по данным LCMS, реакционную смесь концентрировали в вакууме, и сырой остаток очищали ускоренной хроматографией (градиент EtOAc:гексан) с получением метилового эфира в виде прозрачного масла.

1-D: В круглодонную колбу помещали мешалку и соединение 1-C (510 мг, 1,38 ммоль). Добавляли ТФУК (50%) в ДХМ (6 мл), и раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли гексан, и затем снова упаривали досуха в вакууме, и при необходимости повторяли до азеотропы оставшейся ТФУК. Сырой материал использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-E: Сырой материал растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли Cbz-D-гомоPhe-OH (ссылочное соединение 22) (432 мг, 1,38 ммоль) и HATU (577 мг, 1,52 мг), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К раствору добавляли DIEA (0,72 мл, 4,14 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и сырой материал непосредственно очищали ускоренной хроматографией (40 г силикагеля, градиент гексан/EtOAc). Растворитель удаляли в вакууме с получением целевого соединения в виде полутвердого масла.

1-F: Метилловый эфир 1-E (756 мг, 1,34 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Моногидрат гидроксида лития (84 мг, 2,00 ммоль) растворяли в воде (5 мл) и по каплям добавляли к раствору метилового эфира 1-E, и оставляли

перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления диоксана, и затем подкисляли 1М NaHSO<sub>4</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме с получением карбоновой кислоты 1-F в виде воскоподобного твердого вещества.

1-G: Карбоновую кислоту 1-F (534 мг, 0,97 ммоль) растворяли в ДХМ (18 мл). Добавляли ссылочное соединение 1 (3,38 мг, 0,97 ммоль) и НАТУ (405 мг, 1,07 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляли DIEA (0,51 мл, 2,91 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, сырой продукт растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали 1М HCl (2 × 25 мл), затем насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл), и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли с получением соединения 1-G в виде белой пены, которую очищали ускоренной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением целевого продукта.

1-H. Спирт 1-G (727 мг, 0,82 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли периодинан Десса-Мартина (524 мг, 1,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и сырой продукт очищали ускоренной хроматографией (колонка с 40 г силикагеля), используя градиент EtOAc:гексан, с получением кетона 1-H в виде белой пены.

1-I: Соединение 1-H (579 мг, 0,66 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), и добавляли смесь 50%ТФУК в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и растворитель удаляли в вакууме. Сырой материал очищали ВЭЖХ с обратной фазой, и растворитель лиофилизировали с получением продукта в виде белого порошка.

#### Примеры 2-46

Примеры 2-46 получали повторением методик, описанных в примере 1, используя подходящие ссылочные соединения и реагенты, которые известны специалисту в данной области техники, например:

Пример 2, используя ссылочное соединение 3;

Пример 3, используя ссылочное соединение 14;

Пример 4, используя ссылочное соединение 3 и ссылочное соединение 14;

Пример 5, используя ссылочное соединение 16;

Пример 6, используя ссылочное соединение 21;

Пример 7, используя N-п-тозилглицин;

Пример 8, используя N-метил-L-аланин;

Пример 9, используя N-метилглицин;

Пример 10, используя ссылочное соединение 19;

Пример 11, используя D-гомоциклогексилаланин (D-гомоCha);

Пример 12, используя транс-3-гидрокси-L-пролин;

Пример 13, используя транс-3-гидрокси-L-пролин и ссылочное соединение 4;

Пример 14, используя ссылочное соединение 4;

Пример 15, используя ссылочное соединение 4;

Пример 16, используя транс-3-гидрокси-L-пролин и ссылочное соединение 4;

Пример 17, используя ссылочное соединение 23;

Пример 18, используя транс-3-гидрокси-L-пролин и ссылочное соединение 23;

Пример 25, используя ссылочное соединение 14;

Пример 26, используя транс-3-гидрокси-L-пролин;

Пример 27, используя транс-3-гидрокси-L-пролин и Cbz-D-циклогексилаланин;

Пример 28, используя транс-3-гидрокси-L-пролин и Cbz-D-3-трифторметилфенилаланин;

Пример 30, используя транс-3-гидрокси-L-пролин и ссылочное соединение 14;

Пример 31, используя ссылочное соединение 14;

Пример 32, используя ссылочное соединение 12;

Пример 34, используя O-бензил-D-тирозин;

Пример 35, используя O-бензил-D-серин;

Пример 36, используя D-гомоциклогексилаланин (D-гомоCha);

Пример 38, используя D-фенилглицин;

Пример 39, используя ссылочное соединение 2;



Пример 40, используя ссылочное соединение 8;

Пример 41, используя ссылочное соединение 9;

Пример 42, используя ссылочное соединение 2;

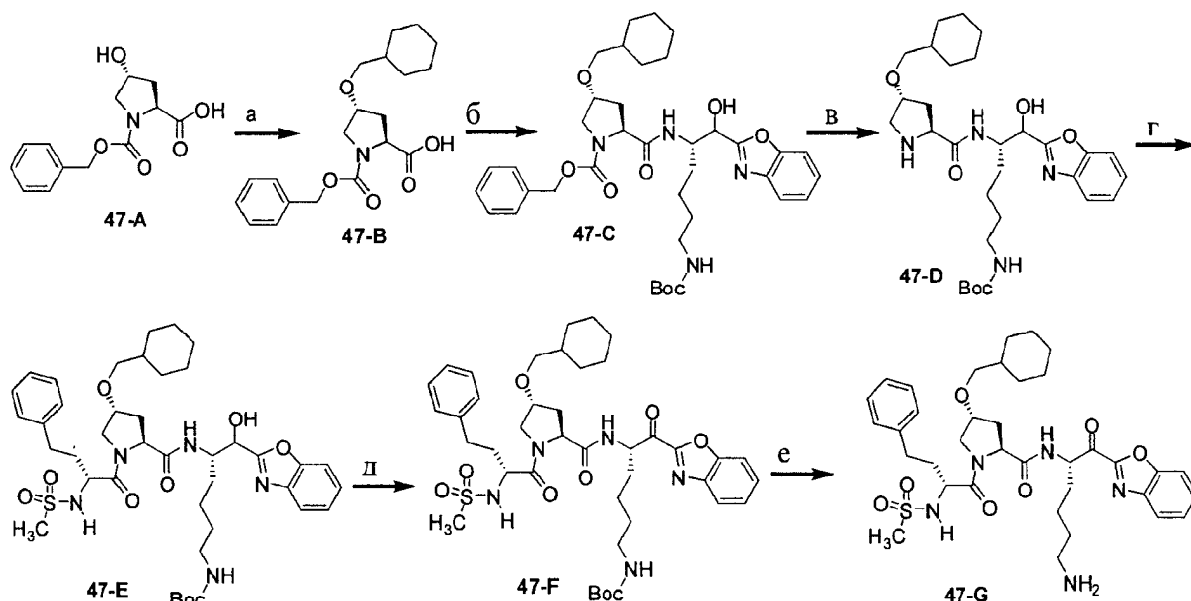
Пример 43, используя ссылочное соединение 24;

Пример 44, используя ссылочное соединение 2;

Пример 45, используя ссылочное соединение 5 и

Пример 46, используя ссылочное соединение 25.

#### Пример 47



47-B: Это соединение получали из Cbz-Нур-ОН и циклогексилбромидом способами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения 1-B в примере 1.

47-C: Это соединение получали из соединения 47-B и ссылочного соединения 1 способами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения 1-G в примере 1.

47-D: В реакционный сосуд для аппарата Парра загружали соединение 47-C (2,5 г, 3,6 ммоль), Pd/C (3,6 г, 0,36 ммоль, 1 эквив.), *трет*-БуОН (20 мл) и воду (5 мл). Сосуд помещали в аппарат Парра и перемешивали в течение 18 ч при давлении 50 psi газообразного H<sub>2</sub>. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, и летучие растворители удаляли при пониженном давлении с получением соединения 47-D, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

47-E: В сосуд объемом 40 мл загружали соединение 47-D (75 мг, 0,13 ммоль), N-мезил-(D)-гомофенилаланин (56 мг, 0,15 ммоль, 1,1 эквив.), NATU (75 мг, 0,13 ммоль, 1,1 эквив.),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,03 мл, 0,16 ммоль, 1,2 эквив.) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие реагенты удаляли при пониженном давлении, и реакционную смесь растворяли в EtOAc. Органические слои промывали  $\text{NaHSO}_4$ , водным насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические слои затем сушили  $\text{MgSO}_4$ , и продукт очищали из реакционной смеси хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-9% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве градиента с получением соединения 47-D.

47-F: Это соединение получали окислением соединения 47-E способами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения 1-N в примере 1.

47-G: Это соединение получали снятием защитных групп с соединения 47-F способами, аналогичными описанным для получения примера 1.

#### Примеры 48-115

Примеры 48-57, 83-84 и 86-87 получали повторением методик, описанных в примере 47, используя подходящие сылочные соединения и реагенты, которые известны специалисту в данной области техники, например:

Пример 48, используя D-циклогексилглицин;

Пример 49, используя 4-(трифторметокси)-DL-фенилаланин;

Пример 50, используя сылочное соединение 23;

Пример 51, используя сылочное соединение 27;

Пример 52, используя сылочное соединение 28;

Пример 53, используя D-3-хлорфенилаланин;

Пример 54, используя 3-(трифторметил)-D-фенилаланин;

Пример 55, используя сылочное соединение 29;

Пример 56, используя сылочное соединение 30;

Пример 57, используя сылочное соединение 31;

Пример 83, используя сылочное соединение 36;

Пример 84, используя сылочное соединение 17;

Пример 86, используя сылочное соединение 26 и

Пример 87, используя ссылочное соединение 22.

Примеры 58-82, 85 и 88-115 получали повторением методик, описанных в  
5 примере 1, используя подходящие ссылочные соединения и реагенты, которые  
известны специалисту в данной области техники, например:

Пример 58, используя ссылочное соединение 32;

Пример 59, используя ссылочное соединение 2 и ссылочное соединение 28;

10 Пример 60, используя ссылочное соединение 11 и ссылочное соединение  
28;

Пример 61, используя ссылочное соединение 33 и ссылочное соединение  
15 28;

Пример 62, используя ссылочное соединение 29;

Пример 63, используя D-пироглутаминовую кислоту;

20 Пример 64, используя ссылочное соединение 18;

Пример 65, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение 2;

Пример 66, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение 3;

25 Пример 67, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение 5;

Пример 68, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение 9;

Пример 69, используя ссылочное соединение 14 и ссылочное соединение 2;

Пример 70, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение 7;

30 Пример 71, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение 4;

Пример 72, используя ссылочное соединение 14 и ссылочное соединение 4;

Пример 73, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение  
35 11;

Пример 74, используя ссылочное соединение 14 и ссылочное соединение 5;

Пример 75, используя ссылочное соединение 14 и ссылочное соединение 9;

40 Пример 76, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение 8;

Пример 77, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение  
34;

45 Пример 78, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение 6;

Пример 79, используя ссылочное соединение 18 и ссылочное соединение  
10;

Пример 80, используя ссылочное соединение 27;

50 Пример 81, используя ссылочное соединение 23;

Пример 82, используя ссылочное соединение 35;

Пример 85, используя Вос-D-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту (Вос-D-Tic-OH);

Пример 88, используя ссылочное соединение 20;

Пример 89, используя ссылочное соединение 20 и ссылочное соединение 3;

Пример 90, используя ссылочное соединение 20 и ссылочное соединение 2;

Пример 91, используя ссылочное соединение 20 и ссылочное соединение 5;

Пример 92, используя ссылочное соединение 20 и ссылочное соединение 9;

Пример 93, используя ссылочное соединение 20 и ссылочное соединение 6;

Пример 94, используя ссылочное соединение 20 и ссылочное соединение 10;

Пример 95, используя ссылочное соединение 20 и ссылочное соединение 11;

Пример 96, используя ссылочное соединение 20 и ссылочное соединение 7;

Пример 97, используя ссылочное соединение 2 и ссылочное соединение 18;

Пример 98, используя ссылочное соединение 37;

Пример 99, используя ссылочное соединение 38;

Пример 100, используя ссылочное соединение 39 и ссылочное соединение 14;

Пример 101, используя ссылочное соединение 40 и ссылочное соединение 18;

Пример 102, используя ссылочное соединение 38 и ссылочное соединение 18;

Пример 103, используя ссылочное соединение 34;

Пример 104, используя ссылочное соединение 40;

Пример 105, используя ссылочное соединение 38;

Пример 106, используя ссылочное соединение 41;

Пример 107, используя ссылочное соединение 42;

Пример 108, используя ссылочное соединение 43;

Пример 109, используя ссылочное соединение 44;

Пример 110, используя ссылочное соединение 45;

Пример 111, используя ссылочное соединение 46;

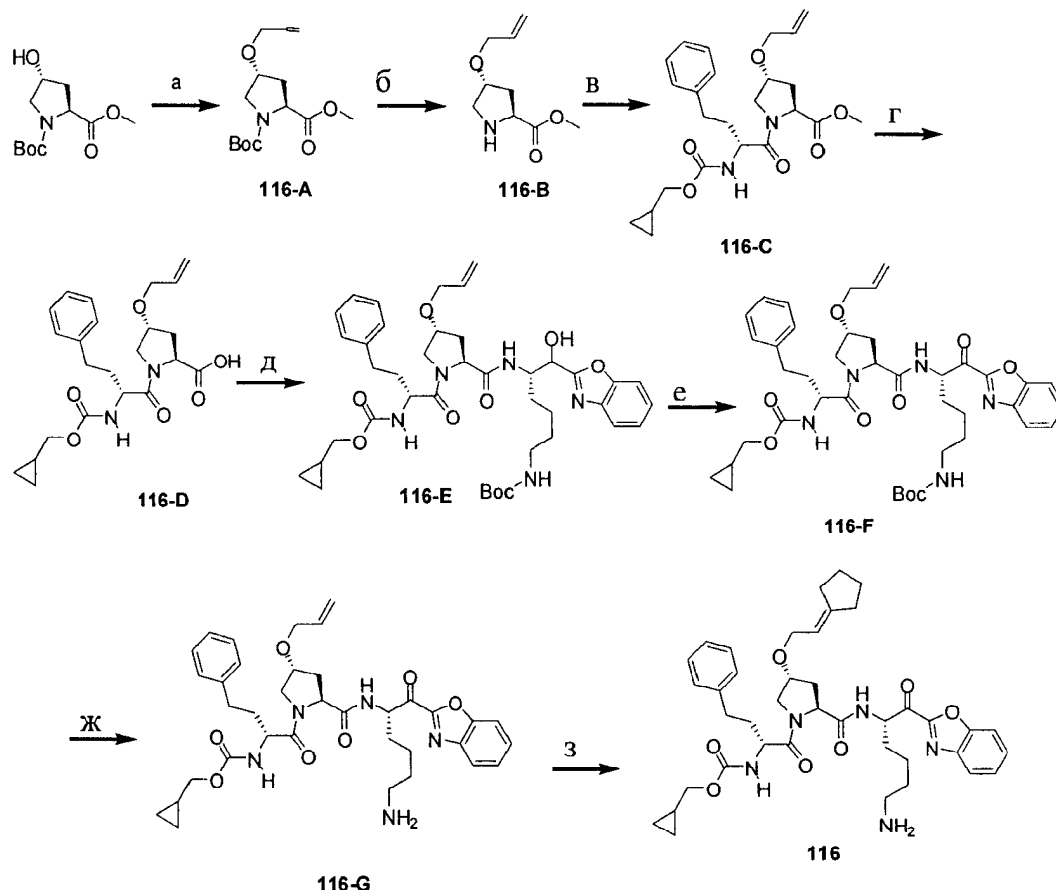
Пример 112, используя ссылочное соединение 47;

Пример 113, используя ссылочное соединение 48;

Пример 114, используя ссылочное соединение 48, с выделением конечного соединения в виде смеси диастереомеров; и

Пример 115, используя ссылочное соединение 49 и ссылочное соединение 18.

### Пример 116

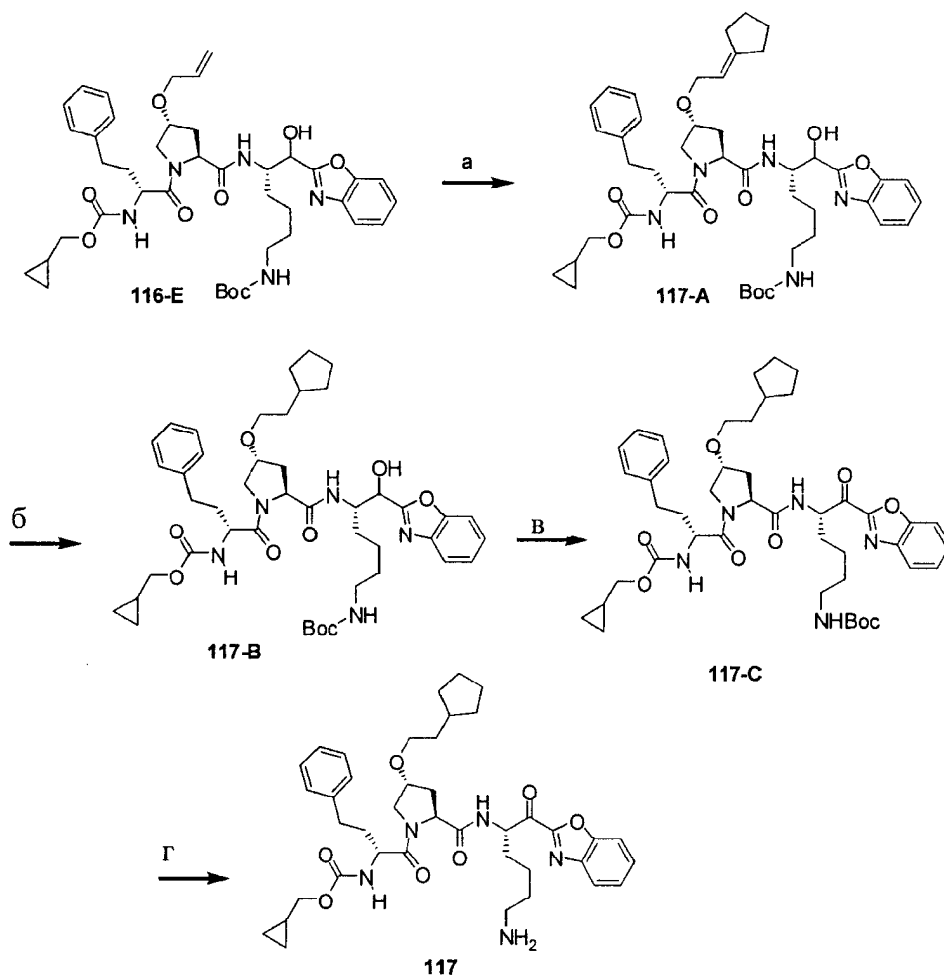


В примере 116, реагенты и условия являются следующими: (а)  $\text{Ag}_2\text{O}$ , аллилбромид,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ацетон,  $23^\circ\text{C}$ ; (б) ТФУК, ДХМ,  $23^\circ\text{C}$ ; (в) НАТУ, DIEA, ДХМ, ссылочное соединение 50,  $23^\circ\text{C}$ ; (г)  $\text{LiOH}$ , диоксан, вода,  $23^\circ\text{C}$ ; (д) НАТУ, DIEA, ДХМ, ссылочное соединение 1,  $23^\circ\text{C}$ ; (е) периодинан Десса-Мартина, ДХМ; (ж) ТФУК, ДХМ,  $23^\circ\text{C}$ ; (з) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, метилениклопентан, ДХМ,  $40^\circ\text{C}$ .

Соединение 116-А получали методиками, описанным в статье Park, M.-S. J. Kor. Chem Soc., 2001, 45, с. 549. Соединение 116-В получали методикой примера 1, стадия з. Соединение 116-С получали методикой примера 1, стадия г, используя ссылочное соединение 23 в качестве кислотного компонента.

Соединение 116-D получали методикой примера 1, стадия 3. Соединение 116-E получали методикой примера 1, стадия е, используя ссылочное соединение 1 в качестве аминокомпонента. Соединения 116-F и 116-G получали методикой  
 5 примера 1, стадия ж и стадия 3, соответственно. Соединение 116 получали методикой схемы 9, стадия д, для получения ссылочного соединения 42.

### Пример 117



В примере 117, реагенты и условия являются следующими: (а) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, метилениклопентан, ДХМ, 40°C; (б) H<sub>2</sub> (40 psi), MeOH, Pd/C (10 вес. %, сырой); (в) периодинан Десса-Мартина, ДХМ; (г) ТФУК, ДХМ, 23°C.

Соединение 117-A получали методикой примера 1, стадия е, используя ссылочное соединение 1 в качестве аминокомпонента. Соединения 117-B и 117-  
 45 С получали методикой примера 1, стадия ж и стадия 3, соответственно. Соединение 117 получали методикой схемы 9, стадия д, для получения  
 50 ссылочного соединения 42.

Примеры 118-123

Примеры 118-123 получали повторением описанных выше методик, используя подходящие ссылочные соединения и реагенты, которые известны специалисту в данной области техники, например:

Пример 118, используя стирол в примере 117, стадия а;

Пример 119, используя 4-хлорстирол в примере 116, стадия з;

Пример 120, используя N-Вос-L-3-гидроксипролин в примере 116, стадия а, и метиленциклогексан в примере 116, стадия з;

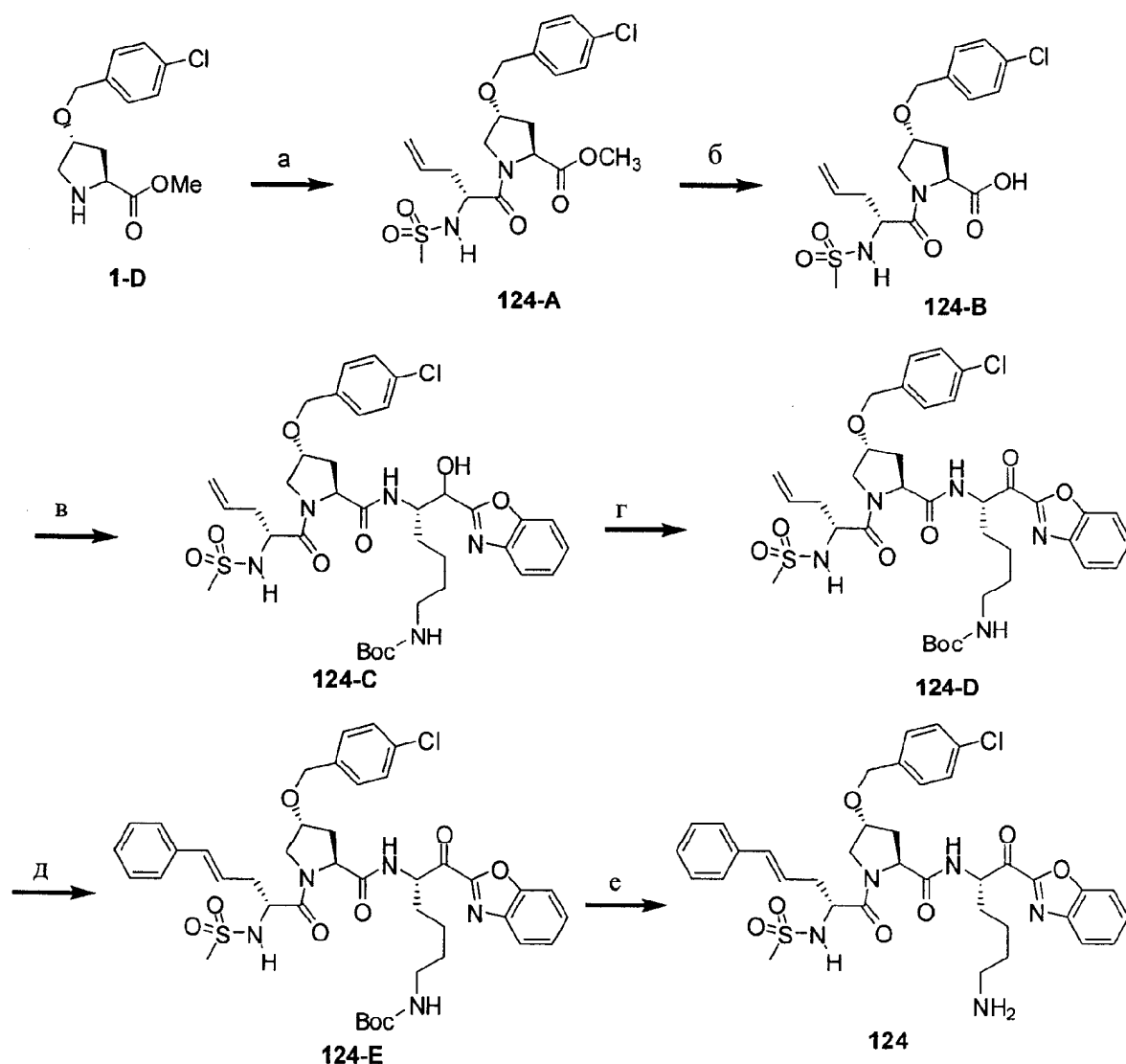
Пример 121, используя N-Вос-L-3-гидроксипролин в примере 116, стадия а, и метиленциклогексан в примере 117, стадия а;

Пример 122, используя N-Вос-L-3-гидроксипролин в примере 116, стадия а, и N-Вос-4-метиленпиперидин в примере 117, стадия а;

Пример 123, способами, аналогичными описанным в примере 1, используя ссылочное соединение 50 на стадии г; и

Пример 123, способами, аналогичными описанным в примере 1, используя ссылочное соединение 50 на стадии г.

## Пример 124



В примере 124, реагенты и условия являются следующими: (а) НАТУ, DIEA, ДХМ, сылочное соединение 21, 23°C; (б) LiOH, диоксан, вода, 23°C; (в) НАТУ, DIEA, ДХМ, сылочное соединение 1, 23°C; (г) периодинан Десса-Мартина, ДХМ; (д) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, метилениклопентан, ДХМ, 40°C; (е) ТФУК, ДХМ, 23°C.

Соединение 124-А получали методикой примера 1, стадия г, используя сылочное соединение 21 в качестве кислотного компонента и соединение 1-А в качестве аминкомпонента. Соединение 124-В получали методикой примера 1, стадия д. Соединение 124-С получали методикой примера 1, стадия е, используя сылочное соединенис 1 в качестве аминкомпонента. Соединение 124-Д



получали методикой примера 1, стадия ж. Соединение 124-Е получали методикой схемы 9, стадия д, для получения ссылочного соединения 42.

Соединение 124 получали методикой примера 1, стадия з.

Примеры 125-134

Примеры 125, 127-130 и 133-134 получали повторением методик, описанных в примере 124, используя подходящие ссылочные соединения и реагенты, которые известны специалисту в данной области техники, например:

Пример 125, используя метиленциклогексан в качестве реагента;

Пример 127, используя 4-карбоксистирол в качестве реагента;

Пример 128, используя 4-хлорстирол в качестве реагента;

Пример 129, используя N-Вос-4-метиленпиперидин в качестве реагента;

Пример 130, используя метиленциклопентан в качестве реагента; и

Пример 133, используя метиленциклогексан в качестве реагента.

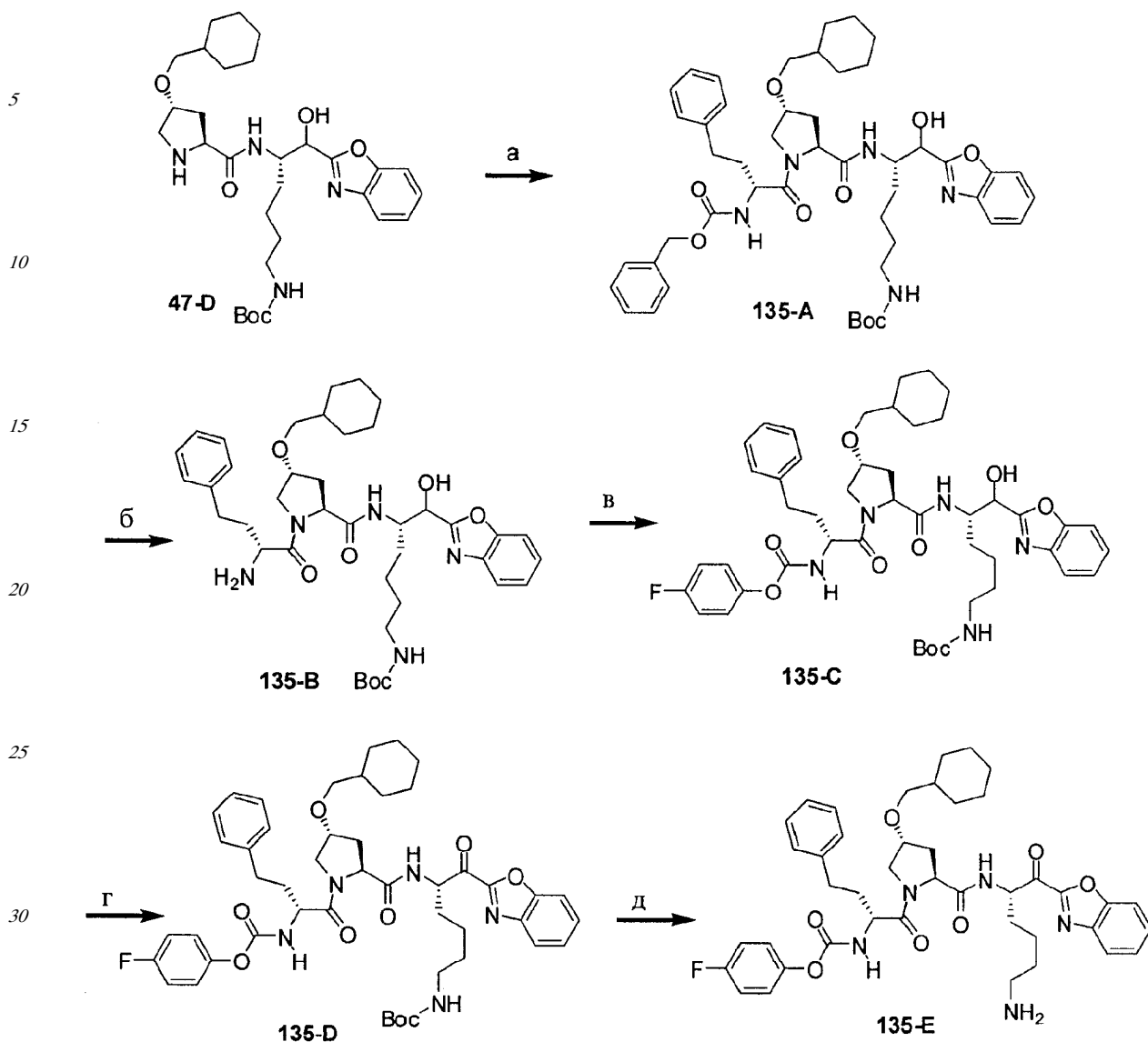
Примеры 126 и 131-132 получали повторением методик, описанных в примере 1, используя подходящие ссылочные соединения и реагенты, которые известны специалисту в данной области техники, например:

Пример 126, используя ссылочное соединение 51;

Пример 131, используя ссылочное соединение 52; и

Пример 132, используя ссылочное соединение 52.

## Пример 135



**135-A:** Это соединение получали из соединения 47-D и Cbz-D-гомофенилаланина, способами, аналогичными описанным для получения соединения 47-E.

**135-B:** Cbz-защитную группу удаляли гидролизом, используя условия, аналогичные описанным для получения сылочного соединения 1-E.

**135-C:** Амин 135-B (79 мг, 0,11 ммоль) и пиридин (0,2 мл) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Добавляли 4-фторфенилхлороформат (21 мг, 0,12 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов до исчезновения исходного материала (по данным LCMS). Растворитель упаривали, и остаток переносили в EtOAc (30 мл). Органическую фазу

промывали 1М NaHSO<sub>4</sub> (2 × 25 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл), и затем сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали, и сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, градиент от 0 до 100%).

135-D: Это соединение получали из соединения 135-C, способами, аналогичными описанным для получения соединения 47-F.

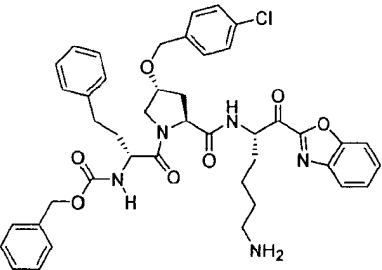
135-E: Это соединение получали из соединения 135-D, способами, аналогичными описанным для получения соединения 47-G.

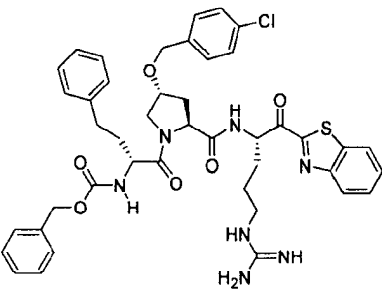
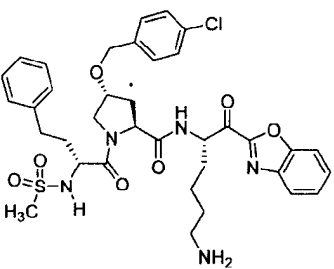
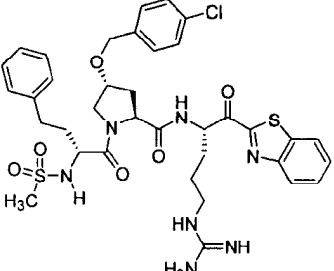
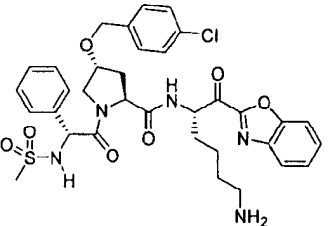
#### Примеры 136-152 и 258

Примеры 136 и 137 получали способами, аналогичными описанным в примере 135 и примере 1, соответственно. Повторением методик, описанных выше в примерах, и используя подходящие исходные материалы, осуществляли примеры 138-152 и 258.

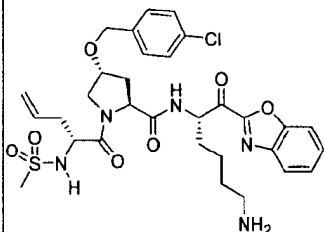
В таблице 1 показаны соединения формулы (1), как описано в примерах 1-152 и 258.

Таблица 1

|   | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |  | MS <i>m/z</i> 780,4 (M + 1); Анал. Рассчит. для C <sub>45</sub> H <sub>47</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> (1 ТФУК): C, 60,43; H, 5,30; N, 7,83; Обнаруж.: C, 59,92; H, 5,09; N, 7,62; <sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> CN, 400 МГц) δ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Гц), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Гц), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m). |

|                                       | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>2</p> |    | <p>MS <i>m/z</i> 824,1 (<i>M</i> + 1); Анал. Рассчит. для C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>S (1 HCl, 2 H<sub>2</sub>O): C, 57,58; H, 5,73; N, 10,93; Обнаруж.: C, 57,11; H, 5,75; N, 10,27; <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 600 МГц) δ 8,17 (1H, d, <i>J</i> = 7,8 Гц), 8,06 (1H, d, <i>J</i> = 7,8 Гц), 8,03-8,01 (1H, m), 7,66-7,55 (2H, m), 7,41-7,21 (10H, m), 7,20-7,12 (3H, m), 5,56-5,50 (1H, m), 5,11 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Гц), 5,03 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Гц), 4,59 (1H, t, <i>J</i> = 7,8 Гц), 4,44-4,26 (3H, m), 3,77-3,71 (2H, m), 3,70-3,67 (2H, m), 3,57-3,53 (2H, m), 3,25-3,10 (2H, m), 2,78-2,58 (2H, m), 2,32-2,24 (1H, m), 1,93-1,86 (2H, m), 1,85-1,77 (1H, m), 1,76- 1,68 (1H, m).</p> |
| <p>20</p> <p>25</p> <p>3</p>          |   | <p>MS <i>m/z</i> 724,3 (<i>M</i> + 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>30</p> <p>35</p> <p>4</p>          |  | <p>MS <i>m/z</i> 768,2 (<i>M</i> + 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>40</p> <p>45</p> <p>5</p>          |  | <p>MS <i>m/z</i> 696,8 (<i>M</i> + 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

10



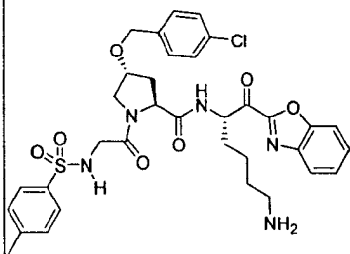
6

1.5

20

MS m/z 660,3 (M + 1); Анал. Рассчит. для C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>S (2 ТФУК, 1 H<sub>2</sub>O): С, 48,92; Н, 5,35; N, 8,64; Обнаруж.: С, 49,22; Н, 5,06; N, 8,48; <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 400 МГц) δ 7,91 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,65-7,39 (3H, m), 7,38-7,26 (3H, m), 5,87-5,73 (1H, m), 5,52-5,42 (1H, m), 5,22-5,02 (2H, m), 4,56-4,36 (3H, m), 4,34-4,22 (2H, m), 3,88-3,68 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,44-2,22 (6H, m), 2,17-1,98 (2H, m), 1,81-1,54 (6H, m).

17

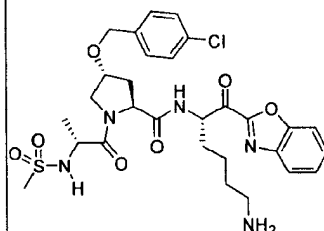


25

MS m/z 696,2 (M + 1); Анал. Рассчит. для C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>12</sub>S (1 ТФУК, 3 Н<sub>2</sub>O): С, 50,03; Н, 5,25; N, 8,10; Обнаруж.: С, 50,42; Н, 4,71; N, 7,70; <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 400 МГц) δ 7,93 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,76 (2H, d, J = 8,0 Гц), 7,66 (2H, app t), 7,60-7,51 (1H, m), 7,39-7,31 (4H, m), 7,15-7,08 (1H, m), 5,56-5,48 (1H, m), 4,54-4,38 (3H, m), 4,31-4,24 (1H, m), 3,79 (2H, d, J = 4,0 Гц), 3,66 (1H, d, J = 11,0, 4,4 Гц), 3,58 (1H, d, J = 11,2 Гц), 3,02 (2H, br s), 2,44 (3H, s), 2,33-2,24 (2H, m), 2,21-2,09 (2H, m), 1,84-1,59 (4H, m).

30

18

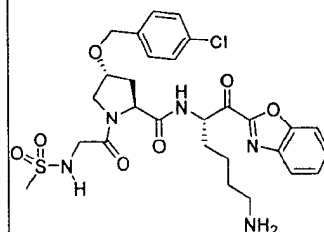


35

MS m/z 634,2 (M + 1)

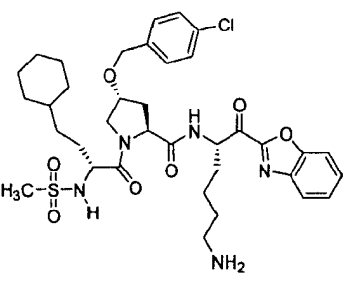
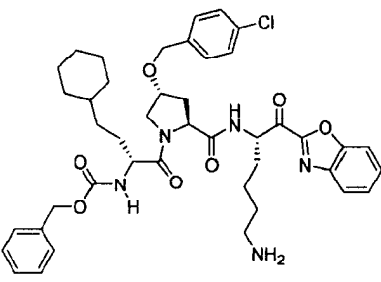
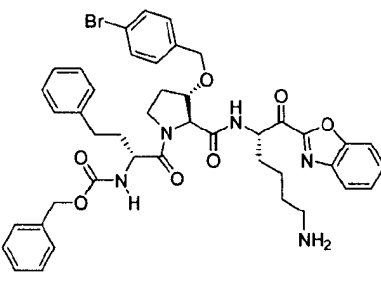
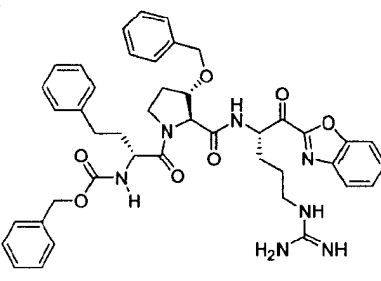
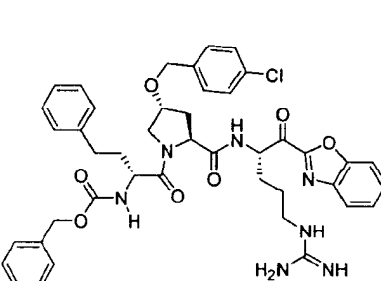
40

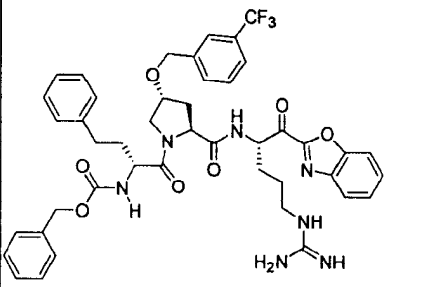
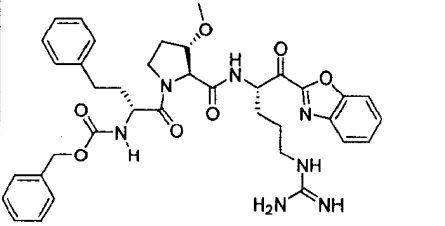
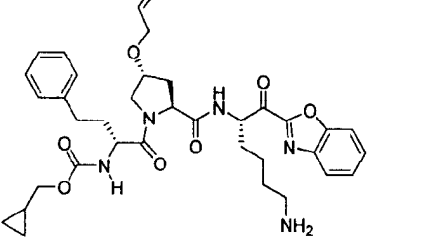
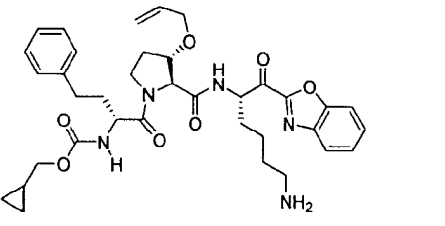
9

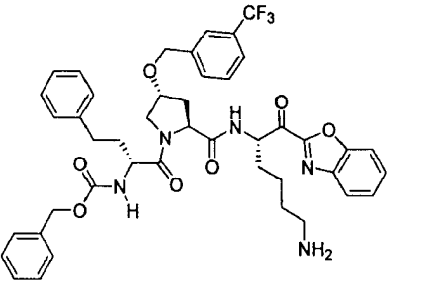
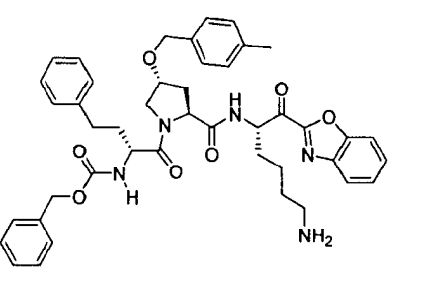
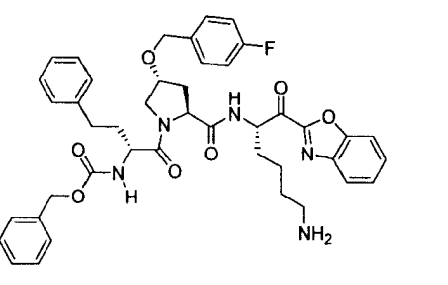
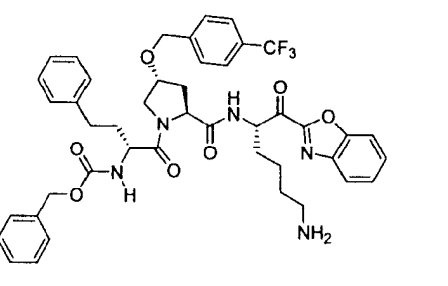


45

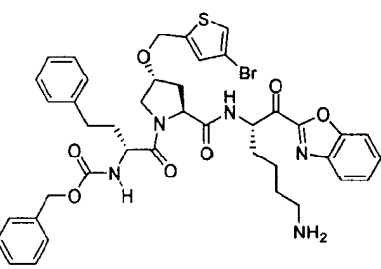
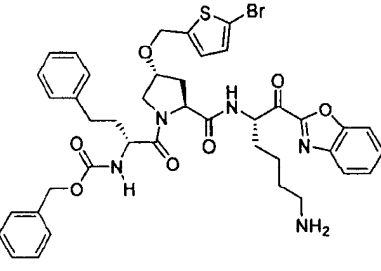
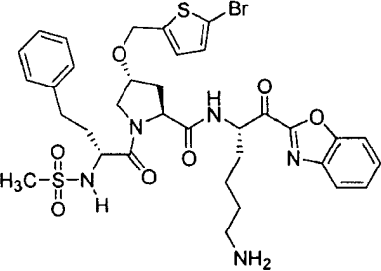
MS m/z 620,5 (M + 1)

|          | Структура                                                                                 | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 10<br>   | MS $m/z$ 730,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 15<br>20 | 11<br>   | MS $m/z$ 786,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 25<br>30 | 12<br>  | MS $m/z$ 824,3 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 35<br>40 | 13<br> | MS $m/z$ 774,2 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 45<br>50 | 14<br> | MS $m/z$ 808,4 ( $M + 1$ ); $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 МГц) $\delta$ 7,85-7,79 (1H, m), 7,58 (1H, d, $J$ = 8,4 Гц), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,30-7,04 (14H, m), 6,10-5,94 (1H, m), 5,53-5,42 (1H, m), 5,12-4,92 (2H, m), 4,57-4,42 (1H, m), 4,38-4,18 (2H, m), 4,17-4,05 (1H, m), 3,69-3,54 (1H, m), 3,37-3,15 (2H, m), 3,14-2,98 (2H, m), 2,77-2,48 (2H, m), 2,28-2,14 (1H, m), 2,13-2,00 (2H, m), 1,78-1,58 (4H, m). |

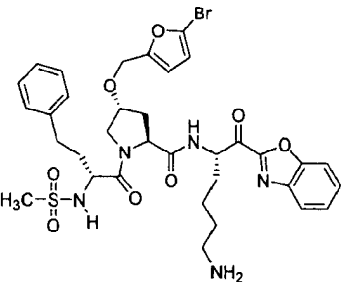
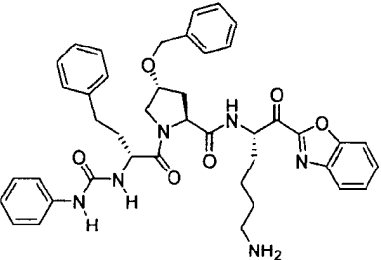
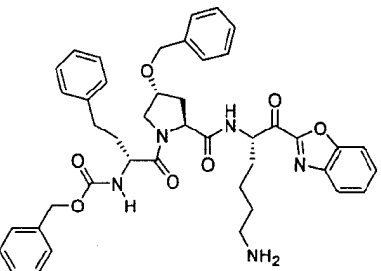
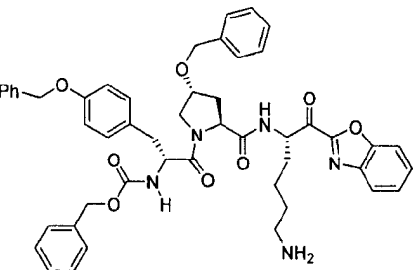
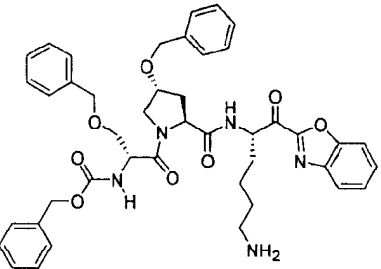
|              | Структура                                                                              | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10  | 15    | MS $m/z$ 842,3 ( $M + 1$ ); $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 МГц) $\delta$ 7,85-7,79 (1H, m), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,30-7,04 (14H, m), 6,10-5,94 (1H, m), 5,53-5,42 (1H, m), 5,12-4,92 (2H, m), 4,57-4,42 (1H, m), 4,38-4,18 (2H, m), 4,17-4,05 (1H, m), 3,69-3,54 (1H, m), 3,37-3,15 (2H, m), 3,14-2,98 (2H, m), 2,77-2,48 (2H, m), 2,28-2,14 (1H, m), 2,13-2,00 (2H, m), 1,78-1,58 (4H, m). |
| 15<br><br>20 | 16    | MS $m/z$ 698,3 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 25<br><br>30 | 17   | MS $m/z$ 660,3 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 35<br><br>40 | 18  | MS $m/z$ 660,3 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

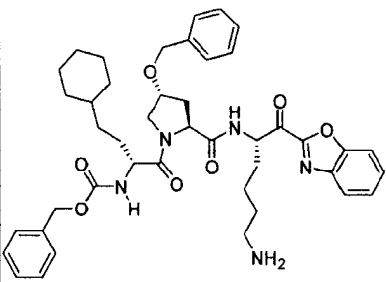
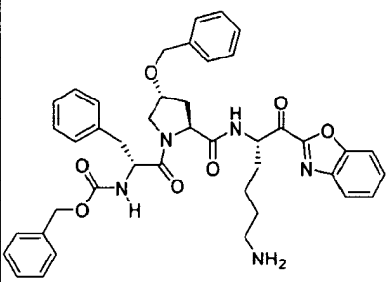
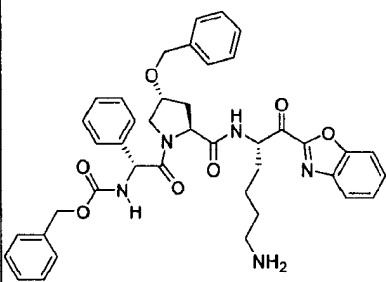
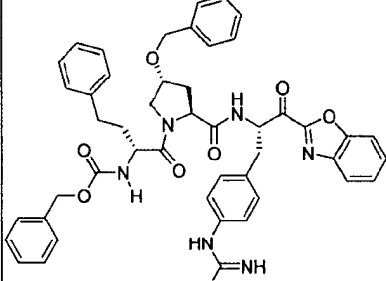
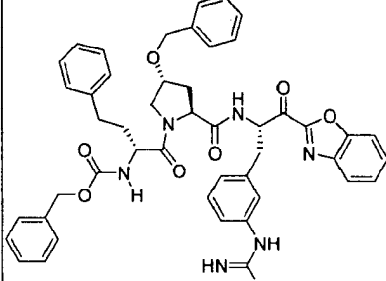
|                        | Структура                                                                              | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10<br><br>15  | 19    | MS <i>m/z</i> 814,3 ( <i>M</i> + 1); $^1\text{H}$ ЯМР (CD <sub>3</sub> CN, 400 МГц) $\delta$ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Гц), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Гц), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m).               |
| 20<br><br>25           | 20   | MS <i>m/z</i> 760,4 ( <i>M</i> + 1); $^1\text{H}$ ЯМР (CD <sub>3</sub> CN, 400 МГц) $\delta$ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Гц), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Гц), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,25-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m). |
| 30<br><br>35           | 21  | MS <i>m/z</i> 764,4 ( <i>M</i> + 1); $^1\text{H}$ ЯМР (CD <sub>3</sub> CN, 400 МГц) $\delta$ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Гц), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Гц), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m).               |
| 40<br><br>45<br><br>50 | 22  | MS <i>m/z</i> 814,3 ( <i>M</i> + 1); $^1\text{H}$ ЯМР (CD <sub>3</sub> CN, 400 МГц) $\delta$ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Гц), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Гц), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m).               |

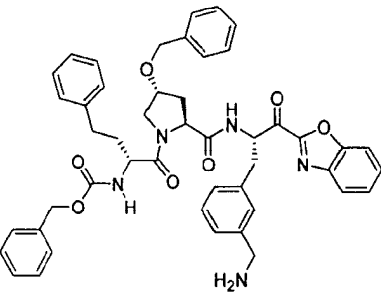
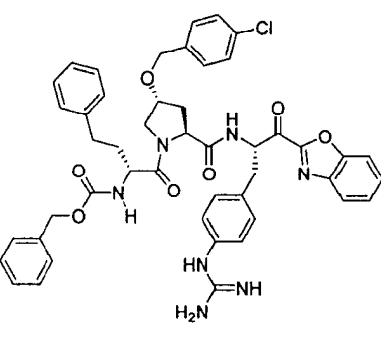
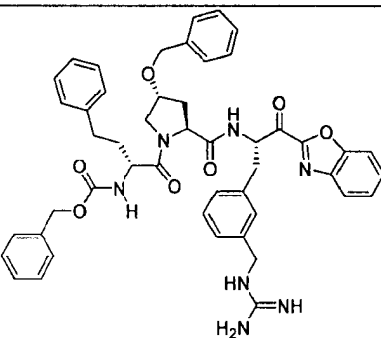
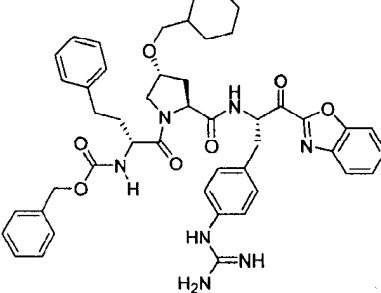


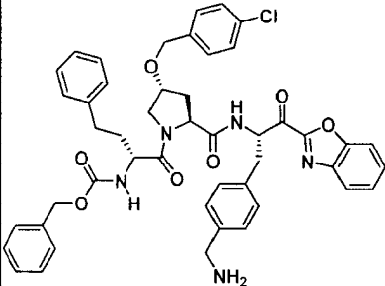
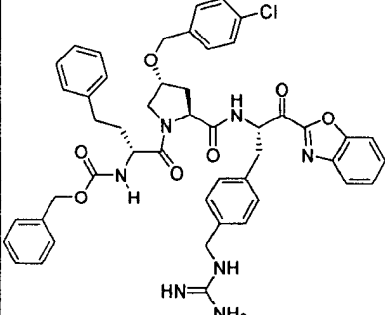
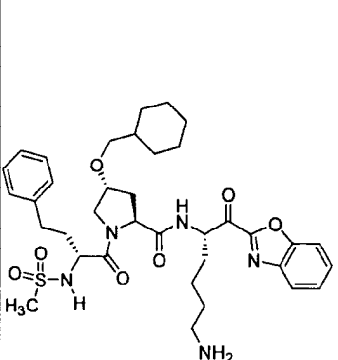
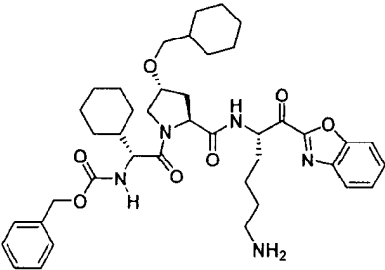
|    | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23 |    | MS 830,6 $m/z$ ( $M + 1$ ); Анал. Рассчит. для $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ (1 ТФУК): С, 54,66; Н, 4,80; N, 7,41; Обнаруж.: С, 54,78; Н, 4,57; N, 7,28; $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 600 МГц) $\delta$ 8,05 (1H, br s), 7,94 (1H, d, $J = 7,8$ Гц), 7,78 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,65-7,61 (2H, m), 7,54 (1H, t, $J = 7,2$ Гц), 7,45-6,94 (9H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 5,32-5,30 (1H, m), 5,15 (1H, d, $J = 12,6$ Гц), 5,10 (1H, d, $J = 12,6$ Гц), 4,49-4,33 (3H, m), 4,22 (1H, br s), 3,77 (1H, dd, $J = 11,4, 4,8$ Гц), 3,53 (1H, d, $J = 11,4$ Гц), 2,97 (1H, br s), 2,81-2,73 (2H, m), 2,69-2,57 (5H, m), 2,29-2,20 (1H, m), 2,13-1,99 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,63-1,46 (2H, m). |
| 24 |   | MS $m/z$ 830,2 ( $M + 1$ ); $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 600 МГц) $\delta$ 7,94 (1H, d, $J = 7,8$ Гц), 7,78 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,65-7,61 (2H, m), 7,54 (1H, t, $J = 7,2$ Гц), 7,53-6,79 (9H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 5,32-5,30 (1H, m), 5,15 (1H, d, $J = 12,6$ Гц), 5,10 (1H, d, $J = 12,6$ Гц), 4,49-4,33 (3H, m), 4,22 (1H, br s), 3,77 (1H, dd, $J = 11,4, 4,8$ Гц), 3,53 (1H, d, $J = 11,4$ Гц), 2,97 (1H, br s), 2,81-2,73 (2H, m), 2,69-2,57 (5H, m), 2,29-2,20 (1H, m), 2,13-1,99 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,63-1,46 (2H, m).                                                                                                                                                                                      |
| 25 |  | MS $m/z$ 774,1, 776,1 ( $M + 1$ и $M + 3$ ), 792,0, 794,0 ( $M + \text{H}_2\text{O} + 1$ и $M + \text{H}_2\text{O} + 3$ ). $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц ( $\text{CD}_3\text{CN}-d_3$ ): $\delta$ 7,91(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,62(dd, 1H), 7,52(dd, 1H), 7,4-7,5(m, 1H), 7,3(m, 2H), 7,2(m, 2H), 6,96(d, 1H), 6,89(d, 1H), 6,77(d, 1H), 5,47(m, 1H), 4,54(dd, 2H), 4,40(t, 1H), 4,21(s, 1H), 4,15(m, 1H), 3,64(dd, 1H), 3,41(d, 1H), 2,93(s, 3H), 2,8-3,0(m, 2H), 2,6-2,8(m, 2H), 2,2-2,4(m, 1H), 2,0-2,2(m, 1H), 1,8-2,0(m, 2H), 1,5-1,8(m, 6H).                                                                                                                                                                                                                                 |

|    | Структура | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 |           | MS <i>m/z</i> 752,4 ( <i>M</i> + 1), 770,4 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1).<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> CN- <i>d</i> <sub>3</sub> ): $\delta$ 7,71(d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,41(t, 1H), 7,33(t, 1H), 6,8-7,2(m, 10H), 4,7-5,1(m, 3H), 4,1-4,3(m, 2H), 3,5-3,8(m, 2H), 3,2-3,4(m, 1H), 3,0-3,1(m, 1H), 2,9-3,0(m, 1H), 2,5-2,6(m, 1H), 2,3-2,5(m, 1H), 1,8-2,0(m, 2H), 1,2-1,7(m, 13H), 0,9-1,0(m, 4H), 0,6-0,8(m, 2H).       |
| 27 |           | MS <i>m/z</i> 744,4 ( <i>M</i> + 1), 762,5 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1).<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> CN- <i>d</i> <sub>3</sub> ): $\delta$ 7,92(d, 1H), 7,85(d, NH), 7,76(d, 1H), 7,62(t, 1H), 7,52(t, 1H), 7,2-7,5(m, 5H), 6,61(d, NH), 5,22(m, 1H), 5,08(dd, 2H), 4,47(m, 1H), 4,00(m, 1H), 3,60(m, 1H), 3,19(dd, 2H), 2,91(m, 2H), 1,9-2,1(m, 2H), 1,5-1,8(m, 16H), 1,3-1,5(m, 6H), 1,1-1,3(m, 6H), 0,9-1,0(m, 4H). |
| 28 |           | MS <i>m/z</i> 806,4 ( <i>M</i> + 1), 824,4 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 29 |           | MS <i>m/z</i> 814,3, 816,3 ( <i>M</i> + 1 и <i>M</i> + 3), 832,3, 834,3 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1 и <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 30 |           | MS <i>m/z</i> 696,3 ( <i>M</i> + 1), 714,3 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

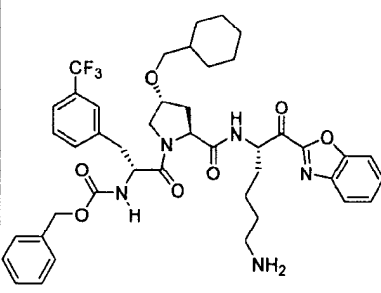
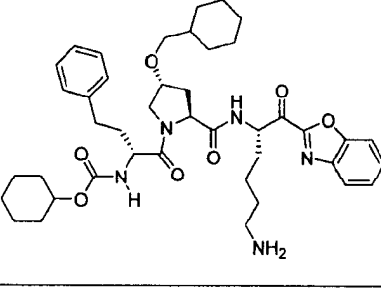
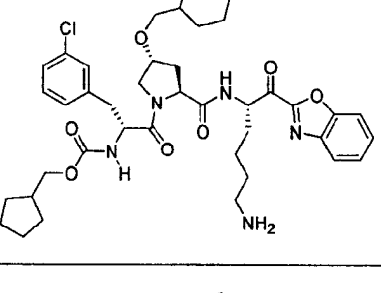
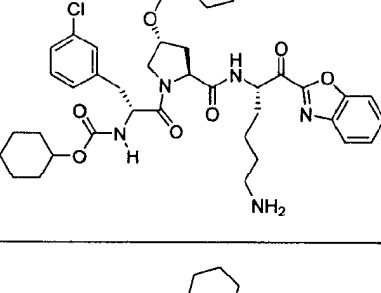
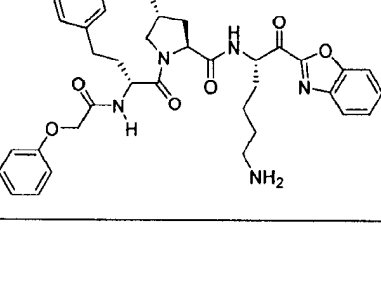
|    | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 |    | MS <i>m/z</i> 758,2, 760,2 ( <i>M</i> + 1 и <i>M</i> + 3), 776,2, 778,2 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1 и <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 3). |
| 32 |    | MS <i>m/z</i> 731,30 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                          |
| 33 |   | MS <i>m/z</i> 746,3 ( <i>M</i> + 1). Анал.<br>(C <sub>43</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> •2ТФУК)                          |
| 34 |  | MS <i>m/z</i> 838,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                           |
| 35 |  | MS <i>m/z</i> 762,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                           |

|    | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 |    | MS $m/z$ 752,3 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 37 |    | MS $m/z$ 732,3 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 38 |   | MS $m/z$ 718,2 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 39 |  | MS $m/z$ 822,3 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 40 |  | MS $m/z$ 822,4 ( $M + 1$ )                                                                         |

|    | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 41 |    | MS <i>m/z</i> 731,3 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 42 |    | MS <i>m/z</i> 857,30 (M + 1). Анал.<br>(C <sub>47</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>7</sub> •2ТФУК•H <sub>2</sub> O). 400 МГц<br>ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ (s, 1H); 7,96 (d, J=5,6Гц, 1H); 7,80(d, J=5,6Гц, 1H); 7,65(m, 1H); 7,55(m, 1H); 7,43(m, 4H); 7,36(m, 4H); 7,32(m, 2H); 7,28(m, 2H); 7,23(m, 3H); 7,18(m, 3H); 7,12(m, 3H); 6,40(m, 1H); 5,51(m, 1H); 5,16(d, J=8,4Гц, 1H); 5,05(d, J=8,4Гц, 1H); 4,39(m, 1H); 4,30(m, 1H); 4,25(m, 2H); 3,91(m, 1H); 3,64(m, 1H); 3,46(m, 1H); 3,36(m, 1H); 3,13(m, 1H); 2,75(m, 1H); 2,64(m, 1H); 1,95(m, 2H); 1,87(m, 3H) |
| 43 |  | MS <i>m/z</i> 836,3 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 44 |  | MS <i>m/z</i> 828,3 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|    | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45 |    | MS $m/z$ 828,3 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 46 |    | MS $m/z$ 870,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 47 |   | MS $m/z$ 696,9 ( $M + 1$ )<br>$\delta$ $^1\text{H}$ ЯМР<br>7,90 (d, 1H $J = 8,0\text{Гц}$ ), 7,75 (d, 1H $J = 8,0\text{Гц}$ ), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 6H), 5,46-5,49 (m, 1H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,83-2,90 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 3H), 1,67-1,70 (m, 10H), 1,46-1,48 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 4H), 0,88-0,97 (m, 3H). |
| 48 |  | MS $m/z$ 730,5 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|    | Структура | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )      |
|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  |           |                                                                                                                                |
| 10 | 49        | MS <i>m/z</i> 822,4 (M + 1)                                                                                                    |
| 15 | 50        | MS <i>m/z</i> 716,45 (M + 1) Анал.<br>(C <sub>40</sub> H <sub>53</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> •2ТФУК•H <sub>2</sub> O). |
| 20 |           |                                                                                                                                |
| 25 | 51        | MS <i>m/z</i> 730,5 (M + 1) Анал.<br>(C <sub>41</sub> H <sub>55</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> •2ТФУК•H <sub>2</sub> O).  |
| 30 |           |                                                                                                                                |
| 35 | 52        | MS <i>m/z</i> 744,5 (M + 1)                                                                                                    |
| 40 |           |                                                                                                                                |
| 45 | 53        | MS <i>m/z</i> 772,4 (M + 1)                                                                                                    |

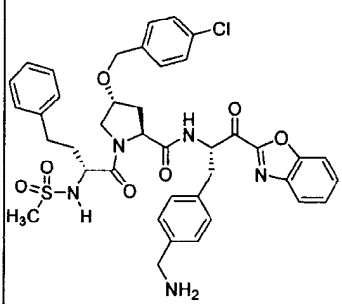
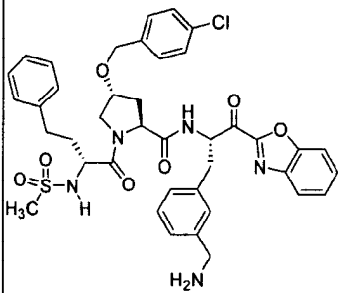
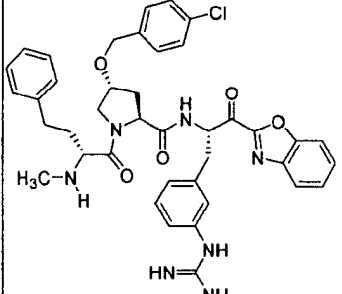
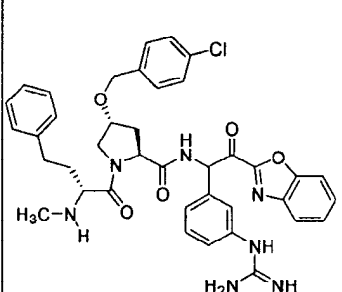
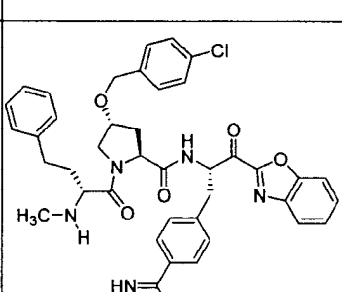
|    | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54 |    | MS $m/z$ 827,3 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 55 |    | MS $m/z$ 744,50 ( $M + 1$ )                                                                        |
| 56 |   | MS $m/z$ 764,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 57 |  | MS $m/z$ 764,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 58 |  | MS $m/z$ 752,5 ( $M + 1$ )                                                                         |



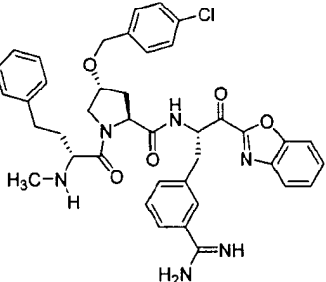
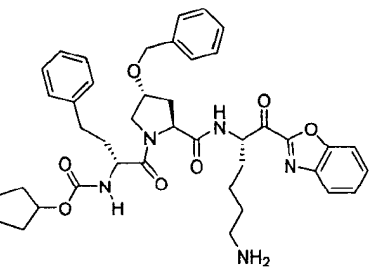
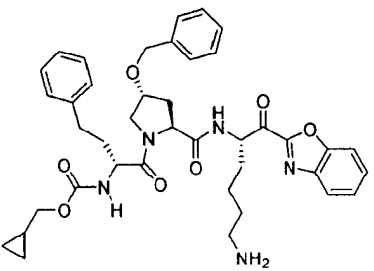
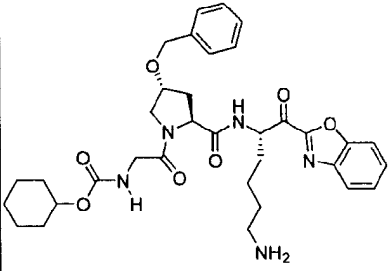
|    | Структура | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ )                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 10 | 59        | MS $m/z$ 820,5 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 15 | 60        | MS $m/z$ 784,5 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 20 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 25 | 61        | MS $m/z$ 826,5 ( $M + 1$ ). ЯМР ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) $\delta$<br>7,97 (m, 2H); 7,81(m, 3H); 7,66(m, 4H);<br>7,56(m, 2H); 7,21(m, 1H); 6,55(m, 1H);<br>5,58(m, 1H); 4,57(m, 1H); 4,44(m, 1H);<br>4,07(m, 1H); 3,97(m, 2H); 3,70(m, 1H);<br>3,68(m, 1H); 3,56(m, 2H); 3,20(m, 2H);<br>2,78(m, 2H); 2,16(m, 2H); 1,71(m, 17H);<br>1,29(m, 7H); 0,93(m, 3H). |
| 30 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 35 | 62        | MS $m/z$ 772,3 ( $M + 1$ ) ЯМР ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) $\delta$<br>7,95(m, 1H); 7,81(m, 1H); 7,66(m, 1H);<br>7,56(m, 1H); 7,40(m, 4H); 7,24(m, 6H);<br>7,01(m, 1H); 5,44(m, 1H); 4,51(m, 5H);<br>4,29(m, 2H); 3,81(m, 4H); 2,75(m, 2H);<br>2,55(m, 3H); 2,31(m, 1H); 2,16(m, 1H);<br>1,87(m, 4H); 1,52(m, 1H); 1,36(m, 5H).                                 |
| 40 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 45 | 63        | MS $m/z$ 596,2 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

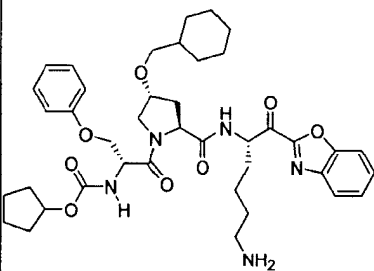
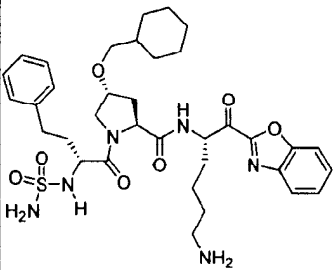
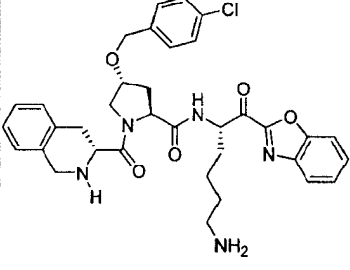
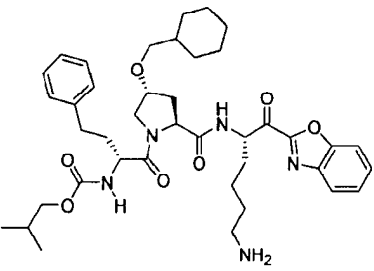
|              | Структура     | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) |
|--------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10  | <div>64</div> | MS <i>m/z</i> 660,2 (M + 1)                                                                                               |
| 15<br><br>20 | <div>65</div> | MS <i>m/z</i> 736,3 (M + 1)                                                                                               |
| 25<br><br>30 | <div>66</div> | MS <i>m/z</i> 704,2 (M + 1)                                                                                               |
| 35<br><br>40 | <div>67</div> | MS <i>m/z</i> 708,3 (M + 1)                                                                                               |
| 45<br><br>50 | <div>68</div> | MS <i>m/z</i> 708,3 (M + 1)                                                                                               |

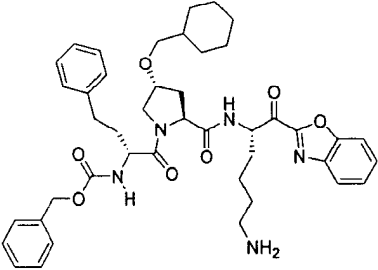
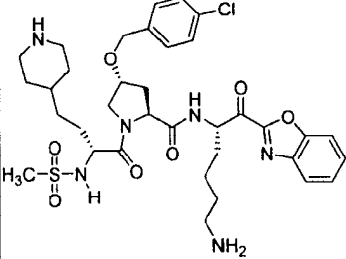
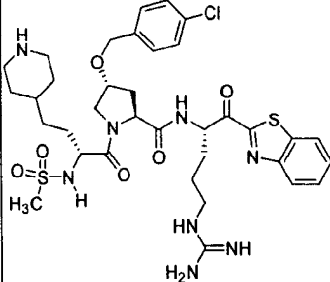
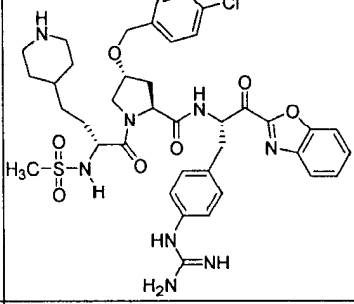
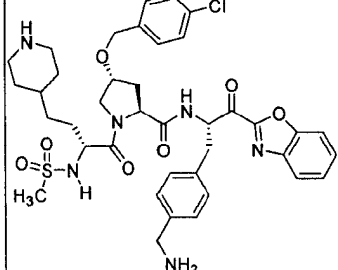
|          | Структура | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 69<br>    | MS <i>m/z</i> 800,2 ( <i>M</i> + 1) ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) $\delta$<br>10,49(m, 1H); 8,02 (d, <i>J</i> =8,0Гц, 1H); 7,86(m, 2H); 7,67(m, 1H); 7,61(m, 1H); 7,49(m, 1H); 7,32(m, 7H); 7,29(m, 5H); 7,21(m, 2H); 6,49(m, 1H); 5,89(m, 1H); 4,54(m, 1H); 4,43(m, 2H); 4,17(m, 2H); 3,54(m, 2H); 3,37(m, 2H); 3,08(m, 1H); 2,86(m, 1H); 2,79(s, 3H); 2,74(m, 1H); 2,31(m, 1H); 1,99(m, 1H); 1,86(m, 1H).                                 |
| 15<br>20 | 70<br>    | MS <i>m/z</i> 714,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 25<br>30 | 71<br>    | MS <i>m/z</i> 688,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 35<br>40 | 72<br>    | MS <i>m/z</i> 752,2 ( <i>M</i> + 1) ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) $\delta$<br>8,47(m, 1H); 8,20(d, <i>J</i> =8,0Гц, 1H); 7,97(d, <i>J</i> =8,0Гц, 1H); 7,82(d, <i>J</i> =8,0Гц, 1H); 7,67(m, 2H); 7,57(m, 2H); 7,36(m, 5H); 7,27(m, 3H); 7,01(m, 1H); 6,62(m, 1H); 5,62(m, 1H); 4,68(m, 1H); 4,52(m, 3H); 4,30(m, 1H); 3,68(m, 1H); 3,53(m, 2H); 3,38(m, 2H); 2,92(s, 3H); 2,82(m, 1H); 2,79(m, 1H); 2,39(m, 1H); 2,27(m, 1H); 1,94(m, 1H). |
| 45<br>50 | 73<br>    | MS <i>m/z</i> 700,3 ( <i>M</i> + 1) ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) $\delta$<br>8,00(m, 2H); 7,82(m, 1H); 7,68(m, 1H); 7,58(m, 1H); 7,44(m, 6H); 7,35(m, 4H); 7,22(m, 6H); 5,78(m, 1H); 4,98(m, 2H); 4,65(m, 1H); 4,47(m, 2H); 4,20(m, 2H); 3,60(m, 1H); 3,47(m, 2H); 3,21(m, 1H); 2,87(m, 1H); 2,74(s, 3H); 2,55(m, 2H); 2,32(m, 1H); 1,92(m, 2H).                                                                                           |

|          | Структура                                                                                 | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 74<br>   | MS <i>m/z</i> 772,2 (M + 1) ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ<br>8,30(m, 1H); 8,02(m, 1H); 7,85(m, 1H);<br>7,73(m, 2H); 7,59(m, 1H); 7,34(m, 6H);<br>7,27(m, 5H); 7,23(m, 3H); 5,83(m, 1H);<br>5,05(m, 2H); 4,81(m, 1H); 4,49(m, 2H);<br>4,25(m, 3H); 3,50(m, 3H); 3,27(m, 1H);<br>2,91(m, 1H); 2,79(s, 3H); 2,79(m, 1H);<br>2,75(m, 1H); 2,39(m, 1H); 1,95(m, 1H).                                            |
| 15<br>20 | 75<br>   | MS <i>m/z</i> 772,2 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 25<br>30 | 76<br>  | MS <i>m/z</i> 736,2 (M + 1) ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ<br>11,10(m, 1H); 8,36(m, 1H); 8,20(m, 1H);<br>8,01(m, 1H); 7,84(m, 1H); 7,68(m, 2H);<br>7,54(m, 2H); 7,30(m, 5H); 7,23(m, 2H);<br>7,21(m, 2H); 7,15(m, 3H); 5,92(m, 1H);<br>4,52(m, 6H); 4,11(m, 1H); 3,78(m, 3H);<br>3,09(m, 1H); 2,80(m, 3H); 2,33(m, 4H).                                                                                     |
| 35<br>40 | 77<br> | MS <i>m/z</i> 722,2 (M + 1) ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ<br>11,36(m, 1H); 8,60(m, 1H); 8,31(m, 1H);<br>7,98(m, 1H); 7,91(m, 2H); 7,83(m, 1H);<br>7,68(m, 3H); 7,58(m, 1H); 7,39(m, 1H);<br>7,31(m, 1H); 7,23(m, 3H); 7,17(m, 3H);<br>5,77(m, 1H); 4,69(m, 1H); 4,52(m, 2H);<br>4,39(m, 2H); 3,93(m, 1H); 3,81(m, 1H);<br>3,65(m, 1H); 3,30(m, 1H); 2,96(m, 1H);<br>2,78(m, 5H); 2,41(m, 2H); 2,01(m, 1H). |
| 45       | 78<br> | MS <i>m/z</i> 721,3 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

50

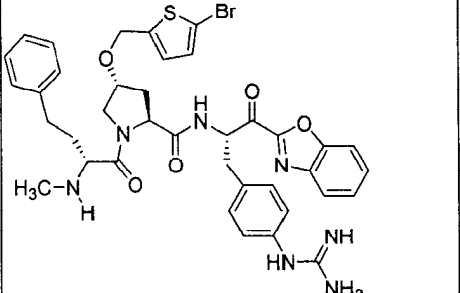
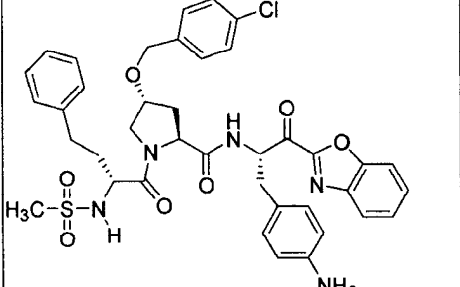
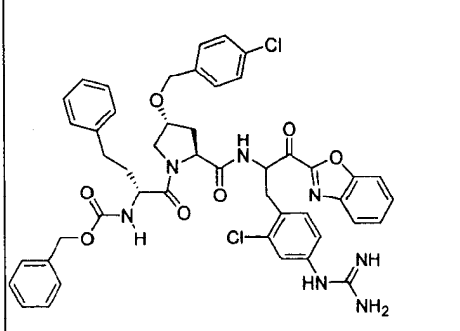
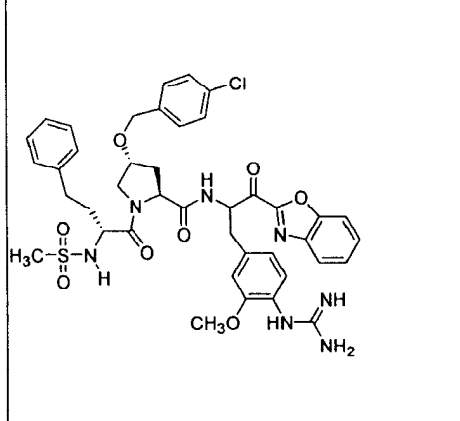
|                        | Структура                                                                                     | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10            | <p>79</p>    | <p>MS <i>m/z</i> 721,3 (M + 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 15<br><br>20           | <p>80</p>    | <p>MS <i>m/z</i> 724,4 (M + 1). Анал.<br/>(C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S•2H<sub>2</sub>O•ТФУК). 400 МГц ЯМР<br/>((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 7,95(m, 1H); 7,84(d, J=8,0Гц, 2H); 7,67(d, J=8,0Гц, 2H); 7,52(m, 2H); 7,41(m, 2H); 7,39(m, 3H); 7,11(m, 5H); 6,45(d, J=4,6Гц, 1H); 5,28(m, 1H); 4,93(m, 1H); 4,49(m, 1H); 4,38(m, 2H); 4,27(m, 1H); 4,14(m, 1H); 3,67(m, 3H); 3,48(m, 1H); 2,57(m, 3H); 2,42(m, 4H); 2,15(m, 1H); 2,04(m, 2H); 1,90(m, 1H); 1,70(m, 3H); 1,55(m, 3H); 1,42(m, 3H).</p> |
| 25<br><br>30<br><br>35 | <p>81</p>  | <p>MS <i>m/z</i> 710,4 (M + 1)<br/>(C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S•2H<sub>2</sub>O•ТФУК). ЯМР<br/>((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 8,10(m, 1H); 7,96(d, J=8Гц, 2H); 7,81(d, J=8,4Гц, 2H); 7,65(m, 2H); 7,56(m, 2H); 7,34(m, 3H); 7,27(m, 5H); 7,20(m, 2H); 6,68(m, 1H); 5,44(m, 1H); 4,63(m, 1H); 4,51(m, 2H); 4,44(m, 1H); 4,28(m, 1H); 3,87(m, 4H); 3,64(m, 1H); 2,73(m, 2H); 2,30(m, 2H); 2,18(m, 1H); 1,85(m, 3H); 1,70(m, 1H); 1,12(m, 1H); 0,52(m, 2H); 0,29(m, 2H).</p>                           |
| 40<br><br>45           | <p>82</p>  | <p>MS <i>m/z</i> 634,35 (M + 1) ЯМР ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 8,73(m, 1H); 8,25(m, 1H); 7,95(m, 1H); 7,81(m, 1H); 7,66(m, 1H); 7,36(m, 5H); 7,29(m, 1H); 5,51(m, 1H); 4,67(m, 1H); 4,58(m, 4H); 4,36(m, 1H); 3,99(m, 1H); 3,60(m, 6H); 2,59(m, 3H); 2,32(m, 1H); 2,17(m, 1H); 1,85(m, 4H); 1,73(m, 3H); 1,52(m, 1H); 1,37(m, 4H).</p>                                                                                                                                                                                      |

|                       | Структура                                                                                                                       | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10<br><br>15 | <div data-bbox="226 436 268 470">83</div>      | MS <i>m/z</i> 732,9 (M + 1)<br>$\delta$ $^1\text{H}$ ЯМР 8,68 (s, 1H), 7,92 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Гц), 7,76 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Гц), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Гц), 7,25-7,35 (m, 3H), 6,93-9,95 (m, 5H), 5,52-5,56 (m, 1H), 5,07-5,09 (m, 1H), 4,51-4,56 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 5H), 3,89 (d, 1H <i>J</i> = 11,2Гц), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,23-3,26 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,34-2,40 (, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,52-1,83 (m, ), 1,16-1,27 (m, 4H), 0,91-0,96 (m, 3H). |
| 20<br><br>25          | <div data-bbox="226 840 268 873">84</div>      | MS <i>m/z</i> 697,9 (M + 1)<br>$\delta$ $^1\text{H}$ ЯМР 7,85 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Гц), 7,68 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Гц), 7,34-7,35 (m, 3H), 7,13-7,22 (m, 4H), 6,39-6,42 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,44-5,50 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,08-4,10 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 1H), 1,68-1,69 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 8H), 1,35-1,39 (m, 2H), 1,19 (s, 1H), 1,07-1,14 (m, 3H), 0,78-0,87 (m, 2H).                   |
| 30<br><br>35          | <div data-bbox="226 1243 268 1276">85</div>  | MS <i>m/z</i> 645,2(M + 1)<br>$\delta$ $^1\text{H}$ ЯМР 9,16 (s, 1H), 8,04 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Гц), 7,94 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Гц), 7,78-7,83 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 8H), 6,27 (s, 2H), 5,48-5,54 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 3H), 4,42-4,46 (m, 2H), 4,31-4,36 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,73-3,789 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 2H), 1,68-1,89 (m, 3H), 1,49-1,65 (m, 2H)                                                                                      |
| 40<br><br>45          | <div data-bbox="226 1579 268 1612">86</div>  | MS <i>m/z</i> 718,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

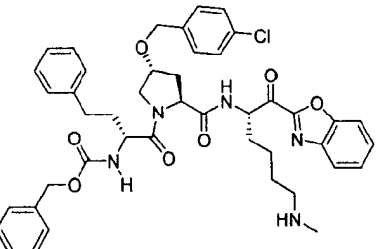
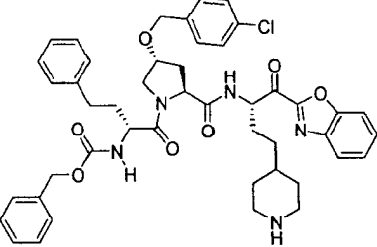
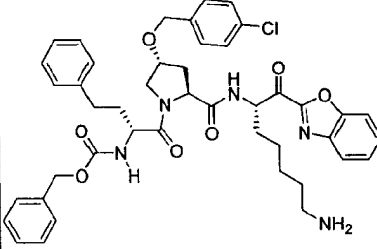
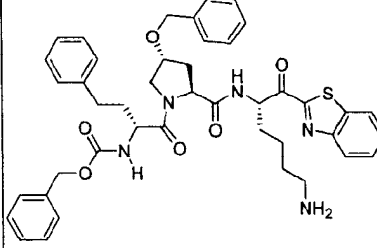
|          | Структура                                                                                 | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 87<br>   | MS <i>m/z</i> 752,4 (M + 1)<br><sup>1</sup> H ЯМР (Ацетон- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 7,99-7,92 (1H, m), 7,83-7,79 (1H, m), 7,68-7,62 (1H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,46-7,12 (10H, m), 5,24-5,01 (3H, m), 4,54-4,35 (2H, m), 4,20-4,02 (1H, m), 3,87-3,51 (2H, m), 3,32-3,13 (2H, m), 2,90-2,65 (2H, m), 2,64-2,43 (2H, m), 2,00-1,93 (1H, m), 1,90-1,42 (14H, m), 1,32-0,85 (6H, m). |
| 15<br>20 | 88<br>   | MS <i>m/z</i> 731,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 25<br>30 | 89<br>  | MS <i>m/z</i> 775,3 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 35<br>40 | 90<br> | MS <i>m/z</i> 807,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 45       | 91<br> | MS <i>m/z</i> 779,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

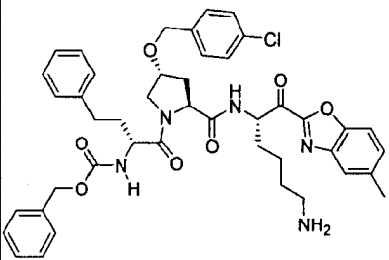
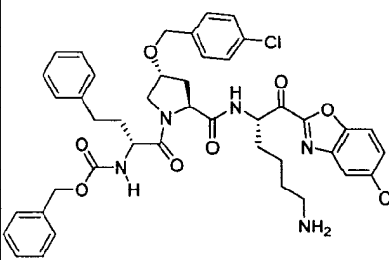
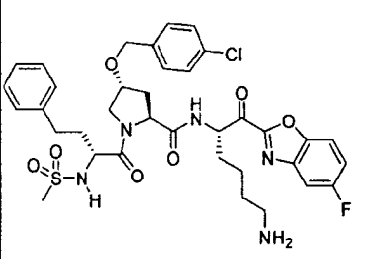
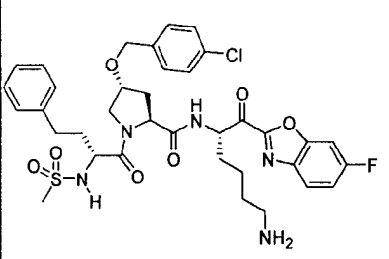
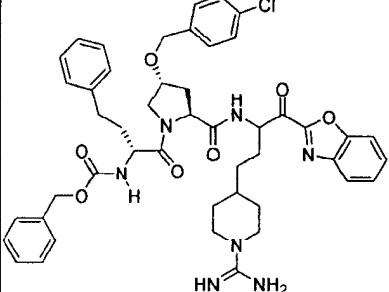
|          | Структура | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) |
|----------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | <p>92</p> | MS $m/z$ 779,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 15<br>20 | <p>93</p> | MS $m/z$ 792,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 25<br>30 | <p>94</p> | MS $m/z$ 792,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 35<br>40 | <p>95</p> | MS $m/z$ 771,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 45<br>50 | <p>96</p> | MS $m/z$ 785,4 ( $M + 1$ )                                                                         |

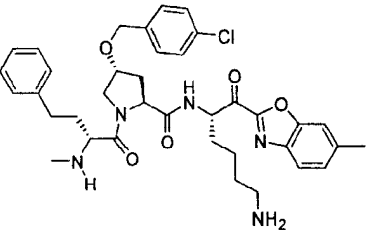
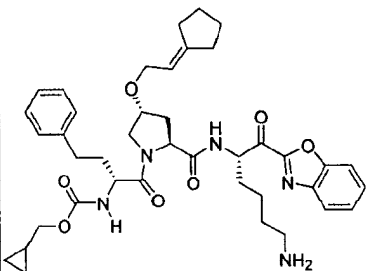
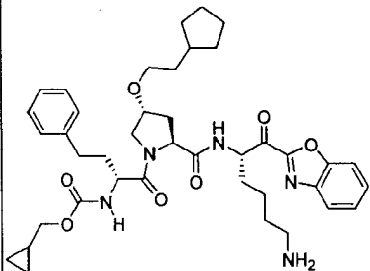
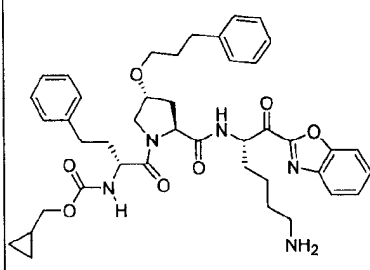
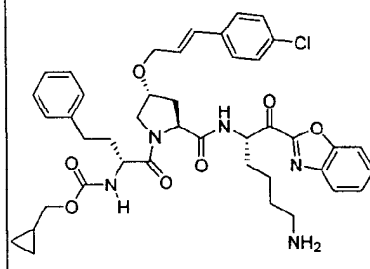


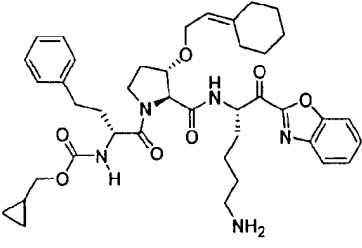
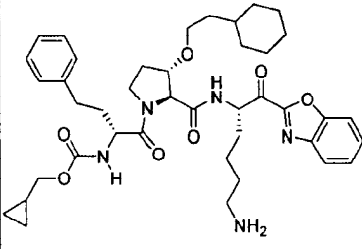
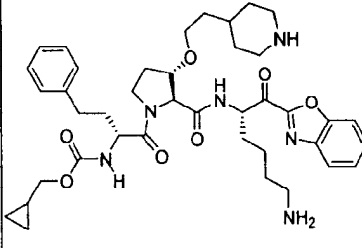
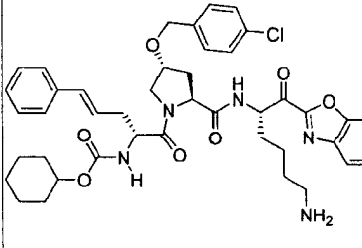
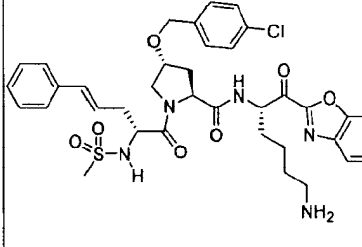
|                                   | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10<br><br>97             |    | MS <i>m/z</i> 786,1,788,0 ( <i>M</i> + 1 и <i>M</i> + 3), 804,1, 806,2 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1 и <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 15<br><br>20<br><br>98            |    | MS <i>m/z</i> 758,2 ( <i>M</i> + 1), 776,2 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1).<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> CN- <i>d</i> <sub>3</sub> ): δ 7,93(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,62(t, 1H), 7,53(t, 1H), 7,15-7,35(m, 1H), 7,05(m, 2H), 5,78(m, 1H), 5,62(m, 1H), 4,3-4,5(m, 4H), 4,0-4,1(m, 2H), 3,51(dd, 1H), 3,33(m, 2H), 3,0(dd, 1H), 2,76(s, 3H), 2,6-2,8(m, 3H), 2,15-2,25(m, 1H), 1,75-1,90(m, 3H).                                                                                                                    |
| 25<br><br>30<br><br>99            |   | MS <i>m/z</i> 890,3 Cl <sup>35</sup> ( <i>M</i> + 1), 892,3 Cl <sup>37</sup> ( <i>M</i> + 1). ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ 8,05(m, 1H); 7,98(m, 2H); 7,90(m, 1H); 7,82(m, 2H); 7,66(m, 2H); 7,55(m, 2H); 7,39(m, 2H); 7,34(m, 4H); 7,03(m, 2H); 6,87(m, 1H); 5,77(m, 1H); 5,60(m, 1H); 5,17(m, 2H); 5,10(m, 2H); 4,57(m, 1H); 4,50(m, 2H); 4,35(m, 2H); 4,17(m, 1H); 4,04(m, 1H); 3,72(m, 6H); 2,81(m, 2H); 2,72(m, 2H); 2,14(m, 2H); 1,99(m, 1H).                                                                      |
| 35<br><br>40<br><br>45<br><br>100 |  | MS <i>m/z</i> 830,2 ( <i>M</i> + 1), 848,2 ( <i>M</i> + H <sub>2</sub> O + 1).<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> CN- <i>d</i> <sub>3</sub> , диастереоизомеры): δ 9,03, 8,66(2s, 1H), 7,94(dd, 1H), 7,78(dd, 1H), 7,64(m, 1H), 7,61(m, 1H), 7,2-7,4(m, 1H), 6,9(ddd, 1H), 6,06, 5,71(2d, 1H), 5,7, 5,6(2m, 1H), 4,2-4,4(m, 3H), 4,0-4,1(m, 2H), 3,88, 3,86(2s, 3H), 3,4-3,6(m, 3H), 3,2-3,4(ddd, 1H), 2,9-3,1(dt, 1H), 2,7-2,9(m, 1H), 2,8, 2,7(2s, 3H), 2,6-2,7(m, 1H), 2,1-2,3(m, 1H), 1,9-2,0(m, 1H), 1,7-1,9(m, 2H). |

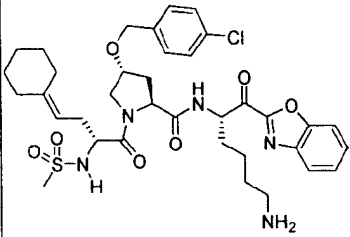
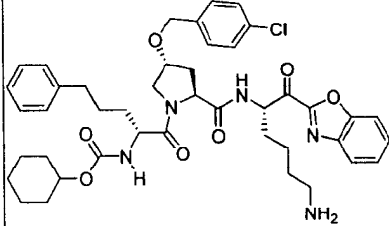
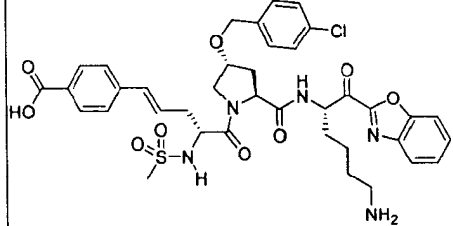
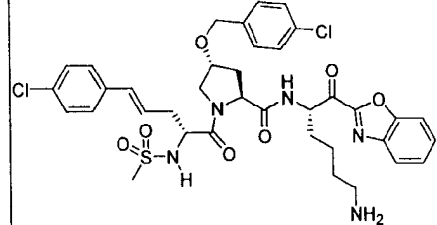
|          | Структура | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 101<br>   | MS <i>m/z</i> 750,3 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 15<br>20 | 102<br>   | MS <i>m/z</i> 770,2 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 25<br>30 | 103<br>   | MS <i>m/z</i> 808,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 35<br>40 | 104<br>   | MS <i>m/z</i> 870,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 45<br>50 | 105<br>   | MS <i>m/z</i> 862,4 (M + 1) ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ<br>11,20(m, 1H); 8,07(m, 1H); 7,98(m, 2H);<br>7,80(m, 3H); 7,67(m, 2H); 7,56(m, 2H);<br>7,44(m, 1H); 7,40(m, 2H); 7,04(m, 2H);<br>6,86(m, 1H); 5,60(m, 1H); 4,51(m, 1H);<br>4,41(m, 1H); 4,35(m, 1H); 3,95(m, 1H);<br>3,66(m, 3H); 3,35(m, 3H); 3,07(m, 4H);<br>2,84(m, 1H); 2,74(m, 1H); 1,39(m, 2H);<br>1,17(m, 3H); 0,87(m, 3H). |

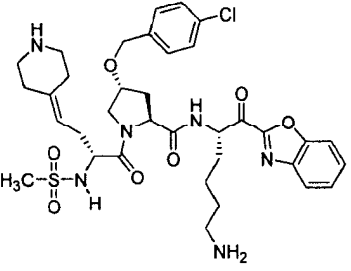
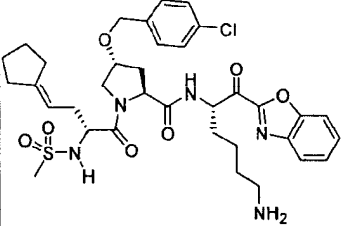
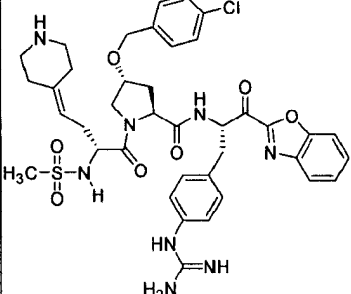
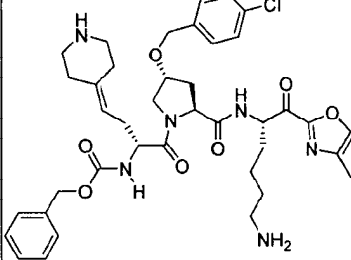
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 106 |    | MS <i>m/z</i> 794,3 ( $M + 1$ ); $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 600 МГц) $\delta$ 8,75 (1H, br s), 8,46 (1H, br s), 7,94 (1H, d, $J = 7,8$ Гц), 7,78 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,65-7,61 (2H, m), 7,54 (1H, t, $J = 7,2$ Гц), 7,41-7,18 (11H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 5,32-5,30 (1H, m), 5,15 (1H, d, $J = 12,6$ Гц), 5,10 (1H, d, $J = 12,6$ Гц), 4,49-4,33 (3H, m), 4,22 (1H, br s), 3,77 (1H, dd, $J = 11,4$ , 4,8 Гц), 3,53 (1H, d, $J = 11,4$ Гц), 2,97 (1H, br s), 2,81-2,73 (2H, m), 2,69-2,57 (5H, m), 2,29-2,20 (1H, m), 2,13-1,99 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,63-1,46 (2H, m). |
| 107 |   | MS <i>m/z</i> 820,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 108 |  | MS <i>m/z</i> 794,3 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 109 |  | MS <i>m/z</i> 762,5 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|          | Структура                                                                                  | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 110<br>   | MS <i>m/z</i> 794,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 15<br>20 | 111<br>   | MS <i>m/z</i> 814,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 25<br>30 | 112<br>  | MS <i>m/z</i> 742,2 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 35<br>40 | 113<br> | MS <i>m/z</i> 742,6 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 45<br>50 | 114<br> | MS <i>m/z</i> 862,4 ( <i>M</i> + 1).<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> CN- <i>d</i> <sub>3</sub> ,<br>диастереоизомеры): $\delta$ 7,90(t, 1H), 7,74(t,<br>1H), 7,61(t, 1H), 7,52(t, 1H), 7,1-7,5(m,<br>14H), 5,3-5,5(m, 1H), 5,0-5,2(m, 2H), 4,1-<br>4,5(m, 5H), 3,4-3,8(m, 4H), 2,8-3,0(m, 2H),<br>2,6-2,8(m, 2H), 2,1-2,3(m, 1H), 2,0-2,1(m,<br>1H), 1,7-1,9(m, 2H), 1,5-1,7(m, 2H), 1,3-<br>1,5(m, 1H), 0,9-1,3(m, 5H). |

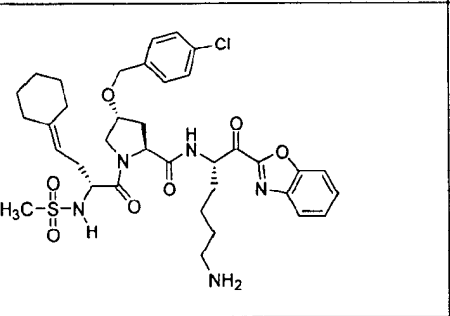
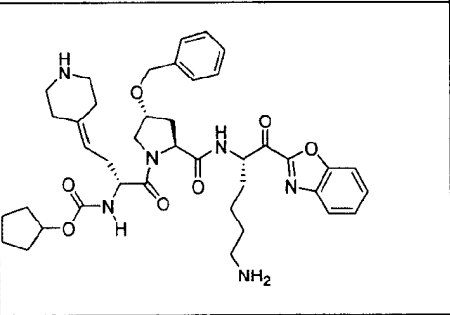
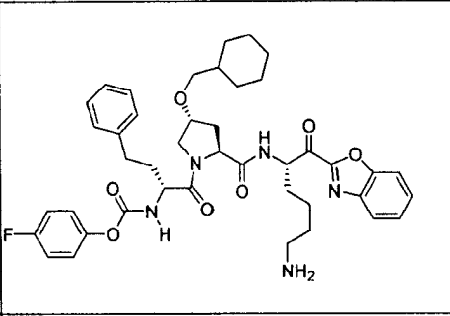
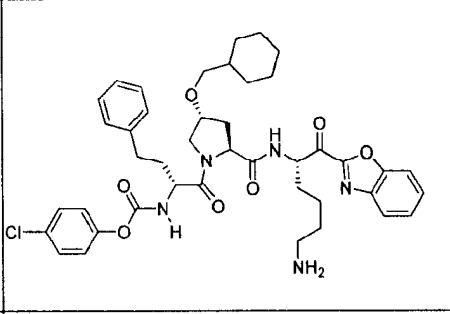
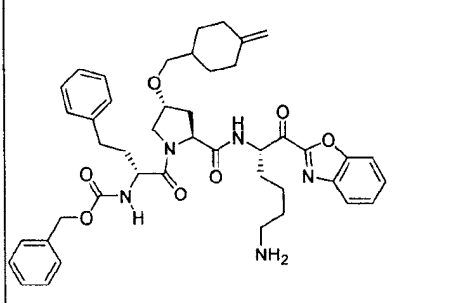
|          | Структура                                                                                  | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 115<br>   | MS $m/z$ 674,3 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 15<br>20 | 116<br>   | MS $m/z$ 714,3 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 25<br>30 | 117<br>  | MS $m/z$ 716,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 35<br>40 | 118<br> | MS $m/z$ 738,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 45<br>50 | 119<br> | MS $m/z$ 770,3 ( $M + 1$ )                                                                         |

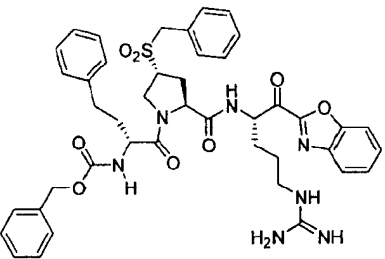
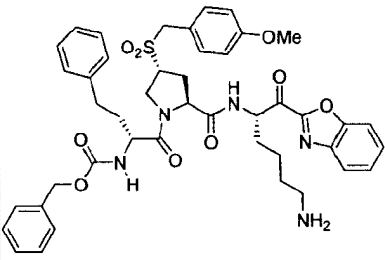
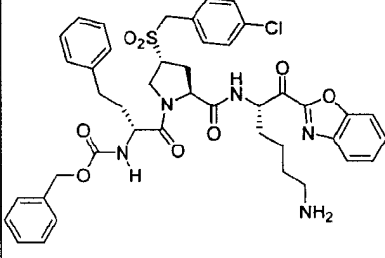
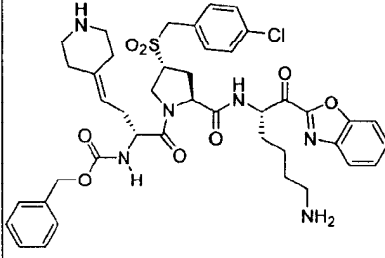
|          | Структура                                                                                  | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 120<br>   | MS $m/z$ 728,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 15<br>20 | 121<br>   | MS $m/z$ 730,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 25<br>30 | 122<br>  | MS $m/z$ 731,4 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 35       | 123<br> | MS $m/z$ 784,3 ( $M + 1$ )                                                                         |
| 40<br>45 | 124<br> | MS $m/z$ 736,2 ( $M + 1$ )                                                                         |

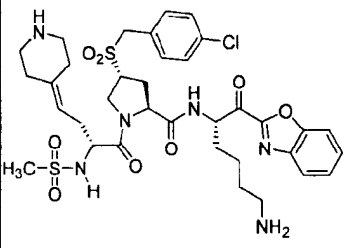
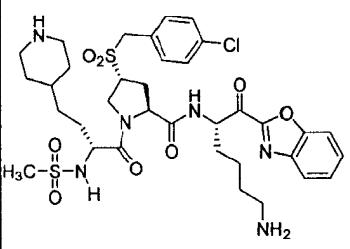
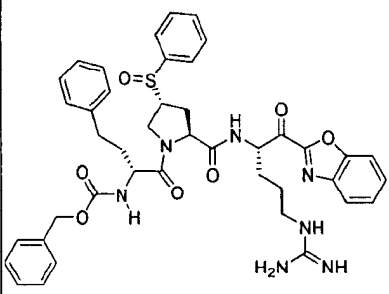
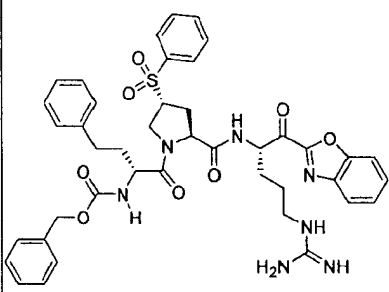
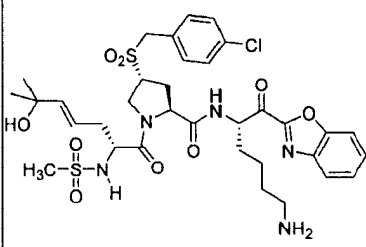
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 125 |    | MS <i>m/z</i> 728,2 (M + 1)                                                                                               |
| 126 |    | MS <i>m/z</i> 786,4 (M + 1)                                                                                               |
| 127 |   | MS <i>m/z</i> 780,2 (M + 1)                                                                                               |
| 128 |  | MS <i>m/z</i> 770,2 (M + 1)                                                                                               |

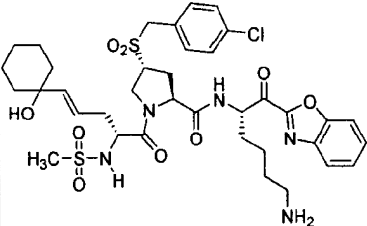
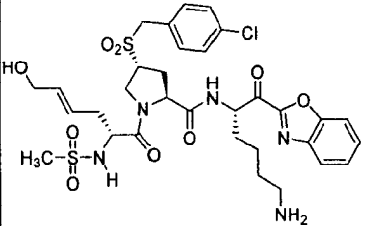
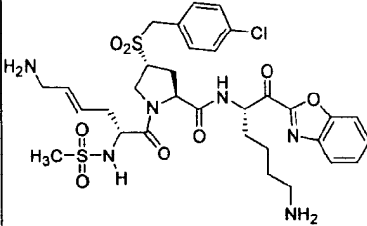
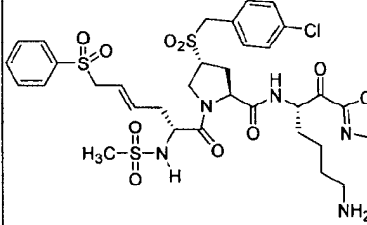
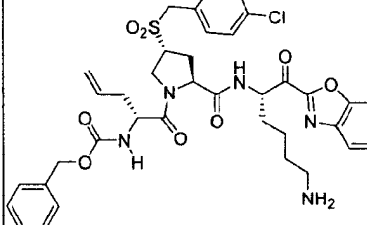
|                        | Структура                                                                                      | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10<br><br>15  | <p>129</p>    | <p>MS <i>m/z</i> 729,3 (<i>M</i> + 1); <math>^1\text{H}</math> ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 400 МГц) <math>\delta</math> 9,58 (1H, br s), 8,31 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Гц), 7,93 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,78 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Гц), 7,64 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,55 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Гц), 7,40-7,33 (4H, m), 6,98 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Гц), 5,65-5,55 (1H, m), 5,41-5,30 (1H, m), 4,60 (1H, t, <i>J</i> = 8,4 Гц), 4,55-4,39 (2H, m), 3,89 (1H, d, <i>J</i> = 11,6 Гц), 3,82 (1H, dd, <i>J</i> = 11,6, 4,0 Гц), 3,28-3,16 (1H, m), 3,15-3,00 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,92-2,73 (2H, m), 2,67-2,41 (6H, m), 2,40-2,29 (2H, m), 2,28-2,12 (2H, m), 1,88-1,62 (6H, m).</p> |
| 20<br><br>25           | <p>130</p>    | <p>MS <i>m/z</i> 714,4 (<i>M</i> + 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 30<br><br>35           | <p>131</p>  | <p>MS <i>m/z</i> 805,4 (<i>M</i> + 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 40<br><br>45<br><br>50 | <p>132</p>  | <p>MS <i>m/z</i> 785,3 (<i>M</i> + 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

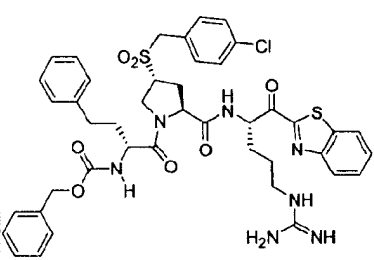
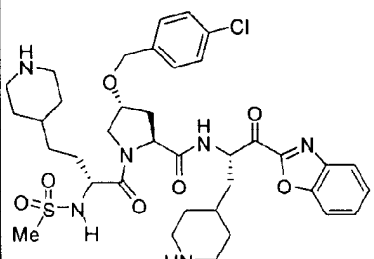


|              | Структура                                                                                      | Физические данные<br>MS ( $m/z$ ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10  | <p>133</p>    | MS $m/z$ 728,4 (M + 1)                                                                             |
| 15<br><br>20 | <p>134</p>    | MS $m/z$ 729,4 (M + 1)                                                                             |
| 25<br><br>30 | <p>135</p>   | MS $m/z$ 756,4 (M + 1)                                                                             |
| 35<br><br>40 | <p>136</p>  | MS $m/z$ 756,4 (M + 1)                                                                             |
| 45<br><br>50 | <p>137</p>  | MS $m/z$ 764,4 (M + 1)                                                                             |

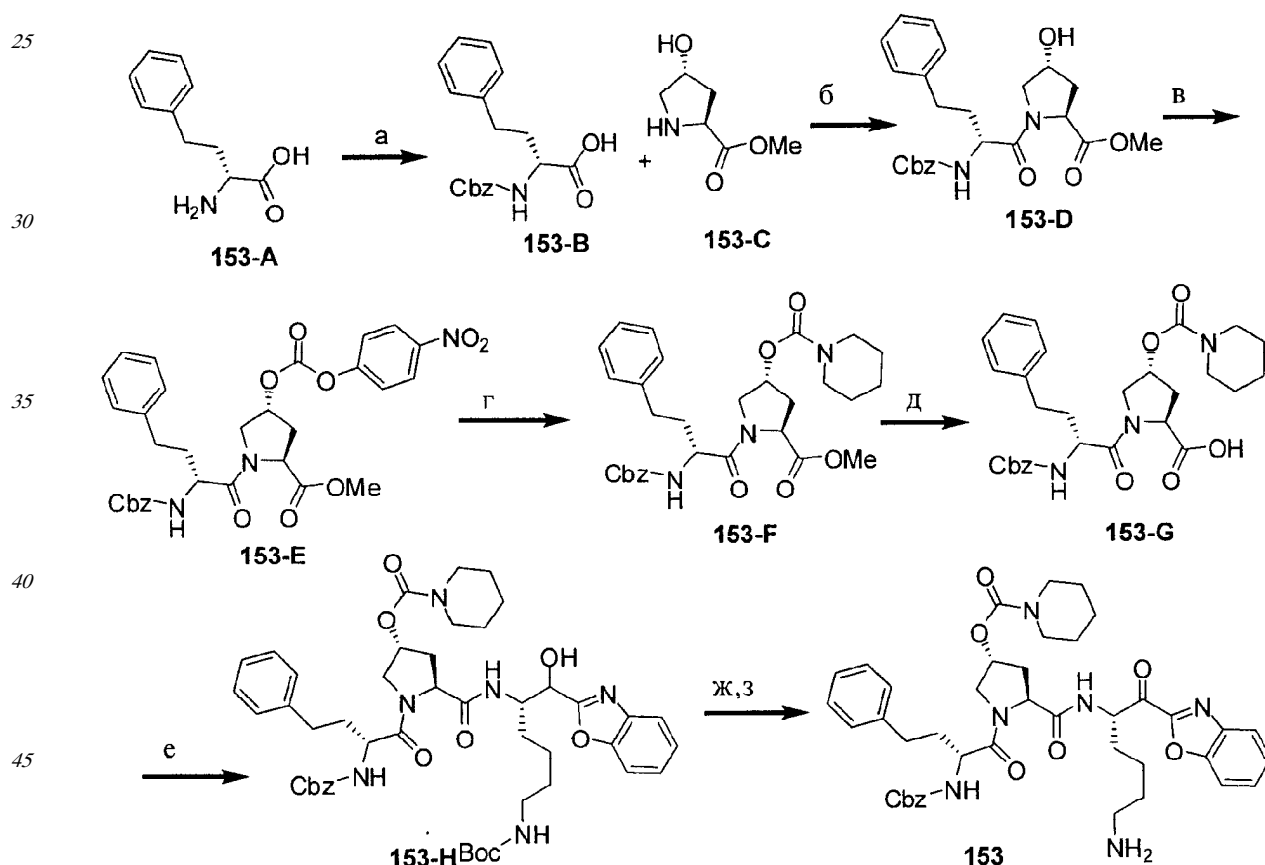
|                      | Структура                                                                                  | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10              | 138<br>   | MS <i>m/z</i> 822,2 ( <i>M</i> + 1); $^1\text{H}$ ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) $\delta$ 7,86 (1H, dd, <i>J</i> = 6,8 Гц), 7,62 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,54 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,45 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Гц), 7,36-7,08 (12H, m), 6,84 (3H, br s), 6,11-6,09 (1H, m), 5,55-5,46 (1H, m), 5,16-4,93 (2H, m), 4,66-4,61 (1H, m), 4,21-4,06 (3H, m), 3,76-3,60 (2H, m), 3,25-2,96 (2H, m), 2,82-2,54 (6H, m), 2,52-2,49 (2H, m), 2,07-1,88 (2H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 15<br>20             | 139<br>   | MS <i>m/z</i> 824,4 ( <i>M</i> + 1); $^1\text{H}$ ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) $\delta$ 7,84 (1H, dd, <i>J</i> = 7,2 Гц), 7,73-7,71 (1H, m), 7,60-7,59 (1H, m), 7,50 (1H, t, <i>J</i> = 7,8 Гц), 7,46-7,41 (1H, m), 7,31-7,05 (12H, m), 6,87-6,73 (2H, m), 5,56-5,53 (1H, m), 5,11-4,98 (1H, m), 5,01-4,98 (1H, m), 4,66-4,53 (1H, m), 4,20-3,97 (2H, m), 3,89-3,80 (1H, m), 3,76-3,50 (6H, m), 2,71-2,56 (2H, m), 2,31-2,12 (2H, m), 2,11-1,73 (4H, m), 1,70-1,31 (6H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 25<br>30<br>35<br>40 | 140<br> | MS <i>m/z</i> 828,3 ( <i>M</i> + 1); Анал. Рассчит. для C <sub>43</sub> H <sub>49</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> S (1 HCl + 1 H <sub>2</sub> O): C, 58,50; H, 5,59; N, 7,93; Обнаруж.: C, 58,08; H, 5,10; N, 7,79; $^1\text{H}$ ЯМР (CD <sub>3</sub> CN, 600 МГц) $\delta$ 8,06 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Гц), 7,90 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Гц), 7,74 (3H, d, <i>J</i> = 8,4 Гц), 7,60 (1H, t, <i>J</i> = 7,8 Гц), 7,50 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Гц), 7,40-7,33 (6H, m), 7,29-7,24 (3H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 6,99 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Гц), 5,38-5,34 (1H, m), 5,10-5,08 (3H, m), 4,69-4,67 (2H, m), 4,35-4,29 (4H, m), 4,22 (1H, br s), 4,09-4,06 (1H, t, <i>J</i> = 8,4 Гц), 3,97-3,93 (1H, m), 3,82 (2H, m), 2,91-2,90 (2H, m), 2,76-2,72 (1H, m), 2,64-2,59 (1H, m), 2,56-2,50 (1H, m), 2,30-2,28 (2H, m), 1,79-1,73 (2H, m), 1,61-1,57 (2H, m), 1,53-1,50 (1H, m). |
| 45                   | 141<br> | MS <i>m/z</i> 833,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|          | Структура                                                                                  | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и $^1\text{H}$ ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 142<br>   | MS <i>m/z</i> 777,2 ( <i>M</i> + 1)                                                                                     |
| 15<br>20 | 143<br>   | MS <i>m/z</i> 779,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                     |
| 25<br>30 | 144<br>  | MS <i>m/z</i> 792,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                     |
| 35<br>40 | 145<br> | MS <i>m/z</i> 808,2 ( <i>M</i> + 1)                                                                                     |
| 45<br>50 | 146<br> | MS <i>m/z</i> 822,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                     |

|     | Структура                                                                           | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 147 |    | MS <i>m/z</i> 844,4 ( <i>M</i> – H <sub>2</sub> O + 1)                                                                    |
| 148 |    | MS <i>m/z</i> 794,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                       |
| 149 |   | MS <i>m/z</i> 793,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                       |
| 150 |  | MS <i>m/z</i> 918,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                       |
| 151 |  | MS <i>m/z</i> 764,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                       |

|          | Структура                                                                         | Физические данные<br>MS ( <i>m/z</i> ), Элементный анализ, и <sup>1</sup> H ЯМР<br>400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  |  | MS <i>m/z</i> 872,3 (M + 1)                                                                                               |
| 15<br>20 |  | MS <i>m/z</i> 767,4 (M + 1)                                                                                               |

## Пример 153



В примере 153, реагенты и условия являются следующими: (а) Cbz-OSu, Et<sub>3</sub>N, ТГФ, вода; (б) Cbz-D-гомоPhe-OH, HATU, DIEA, ДХМ ; (в) п-нитрофенилхлороформат, пиридин, ДХМ ; (г) пиперидин, ДХМ; (д) LiOH•H<sub>2</sub>O, диоксан/вода (50:50 об.); (е) ссылочное соединение 1-Е, HATU, DIEA, ДХМ ; (ж) периодинан Десса-Мартина, ДХМ ; (з) ТФУК, ДХМ.

153-B: D-Гомофенилаланин (3,22 г, 18,0 ммоль) и N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (Cbz-OSu) (4,49 г, 18,0 ммоль) добавляли в круглодонную колбу, содержащую ТГФ (60 мл) и воду (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли Et<sub>3</sub>N (10,1 мл, 72,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Прозрачный раствор разбавляли EtOAc (200 мл); промывали 1N HCl (3 × 100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1 × 100 мл); и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали в вакууме с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

153-D: Н-Нур-ОМе•HCl (3,19 г, 17,55 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору Cbz-D-гомофенилаланина (5 г, 15,95 ммоль), HATU (7,28 г, 19,14 ммоль) и DIEA (6,112 мл, 35,1 ммоль) в ДХМ (100 мл). Через 3 часа перемешивания, смесь промывали три раза водным 1M раствором NaHSO<sub>4</sub>, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором хлорида натрия, соответственно. Органические фазы сушили (MgSO<sub>4</sub>), концентрировали в вакууме, и остаток очищали хроматографией на силикагеле с градиентом этилацетат/гексан (от 0 до 100%) с получением соединения 1-С в виде коричневого твердого вещества. MS m/z 441,2 (M + 1), <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,43-7,17 (10H, m), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Гц), 5,24-5,11 (2H, m), 4,60-4,46 (1H, m), 3,81-3,55 (5H, m), 2,81-2,64 (2H, m), 2,32-2,25 (1H, m), 2,14-1,98 (3H, m).

153-E: 4-Нитрофенилхлороформат (1,514 г, 7,51 ммоль) добавляли к раствору соединения 2-С (3 г, 6,83 ммоль) и пиридина (663 мкл, 8,19 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь промывали тремя порциями 1M раствора NaHSO<sub>4</sub> и двумя порциями насыщенного раствора хлорида натрия, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением соединения 1-D в виде желтого масла. MS m/z 606,2 (M +

1),  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,34 (2H, d,  $J = 9,2$  Гц), 7,55 (2H, d,  $J = 9,2$  Гц), 7,45-7,16 (10H, m), 6,63 (1H, d,  $J = 9,2$  Гц), 5,51-5,48 (1H, m), 5,27-5,05 (2H, m), 4,56-4,50 (2H, m), 4,15-3,84 (2H, m), 3,66 (3H, s), 2,80-2,55 (3H, m), 2,37-2,26 (1H, m), 2,07-1,91 (2H, m).

153-F: Пиперидин (320 мг, 3,76 ммоль) добавляли к раствору соединения 1-D (1,9 г, 3,14 ммоль) в ДХМ (100 мл), и раствор смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь затем промывали тремя порциями водного 1М раствора  $\text{NaHSO}_4$ , тремя порциями насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и двумя порциями насыщенного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле ( $\text{AcOEt}$ /гексан, от 0 до 100%) с получением соединения 1-E в виде коричневого твердого вещества: MS  $m/z$  552,3.

( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,42-7,17 (10H, m), 6,58 (1H, d,  $J = 8,8$  Гц), 5,27-5,04 (3H, m), 4,57-4,45 (1H, m), 3,97-3,62 (5H, m), 3,35-3,34 (4H, m), 2,82-2,60 (2H, m), 2,49-2,36 (1H, m), 2,21-2,21 (1H, m), 2,03-1,88 (6H, m).

153-G: Гидроксид лития (гидрат) (37 мг, 0,88 ммоль) добавляли к соединению 1-E (400 мг, 0,72 ммоль) в растворе ТГФ: $\text{H}_2\text{O}$  50:50 (20 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом; промывали тремя порциями водного 1М раствора  $\text{NaHSO}_4$  и двумя порциями насыщенного раствора хлорида натрия; сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме с получением соединения 1-F в виде белого твердого вещества. MS  $m/z$  538,3 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,45-7,13 (10H, m), 6,82 (1H, d,  $J = 8,4$  Гц), 5,31-5,07 (3H, m), 4,64-4,55 (1H, m), 4,45-3,96 (1H, m), 3,88-3,75 (1H, m), 3,36-3,30 (4H, m), 2,79-2,65 (2H, m), 2,65-2,16 (2H, m), 2,00-1,99 (2H, m), 1,60 (6H, m).

153-G: Соединение 1-F (100 мг, 0,18 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору сылочного соединения 1 (схема 1) (65 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (82 мг, 0,21 ммоль) и DIEA (70 мкл, 0,40 ммоль) в ДХМ (5 мл). Через 3 часа перемешивания, смесь промывали три раза водным 1М раствором  $\text{NaHSO}_4$ , насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным раствором хлорида натрия, соответственно. Органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), концентрировали

в вакууме, и остаток очищали хроматографией на силикагеле с градиентом  
этилацетат/гексан от 0 до 100% с получением соединения 2-G в виде желтого  
5 масла. MS m/z 869,4 (M + 1); <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,71-7,62 (2H, m),  
7,42-7,15 (12H, m), 5,22-5,00 (4H, m), 4,56-4,38 (2H, m), 3,86-3,60 (2H, m), 3,33-  
3,30 (4H, m), 3,06-3,00 (2H, m), 2,87-2,64 (2H, m), 2,39-2,10 (2H, m), 2,04-1,92  
10 (2H, m), 1,79-1,50 (2H, m), 1,50-1,37 (19H, m).

153: Периодинан Десса-Мартина (70 мг, 0,16 ммоль) добавляли к  
перемешиваемому раствору соединения 1-H (120 мг, 0,14 ммоль) и ДХМ (5 мл).  
Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и обрабатывали 20 мл  
15 нейтрализующего раствора (25 г Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в 100 мл насыщенного водного  
раствора NaHCO<sub>3</sub>). Полученный органический слой промывали дважды  
насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и добавляли к 20 мл  
20 раствора ТФУК (10 мл) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в  
течение часа, концентрировали в вакууме, и остаток очищали ВЭЖХ с обратной  
фазой (градиент ацетонитрил с 0,05% ТФУК и водой: от 10 до 90%). После  
25 лиофилизации, соединение 153 получали в виде белого твердого вещества. MS  
m/z 767,7 (M + 1), <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,98 (1H, d, J = 6 Гц), 8,54 (1H,  
d, J = 6 Гц), 8,00 (1H, d, J = 8 Гц), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,72-7,54 (2H, m), 7,41-  
30 7,11 (10H, m), 5,32-5,24 (1H, m), 5,13-4,98 (3H, m), 4,45 (1H, t, J = 8 Гц), 4,23 (1H,  
dd, J = 8 Гц, 14,4 Гц), 3,99-3,47 (2H, m), 3,33-3,16 (4H, m), 2,87-2,67 (2H, m),  
2,58-2,47 (2H, m), 2,37-2,06 (2H, m), 2,01-1,90 (2H, m), 1,85-1,21 (12H, m). Анал.  
35 (C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>•1ТФУК•3H<sub>2</sub>O).

#### Примеры 154-240

Примеры 154-240 получали повторением методик, описанных в примере  
40 153, используя подходящие ссылочные соединения и реагенты, которые  
известны специалисту в данной области техники, например:

Пример 154, используя ссылочное соединение 3;

Примеры 155-157, используя ссылочное соединение 4 и транс-3-гидрокси-  
45 L-пролин;

Пример 158, используя ссылочное соединение 1 и транс-3-гидрокси-L-  
пролин;

Пример 159, используя Cbz-OSu и D-4-метоксифенилглицин;



Пример 160, используя Cbz-OSu и D-циклогексилаланин;

Пример 161, используя D-пироглутаминовую кислоту;

Пример 162, используя Cbz-D-Ala-OH;

Пример 163, используя Cbz-L-Lys(Вос)-OH;

Пример 164, используя Cbz-L-His(Вос)-OH;

Пример 165, используя Cbz-OSu и D-4-бензилоксифенилглицин;

Пример 166, используя Cbz-OSu и D-3-трифторметилфенилаланин;

Пример 167, используя Cbz-OSu и D-4-трифторметилфенилаланин;

Пример 168, используя N-(изо-бутилоксикарбонилокси)сукцинимид и D-гомофенилаланин;

Пример 169, используя N-(этилоксикарбонилокси)сукцинимид и D-гомофенилаланин;

Пример 170, используя ссылочное соединение 12;

Пример 171, используя ссылочное соединение 13;

Пример 172, используя ссылочное соединение 8;

Пример 173, используя N-(циклогексикарбонилокси)сукцинимид и D-3-хлорфенилаланин;

Пример 174, используя ссылочное соединение 5;

Пример 175, используя ссылочное соединение 5 и ссылочное соединение 14;

Пример 176, используя N-п-тозилглицин и ссылочное соединение 5;

Пример 177, используя N-Вос-4-гидроксипиперидин;

Пример 178, используя N,N-диэтиламин;

Пример 179, используя (±)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидин;

Пример 180, используя 1-Вос-пиперазин;

Пример 181, используя морфолин;

Пример 182, используя пирролидин;

Пример 183, используя N,N-метиламин;

Пример 184, используя 1-ацетилпиперазин;

Пример 185, используя Cbz-D-Phe-OH;

Пример 186, используя N-бензилметиламин;

Пример 187, используя N-метилфурфуриламмин;

Пример 188, используя 4-фенилпиперидин;

- Пример 189, используя 1-метансульфонилпиперазин;  
Пример 190, используя 1-(2-фурил)пиперазин;  
Пример 191, используя 1-(2-тетрагидрофурил)пиперазин;  
Пример 192 получали, используя 1-(бензоил)пиперазин;  
Пример 193, используя 4-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин;  
Пример 194, используя 1-фенилсульфонилпиперазин;  
Пример 195, используя 4-(аминометил)-1-N-Вос-пиперидин;  
Пример 196, используя 4-N-Вос-4-N-метиламинопиперидин;  
Пример 197, используя 4-(2-аминоэтил)-1-Вос-пиперидин;  
Пример 198, используя ссылочное соединение 14;  
Пример 199, используя гидрохлорид 4-метилсульфонилбензиламина;  
Пример 200, используя D-4-фенилфенилаланин;  
Пример 201, используя D-3-метилфенилаланин;  
Пример 202, используя D-3-хлорфенилаланин;  
Пример 203, используя D-2-метилфенилаланин;  
Пример 204, используя D-2-хлорфенилаланин;  
Пример 205, используя 4-(трифторметокси)-DL-фенилглицин;  
Пример 206, используя 4-фенил-DL-фенилглицин;  
Пример 207, используя ссылочное соединение 15;  
Пример 208, используя 4,4-дифторпиперидин;  
Пример 209, используя 2-тиофенметиламин;  
Пример 210, используя 1-(4-фторбензолсульфонил)пиперазин;  
Пример 211, используя D-2-тиенилаланин;  
Пример 212, используя N-(циклопропилметилоксикарбонилокси)сукцинимид и D-гомофенилаланин;  
Пример 213, используя ссылочное соединение 53;  
Пример 214, используя N-4-пиперидинилбензолсульфонамид;  
Пример 215, используя D-2-фторфенилаланин;  
Пример 216, используя D-3-фторфенилаланин;  
Пример 217, используя D-4-фторфенилаланин;  
Пример 218, используя D-2-трифторметилфенилаланин;  
Пример 219, используя 4-(трифторметил)-DL-фенилглицин;

Пример 220, используя N-(циклопентилоксикарбонилокси)сукцинимид и D-гомофенилаланин;

Пример 222, используя ссылочное соединение 2;

Пример 223, используя ссылочное соединение 18;

Пример 224, используя ссылочное соединение 3;

Пример 225, используя N-(циклогексилоксикарбонилокси)сукцинимид и D-гомофенилаланин;

Пример 226, используя N-п-тозилглицин;

Пример 227, используя N-(циклопентилоксикарбонилокси)сукцинимид и D-гомофенилаланин;

Пример 228, используя ссылочное соединение 19;

Пример 229, используя Cbz-OSu и D-гомоциклогексилаланин (D-гомоCha-ОН);

Пример 230, используя ссылочное соединение 20;

Пример 231, используя ссылочное соединение 7;

Пример 232, используя ссылочное соединение 11;

Пример 233, используя ссылочное соединение 9;

Пример 234, используя ссылочное соединение 8;

Пример 235, используя ссылочное соединение 2;

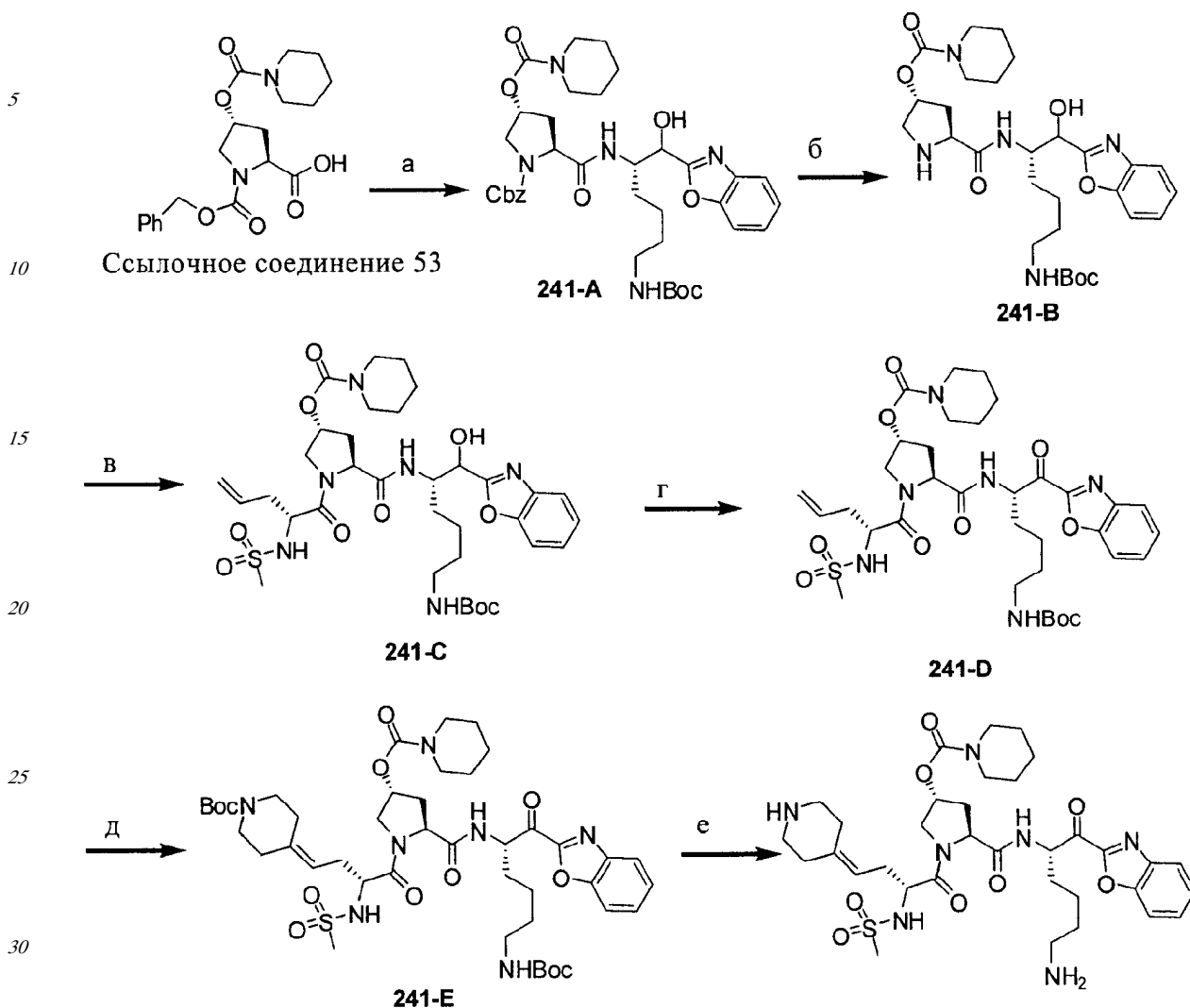
Пример 236, используя ссылочное соединение 5;

Пример 237, используя ссылочное соединение 6;

Пример 238, используя ссылочное соединение 10;

Пример 239, используя N-(циклогексилоксикарбонилокси)сукцинимид и D-аллилглицин;

и Пример 240, используя ссылочное соединение 21.

Пример 241

35 В примере 241, реагенты и условия являются следующими: (а) НАТУ, DIEA, ДХМ; (б)  $H_2$  (40 psi), i-PrOH:H<sub>2</sub>O (3:1) (в) НАТУ, DIEA, ДХМ; (г) периодинан Десса-Мартина, ДХМ; (д) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, 4-метил-N-Бос-пиперидин, ДХМ, 40°C (е) ТФУК, ДХМ.

40 241-A: Ссылочное соединение 54 подвергли реакции со ссылочным соединением 1, способами, аналогичными описанным для стадии е примера 153. Промежуточное соединение 241-B получали условиями гидролиза,

45 аналогичными стадии Г для синтеза ссылочного соединения 1. К промежуточному соединению 241-B (600 мг, 1,049 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли дихлорметан (10 мл, 0,1 М), ссылочное соединение 21 (203 мг, 1,049 ммоль, 1,0 эквив.) и НАТУ (478 мг, 1,258 ммоль, 1,2 эквив.). Пипеткой добавляли DIEA

50

(550 мкл, 3,147 ммоль, 3,0 эквив.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания, что определяли по данным LC/MS.

5 Раствор разбавляли этилацетатом (100 мл) и экстрагировали 1М HCl (3 x 30 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 x 30 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и упаривали  
10 досуха с получением промежуточного соединения 241-С в виде бесцветного масла. MS m/z 749,4 (M + 1).

241-D: Дихлорметан (5 мл, 0,07 М) добавляли к соединению 89-С (273 мг, 0,365 ммоль, 1,0 эквив.) и периодинану Десса-Мартина (309 мг, 0,73 ммоль, 2,0 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. За окончанием реакции  
15 следили по данным LC/MS, разбавляли этилацетатом (50 мл) и экстрагировали насыщенным раствором тиосульфата натрия (3 x 20 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 x 30 мл). Органический  
20 слой сушили MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и упаривали досуха. Автоматическая очистка на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) приводила к получению  
25 соединения 89-D в виде бесцветного масла. MS m/z 747,4 (M + 1).

241-E: Безводный дихлорметан (2 мл, 0,03 М) добавляли пипеткой к соединению 89-D (40 мг, 0,054 ммоль, 1,0 эквив.), катализатору метатезиса  
30 Говейда-Грубса 2<sup>ого</sup> поколения (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор (о-изопропоксифенилметил)ен)рутений II дихлорид) (10 мг, 0,016 ммоль, 30 мол. %) в атмосфере азота. Пипеткой  
35 добавляли N-Вос-4-метиленипирдин (53 мкл, 0,268 ммоль, 5,0 эквив.), и реакционную колбу оснащали обратным холодильником, и нагревали при 40°C в течение 12 ч. После окончания реакции по данным LC/MS, реакционную смесь  
40 непосредственно очищали автоматической очисткой на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением соединения 241-E в виде темно-зеленого масла. MS m/z 816,4 (M-Вос + 1).

241: 3 мл смеси 25:75 трифторуксусной кислоты и дихлорметана добавляли  
45 к соединению 241-E (18 мг, 0,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции по данным LC/MS. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой  
50 (градиент ацетонитрила с 0,05% ТФУК и водой: от 10 до 90%). После

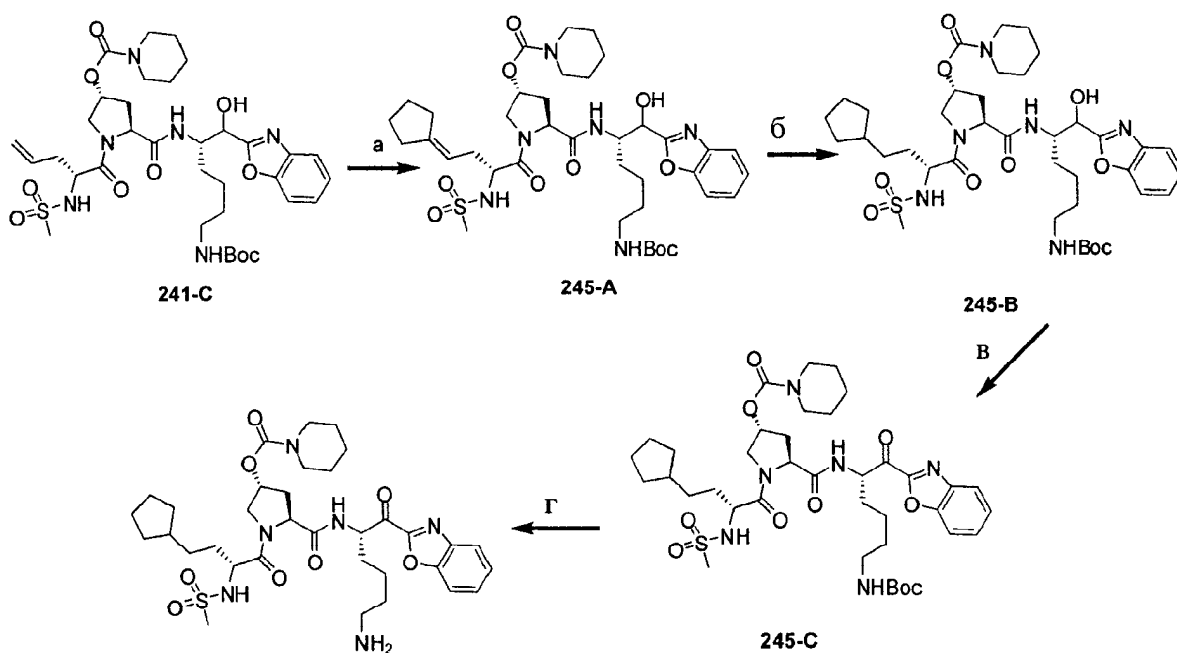
лиофилизации, соединение примера 89 получали в качестве белого твердого вещества. MS m/z 716,3.

### Примеры 242-243

Примеры 242 и 243 получали способами, аналогичными описанным в примере 241, используя ссылочные соединения 55 и 56, соответственно.

Пример 244 получали способами, аналогичными описанным в примере 241, используя метиленциклопентан на стадии д.

### Пример 245



В примере 245, реагенты и условия являются следующими: (а) катализатор метатезиса Говейда-Грубса, метиленциклопентан, ДХМ, 40°C (б) H<sub>2</sub> (40 psi), i-PrOH:H<sub>2</sub>O (3:1); (в) периодинан Десса-Мартина, ДХМ; (г) ТФУК, ДХМ.

**245-A:** Безводный дихлорметан (2 мл, 0,03 М) добавляли пипеткой к соединению 89-С (80 мг, 0,107 ммоль, 1,0 эквив.), катализатору метатезиса Говейда-Грубса 2<sup>-ого</sup> поколения (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор (о-изопропоксифенилметил)рутений II дихлорид) (14 мг, 0,021 ммоль, 20 мол. %) в атмосфере азота. Пипеткой добавляли метиленциклопентан (57 мкл, 0,543 ммоль, 5,0 эквив.), и реакционную колбу оснащали обратным холодильником и нагревали при 40°C в течение 12 часов. После окончания реакции по данным LC/MS, реакционную

смесь непосредственно очищали автоматической очисткой на силикагеле (0-100% этилацетата в гексане) с получением соединения 245-А в виде темно-зеленого масла. MS m/z 803,4 (M + 1).

245-В: *трет*-Бутанол (30 мл) и воду (10 мл) добавляли к соединению 93-А (69 мг, 0,086 ммоль, 1,0 эквив.) и Pd/C (10 мг) в аппарате Парра. Давление в аппарате Парра доводили до 40 psi и перемешивали в течение 12 ч. После окончания реакции по данным LC/MS, реакционную смесь отфильтровывали через целит, и растворители упаривали с получением соединения 245-В в виде светло-зеленого масла, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. MS m/z 805,4 (M + 1).

245-С: Дихлорметан (5 мл, 0,02 М) добавляли к соединению 93-В (69 мг, 0,086 ммоль, 1,0 эквив.) и периодинау Десса-Мартина (70 мг, 0,17 ммоль, 2,0 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. За окончанием реакции наблюдали по данным LC/MS, разбавляли этилацетатом (50 мл) и экстрагировали насыщенным раствором тиосульфата натрия (3 × 20 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 × 30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 × 30 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и упаривали досуха. Автоматическая очистка на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) приводила к получению соединения 245-С в виде бесцветного масла. MS m/z 703,4 (M-Вос + 1).

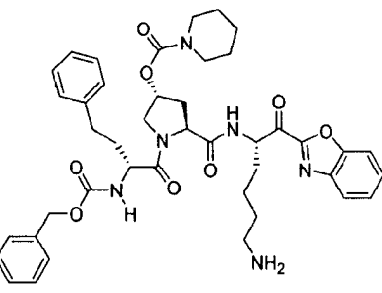
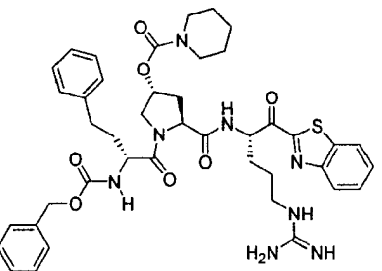
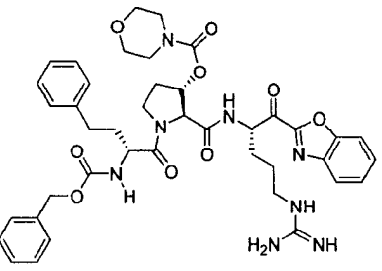
245: 3 мл смеси 25:75 трифторуксусной кислоты и дихлорметана добавляли к соединению 93-С (15 мг, 0,019 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции по данным LC/MS. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой (градиент ацетонитрил с 0,05% ТФУК и водой: от 10 до 90%). После лиофилизации, соединение примера 245 получали в виде белого твердого вещества. MS m/z 703,3.

#### Пример 246

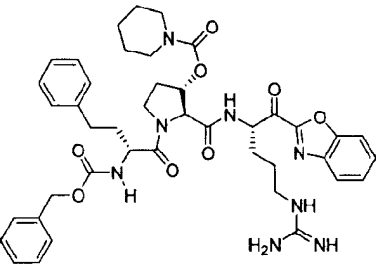
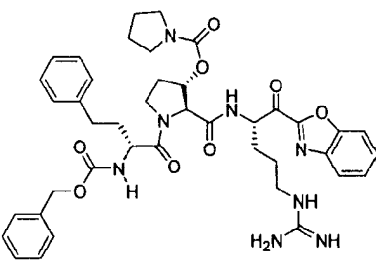
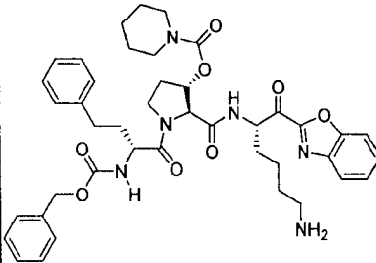
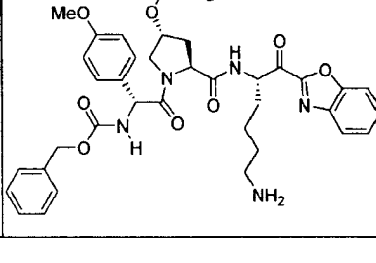
Пример 246 получали из соединения примера 245-А, способами, аналогичными описанным для получения примера 153.

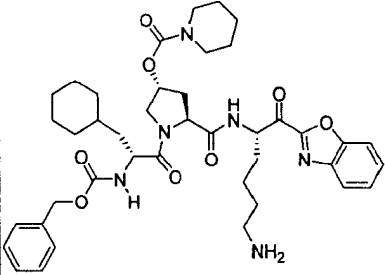
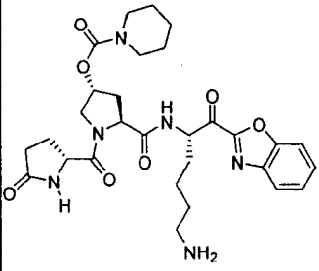
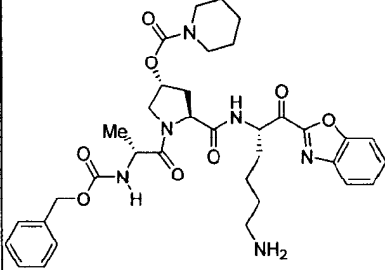
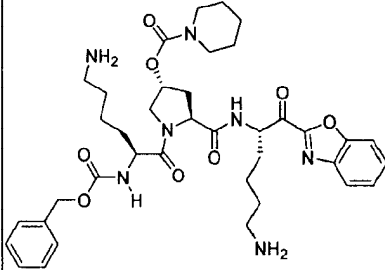
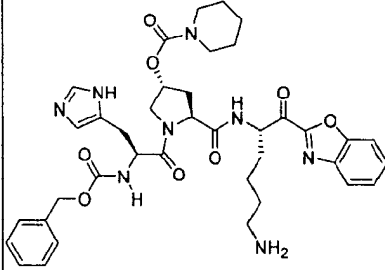
В таблице 2 показаны соединения формулы (2), как описано в примерах 153-246.

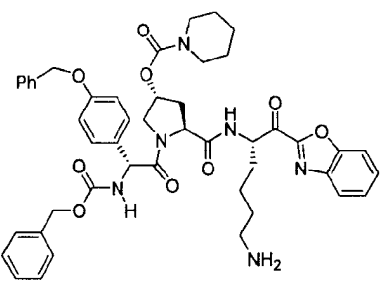
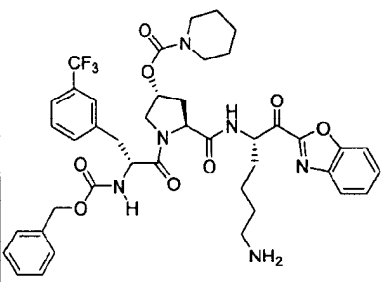
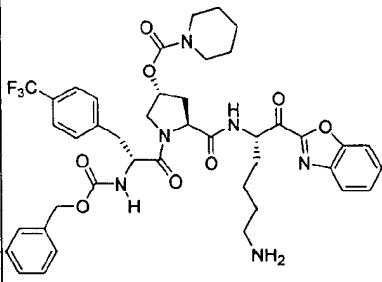
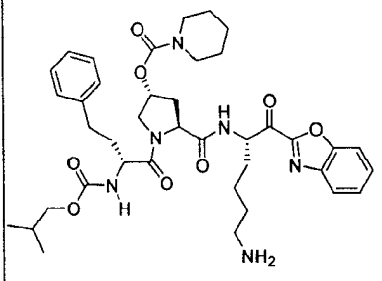
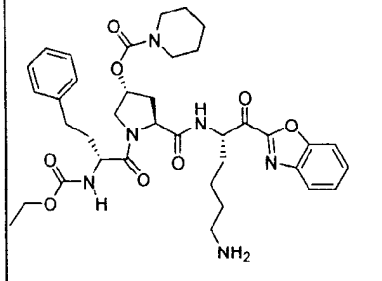
Таблица 2

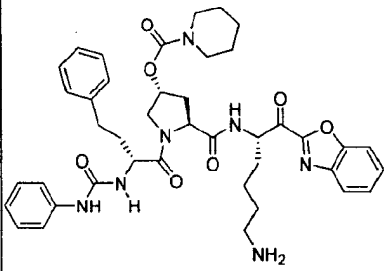
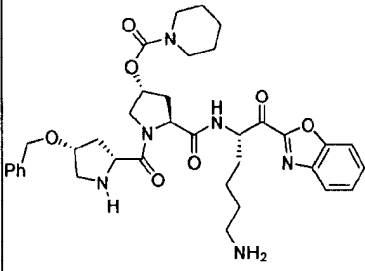
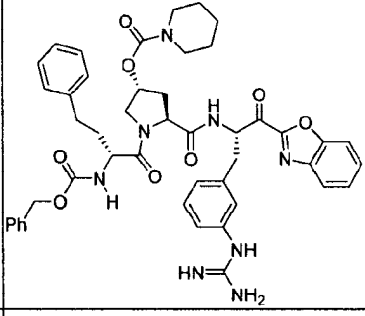
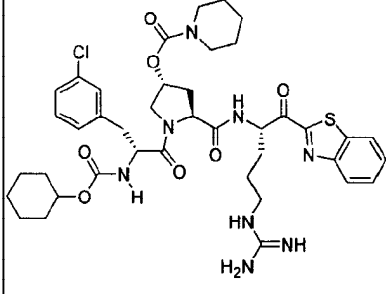
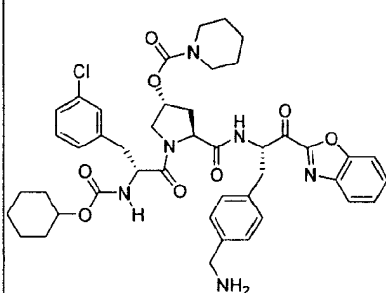
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS ( <i>m/z</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 153 |    | <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,98 (1H, d, <i>J</i> = 6 Гц), 8,54 (1H, d, <i>J</i> = 6 Гц), 8,00 (1H, d, <i>J</i> = 8 Гц), 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Гц), 7,72-7,54 (2H, m), 7,41-7,11 (10H, m), 5,32-5,24 (1H, m), 5,13-4,98 (3H, m), 4,45 (1H, t, <i>J</i> = 8 Гц), 4,23 (1H, dd, <i>J</i> = 8 Гц, 14,4 Гц), 3,99-3,47 (2H, m), 3,33-3,16 (4H, m), 2,87-2,67 (2H, m), 2,58-2,47 (2H, m), 2,37-2,06 (2H, m), 2,01-1,90 (2H, m), 1,85-1,21 (12H, m). Анал (C <sub>43</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> •1ТФУК•3H <sub>2</sub> O); MS <i>m/z</i> 767,4(M + 1).                                                                                                                                                                              |
| 154 |   | MS <i>m/z</i> 811,7 (M + 1); Анал. Рассчит. для C <sub>44</sub> H <sub>51</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub> S (1 соль ТФУК): С, 57,13; Н, 5,56; N, 12,11; Обнаруж.: С, 57,11; Н, 5,38; N, 11,32; <sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> CN, 400 МГц) δ 8,21 (1H, dd, <i>J</i> = 5,6, 2,4 Гц), 8,10 (1H, dd, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Гц), 7,82 (1H, d, <i>J</i> = 5,2 Гц), 7,67-7,60 (2H, m), 7,37-7,34 (3H, m), 7,31-7,26 (2H, m), 7,20-7,16 (2H, m), 6,85 (2H, br s), 6,50 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Гц), 5,63-5,51 (1H, m), 5,33 (1H, dd, <i>J</i> = 10,8, 3,2 Гц), 5,16-5,00 (3H, m), 4,57-4,51 (1H, m), 4,30-4,26 (1H, m), 3,89-3,70 (3H, m), 3,59-3,49 (1H, m), 3,30-3,12 (2H, m), 2,77-2,72 (1H, m), 2,65-2,59 (1H, m), 2,26-2,18 (2H, m), 1,92-1,67 (6H, m), 1,54-1,29 (6H, m). |
| 155 |  | MS <i>m/z</i> 797,2 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

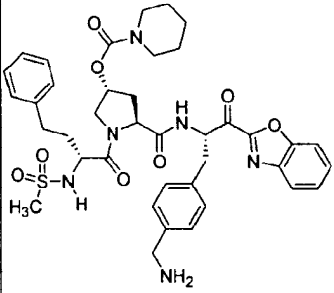
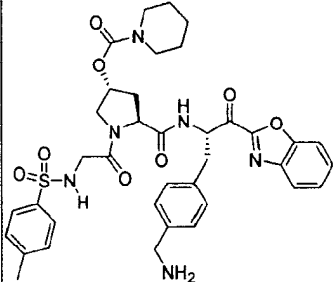
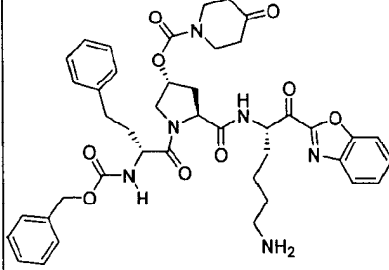
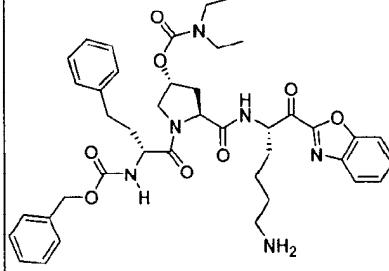
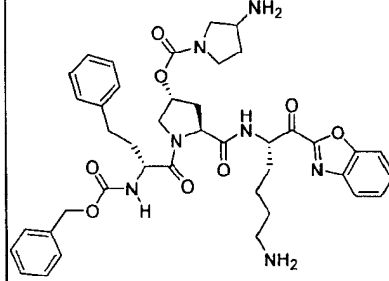


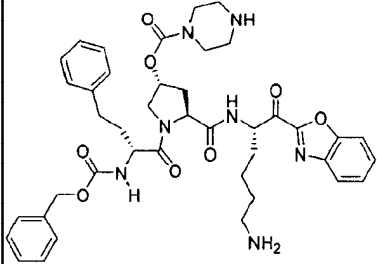
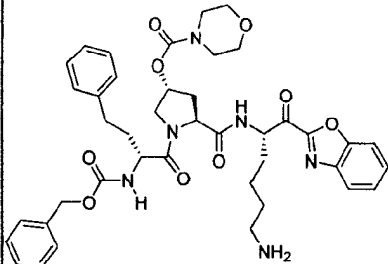
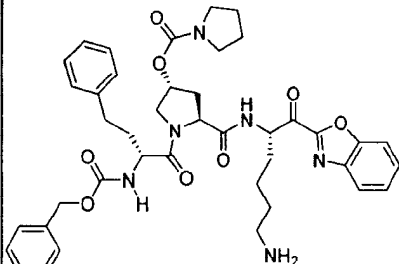
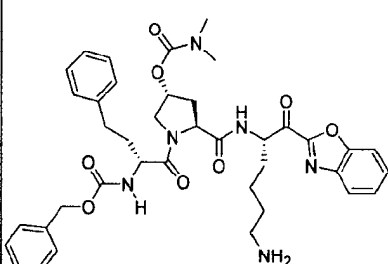
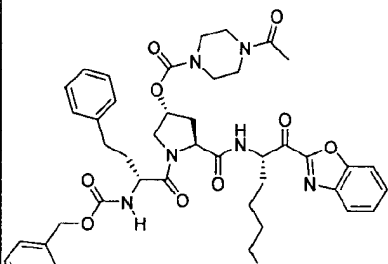
|                       | Структура                                                                                  | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br>10<br><br>15 | 156<br>   | MS <i>m/z</i> 795,3 ( <i>M</i> + 1); <sup>1</sup> H ЯМР<br>(CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 7,86-7,77 (1H, m),<br>7,59-7,52 (1H, m), 7,51-7,43 (1H, m),<br>7,42-7,35 (1H, m), 7,32-7,01 (10H, m),<br>5,62-5,47 (1H, m), 5,36-5,19 (1H, m),<br>5,10-4,90 (3H, m), 4,70-4,48 (1H, m),<br>4,35-4,21 (1H, m), 3,95-3,76 (1H, m),<br>3,45-3,16 (5H, m), 3,15-3,03 (1H, m),<br>2,72-2,51 (3H, m), 2,10-2,00 (3H, m),<br>1,95-1,82 (2H, m), 1,76-1,55 (2H, m),<br>1,53-1,28 (6H, m).                                |
| 20<br><br>25          | 157<br>   | MS <i>m/z</i> 781,3 ( <i>M</i> + 1); <sup>1</sup> H ЯМР<br>(CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 7,86-7,77 (1H, m),<br>7,59-7,52 (1H, m), 7,51-7,43 (1H, m),<br>7,42-7,35 (1H, m), 7,32-7,01 (10H, m),<br>5,62-5,47 (1H, m), 5,36-5,19 (1H, m),<br>5,10-4,90 (3H, m), 4,70-4,48 (1H, m),<br>4,35-4,21 (1H, m), 3,95-3,76 (1H, m),<br>3,45-3,16 (5H, m), 3,15-3,03 (1H, m),<br>2,72-2,51 (3H, m), 2,10-2,00 (3H, m),<br>1,95-1,82 (2H, m), 1,76-1,55 (2H, m),<br>1,53-1,28 (4H, m).                                |
| 30<br><br>35          | 158<br> | MS <i>m/z</i> 767,4 ( <i>M</i> + 1) <sup>1</sup> H ЯМР<br>(CD <sub>3</sub> CN, 400 МГц) δ 7,17 (1H, d, <i>J</i> =<br>7,6 Гц), 6,92 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Гц), 6,83<br>(1H, t, <i>J</i> = 8,0 Гц), 6,74 (1H, t, <i>J</i> = 7,6<br>Гц), 6,69 (10H, m), 6,18-6,10 (1H, m),<br>4,96-4,85 (1H, m), 4,50-4,21 (3H, m),<br>3,86-3,69 (1H, m), 3,34-3,16 (1H, m),<br>2,85-2,49 (5H, m), 2,35-2,02 (8H, m),<br>1,67-1,51 (1H, m), 1,50-1,40 (1H, m),<br>1,39-1,13 (2H, m), 1,11-0,90 (2H, m),<br>0,88-0,68 (6H, m). |
| 40<br><br>45          | 159<br> | MS <i>m/z</i> 769,3 ( <i>M</i> + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

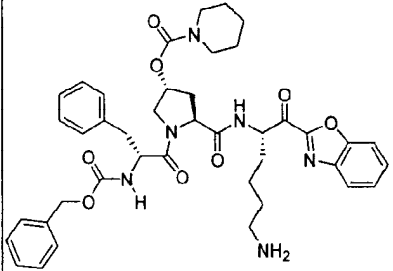
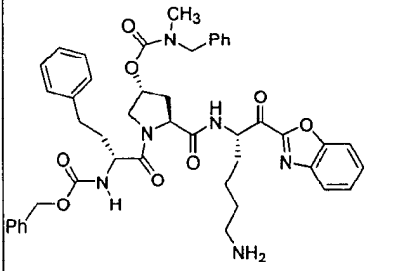
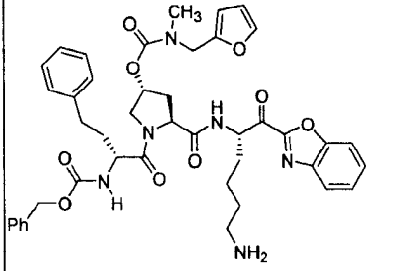
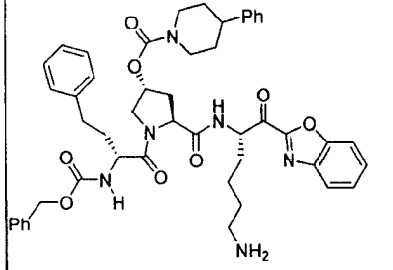
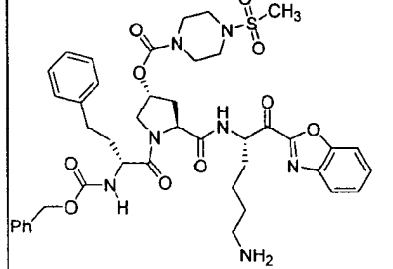
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> ) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 160 |    | MS <i>m/z</i> 759,4 (M + 1)                                                                               |
| 161 |    | MS <i>m/z</i> 759,4 (M + 1)                                                                               |
| 162 |   | MS <i>m/z</i> 677,4 (M + 1)                                                                               |
| 163 |  | MS <i>m/z</i> 734,4 (M + 1)                                                                               |
| 164 |  | MS <i>m/z</i> 743,3 (M + 1)                                                                               |

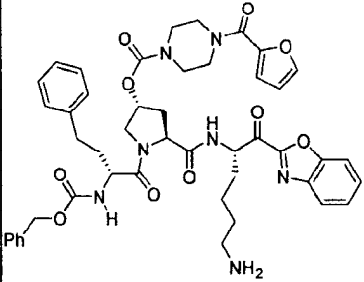
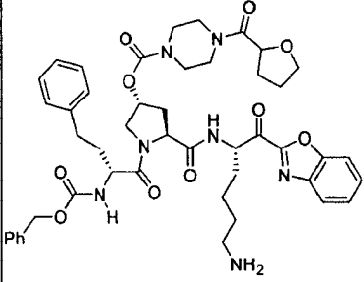
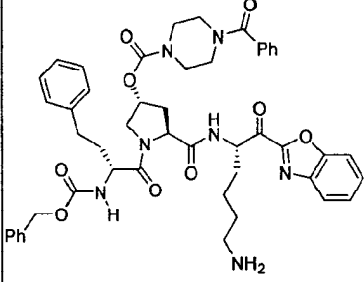
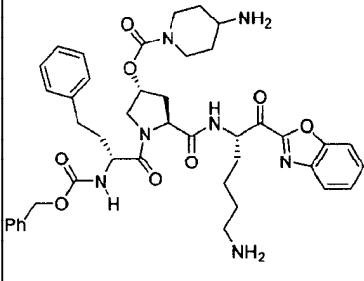
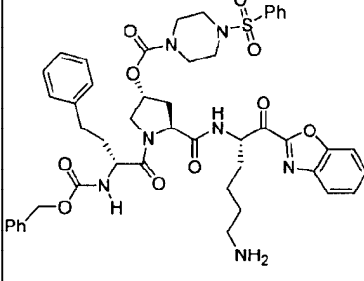
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> )                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 165 |    | MS <i>m/z</i> 845,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 166 |    | MS <i>m/z</i> 821,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 167 |   | MS <i>m/z</i> 821,3 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 168 |  | MS <i>m/z</i> 733,4 (M + 1). ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ 7,82(m, 1H); 7,67(m, 1H); 7,52(m, 1H); 7,42(m, 1H); 7,14(m, 5H); 6,87(m, 1H); 5,10(m, 1H); 4,54(m, 1H); 4,24(m, 1H); 3,66(m, 5H); 3,21(m, 4H); 2,43(m, 4H); 1,73(m, 5H); 1,58(m, 2H); 1,38(m, 7H); 0,73(m, 6H)                   |
| 169 |  | MS <i>m/z</i> 705,4 (M + 1). ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ 7,80(m, 1H); 7,66(m, 1H); 7,56(m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,38(m, 1H); 7,27(m, 4H); 7,02(m, 1H); 5,23 (m, 1H); 4,05(m, 5H); 3,84(m, 5H); 3,67 (m, 6H); 3,06(m, 4H); 2,71(m, 5H); 2,32 (m, 2H); 1,90(m, 2H); 1,43(m, 7H); 1,20(m, 3H). |

|          | Структура                                                                                  | Физические данные<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) и/или MS<br>( $m/z$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 170<br>   | MS $m/z$ 752,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 15<br>20 | 171<br>   | MS $m/z$ 675,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 25<br>30 | 172<br>  | MS $m/z$ 845,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 35<br>40 | 173<br> | MS $m/z$ 823,35 (M + 1). Анал.<br>( $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{ТФУК}$ ) ЯМР<br>( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) $\delta$ 8,27(m, 3H); 8,17(m, 1H);<br>7,60 (m, 3H); 7,34 (m, 4H); 7,04(m,<br>1H); 6,71(m, 1H); 5,76 (m, 1H); 5,20(m,<br>1H); 4,69(m, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,50(m,<br>1H); 4,04(m, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,07<br>(m, 3H); 2,28(m, 3H); 1,90 (m, 6H);<br>1,69(m, 2H); 1,60(m, 2H); 1,49(m, 7H);<br>1,34(m, 7H). |
| 45<br>50 | 174<br> | MS $m/z$ 827,40 (M + 1) ). Анал.<br>( $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{ClN}_6\text{O}_8\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{ТФУК}$ ) ЯМР<br>( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) $\delta$ 8,00(m, 1H); 7,92(m, 1H);<br>7,90(m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,45(m, 6H);<br>7,35(m, 4H); 5,81 (m, 1H); 5,03(m, 3H);<br>4,75(m, 1H); 4,59(m, 2H); 4,53(m, 1H);<br>4,33(m, 1H); 3,88(m, 1H); 3,04 (m, 4H);<br>2,62(m, 1H); 2,22(m, 1H); 1,87 (m, 2H);<br>1,68(m, 4H); 1,50(m, 6H); 1,26(m, 6H).             |

|          | Структура                                                                                  | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 175<br>   | MS <i>m/z</i> 759,4 (M + 1). Анал.<br>(C <sub>39</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S•2ТФУК) ЯМР<br>((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ 8,00 (m, 2H); 7,82(m,<br>1H); 7,68(m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,44(m,<br>5H); 7,29(m, 5H); 7,21 (m, 1H); 5,81(m,<br>1H); 5,17(m, 1H); 4,99(m, 3H); 4,69 (m,<br>1H); 4,15(m, 1H); 3,70(m, 1H); 3,49 (m,<br>2H); 3,21(m, 1H); 2,76(s, 3H); 2,74(m,<br>1H); 2,61(m, 1H); 2,33(m, 1H); 1,93(m,<br>2H); 1,53(m, 2H); 1,44(m, 4H). |
| 15<br>20 | 176<br>   | MS <i>m/z</i> 731,3 (M + 1) ЯМР ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)<br>δ 7,98 (m, 2H); 7,83(m, 1H); 7,77(m,<br>2H); 7,68 (m, 1H); 7,49(m, 2H); 7,40(m,<br>3H); 7,35(m, 2H); 5,72(m, 1H); 5,01(s,<br>2H); 4,52(m, 1H); 3,65(m, 3H); 3,49(m,<br>1H); 3,27(m, 1H); 3,03(m, 1H); 2,60(m,<br>1H); 2,47(s, 3H); 1,87(m, 1H); 1,68(m,<br>8H).                                                                                                                                             |
| 25<br>30 | 177<br>  | MS <i>m/z</i> 781,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 35<br>40 | 178<br> | MS <i>m/z</i> 755,3 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 45       | 179<br> | MS <i>m/z</i> 768,5 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

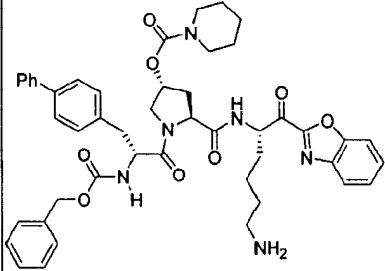
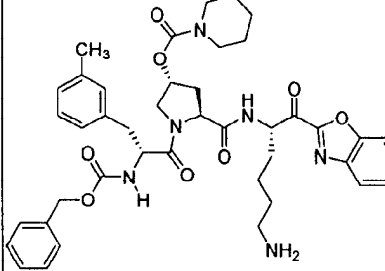
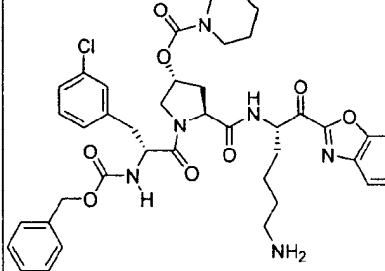
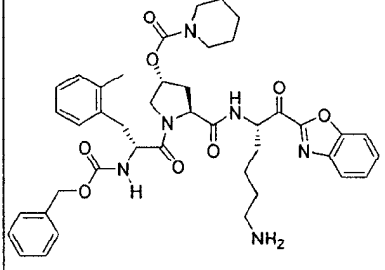
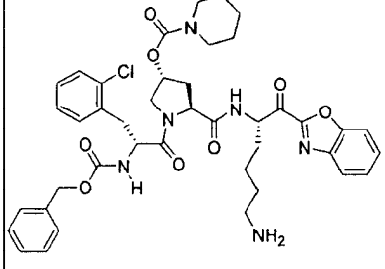
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) и/или MS<br>( $m/z$ )                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 180 |    | MS $m/z$ 768,3 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 7,96-7,57 (4H, m), 7,43-7,05 (10H, m), 5,27-4,83 (4H, m), 4,60-4,35 (1H, m), 4,35-4,15 (1H, m), 4,05-3,26 (6H, m), 3,18-2,95 (6H, m), 2,82-2,54 (2H, m), 2,40-2,00 (4H, m), 1,85-1,45 (6H, m).  |
| 181 |    | MS $m/z$ 769,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 182 |   | MS $m/z$ 753,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,04-7,52 (4H, m), 7,42-7,01 (10H, m), 5,17-4,93 (4H, m), 4,55-4,41 (1H, m), 4,33-4,13 (1H, m), 3,95-3,50 (2H, m), 3,33-2,97 (6H, m), 2,85-2,59 (2H, m), 2,41-1,94 (4H, m), 1,88-1,47 (10H, m). |
| 183 |  | MS $m/z$ 727,3 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 184 |  | MS $m/z$ 810,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                    |

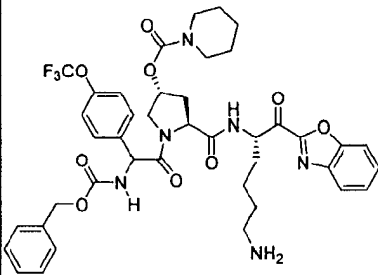
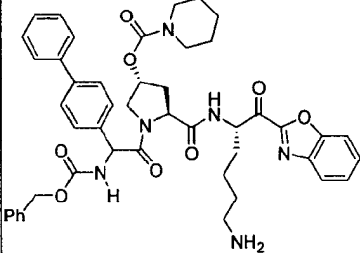
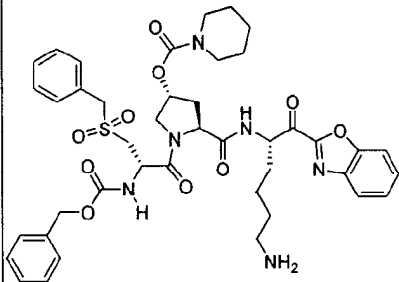
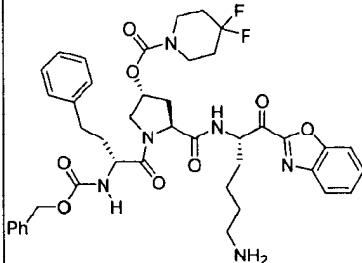
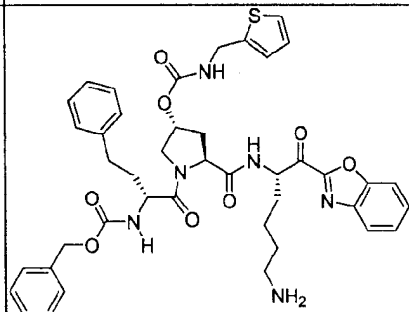
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) и/или MS<br>( $m/z$ ) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 185 |    | MS $m/z$ 753,3 ( $M + 1$ )                                                         |
| 186 |    | MS $m/z$ 803,4 ( $M + 1$ )                                                         |
| 187 |   | MS $m/z$ 793,3 ( $M + 1$ )                                                         |
| 188 |  | MS $m/z$ 843,4 ( $M + 1$ )                                                         |
| 189 |  | MS $m/z$ 846,2 ( $M + 1$ )                                                         |

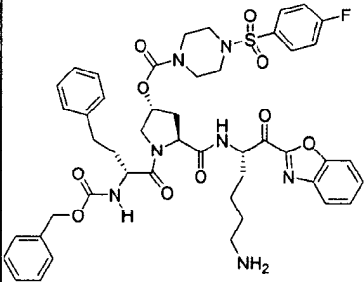
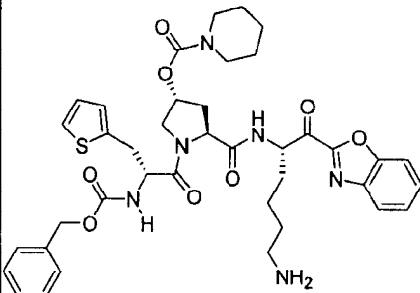
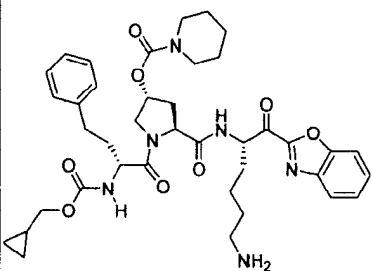
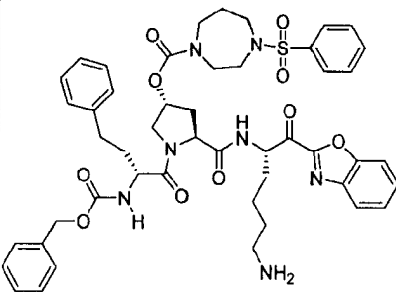
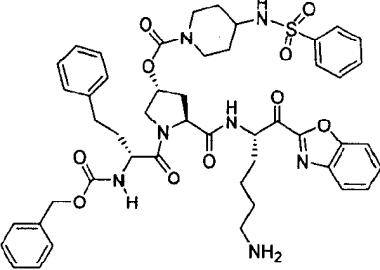
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> ) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 190 |    | MS <i>m/z</i> 862,4 (M + 1)                                                                               |
| 191 |    | MS <i>m/z</i> 866,5 (M + 1)                                                                               |
| 192 |   | MS <i>m/z</i> 872,5 (M + 1)                                                                               |
| 193 |  | MS <i>m/z</i> 782,6 (M + 1)                                                                               |
| 194 |  | MS <i>m/z</i> 908,4 (M + 1)                                                                               |

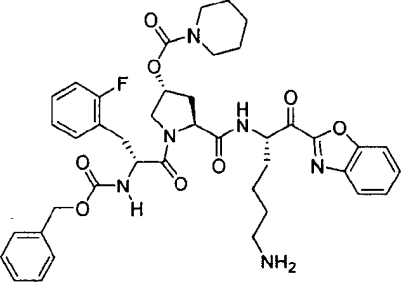
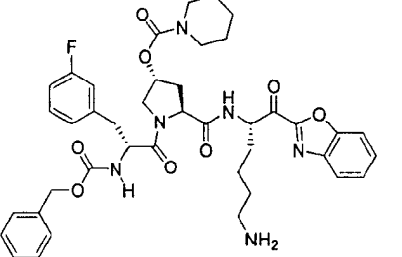
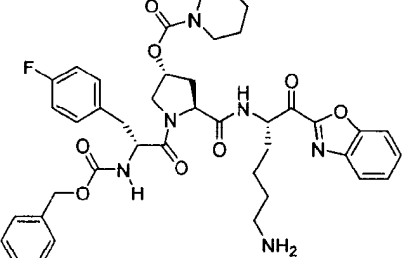
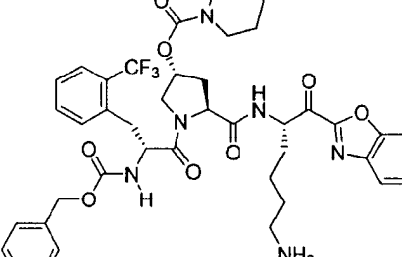
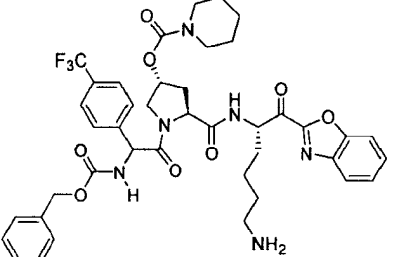


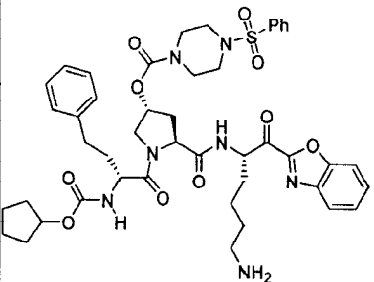
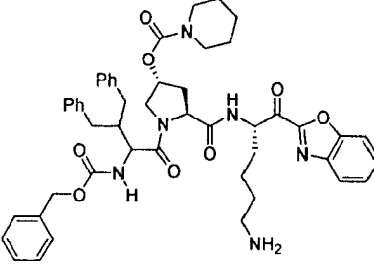
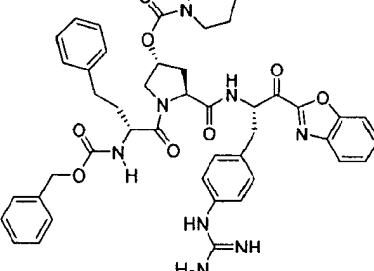
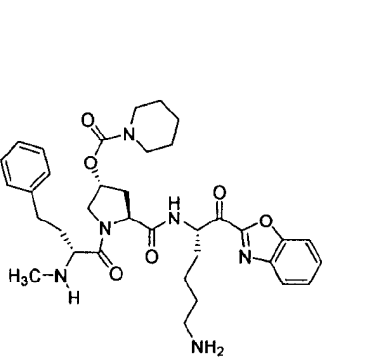
|     | Структура | Физические данные<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) и/или MS<br>( $m/z$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 195 |           | MS $m/z$ 796,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 196 |           | MS $m/z$ 796,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 197 |           | MS $m/z$ 810,4 ( $M + 1$ ), 405,7 ( $(M+1)/2$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 198 |           | MS $m/z$ 711,6 ( $M + 1$ ), Анал.<br>( $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_8\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{ТФУК}$ ), $^1\text{H}$<br>ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,69 (1H,<br>d, $J = 7,2$ Гц), 7,98 (1H, d, $J = 8$ Гц),<br>7,89 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,70-7,48 (2H,<br>m), 7,33-7,11 (5H, m), 5,35-5,24 (1H,<br>m), 5,15-5,02 (1H, m), 4,51-4,38 (1H,<br>m), 4,07-3,92 (1H, m), 3,87-3,57 (2H,<br>m), 3,32-3,12 (2H, m), 3,12-2,60 (5H,<br>m), 2,16-1,86 (2H, m), 1,86-1,67 (2H,<br>m), 1,67-1,18 (12H, m). |
| 199 |           | MS $m/z$ 867,3 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР<br>(ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,05-7,43 (4H,<br>m), 7,43-6,89 (14H, m), 5,15-4,93 (4H,<br>m), 4,53-4,00 (2H, m), 3,79-3,33 (2H,<br>m), 3,16 (3H, s), 2,83-2,50 (4H, m),<br>2,42-1,95 (2H, m), 1,90-1,46 (8H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|     | Структура                                                                           | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> )                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 200 |    | MS <i>m/z</i> 829,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 201 |    | MS <i>m/z</i> 757,4 (M + 1), <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 7,85-7,50 (4H, m), 7,37-6,85 (9H, m), 5,20-4,85 (4H, m), 4,50-4,20 (2H, m), 3,95-3,65 (2H, m), 3,30-3,20 (4H, m), 2,85-2,65 (4H, m), 2,25-2,20 (3H, s), 2,20-1,90 (2H, m), 1,60-1,27 (12H, m).                    |
| 202 |   | MS <i>m/z</i> 787,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 203 |  | MS <i>m/z</i> 767,4 (M + 1), <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,04-7,90 (2H, m), 7,80-7,56 (2H, m), 7,38-7,00 (9H, m), 5,12-4,82 (4H, m), 4,60-4,32 (2H, m), 3,97-3,60 (2H, m), 3,36-3,18 (4H, m), 2,97-2,83 (1H, m), 2,60-2,54 (1H, m), 2,30-1,75 (5H, m), 1,60-1,31 (12H, m). |
| 204 |  | MS <i>m/z</i> 787,4 (M + 1), <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,04-7,90 (2H, m), 7,80-7,54 (2H, m), 7,43-7,12 (9H, m), 5,37-5,20 (1H, m), 5,15-4,83 (3H, m), 4,65-4,45 (2H, m), 3,85-3,65 (2H, m), 3,40-3,20 (4H, m), 3,15-2,70 (4H, m), 2,30-1,94 (2H, m), 1,75-1,30 (12H, m). |

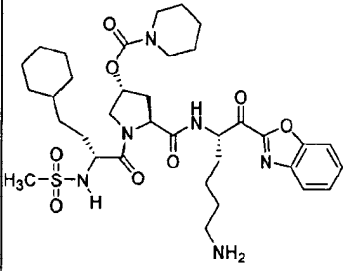
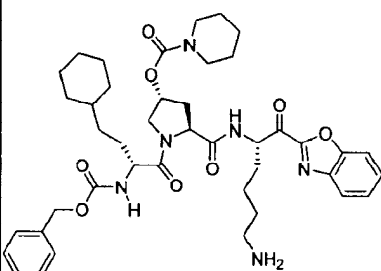
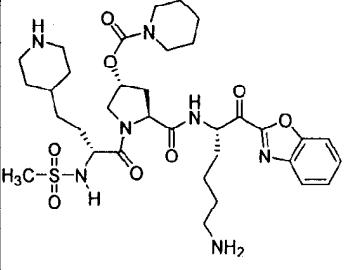
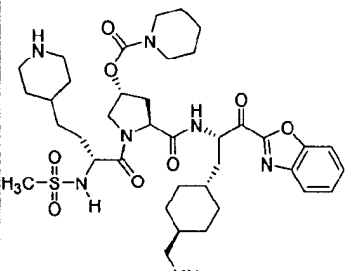
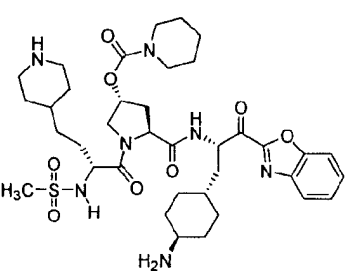
|                 | Структура                                                                           | Физические данные<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) и/или MS ( $m/z$ )                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10<br>205  |    | MS $m/z$ 823,3 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 7,70-7,54 (2H, m), 7,52-7,39 (2H, m), 7,39-7,23 (5H, m), 7,19-7,03 (2H, m), 7,02-6,89 (2H, m), 5,62-5,55 (1H, m), 5,20-4,93 (4H, m), 4,46-4,23 (1H, m), 3,90-3,68 (2H, m), 3,46-3,17 (4H, m), 2,87-2,67 (2H, m), 2,38-1,82 (2H, m), 1,67-1,34 (12H, m). |
| 15<br>20<br>206 |    | MS $m/z$ 815,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 7,77-7,58 (4H, m), 7,58-7,40 (4H, m), 7,40-7,24 (8H, m), 5,60-5,48 (1H, m), 5,28-5,13 (1H, m), 5,13-4,94 (3H, m), 4,50-4,30 (1H, m), 3,90-3,75 (2H, m), 3,44-3,20 (4H, m), 2,92-2,70 (2H, m), 2,36-1,90 (2H, m), 1,66-1,27 (12H, m).                    |
| 25<br>30<br>207 |   | MS $m/z$ 831,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 7,76-7,50 (4H, m), 7,42-7,25 (5H, m), 5,20-4,95 (4H, m), 4,87-4,72 (1H, m), 4,55-4,44 (1H, m), 3,85-3,45 (6H, m), 3,40-3,20 (4H, m), 2,85-2,70 (2H, m), 2,40-1,95 (2H, m), 1,65-1,30 (12H, m).                                                          |
| 35<br>40<br>208 |  | MS $m/z$ 803,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 45<br>209       |  | MS $m/z$ 795,3 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 7,87-7,63 (2H, m), 7,56-7,30 (2H, m), 7,22-6,84 (13H, m), 5,01-4,70 (4H, m), 4,30-4,18 (1H, m), 4,18-4,07 (2H, m), 4,07-3,82 (1H, m), 3,50-3,16 (2H, m), 2,67-2,51 (2H, m), 2,51-2,30 (2H, m), 2,16-1,70 (2H, m), 1,65-1,19 (8H, m).                    |

|     | Структура                                                                           | Физические данные<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) и/или MS<br>( $m/z$ )                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 210 |    | MS $m/z$ 926,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,04-7,06 (18H, m), 5,17-4,94 (4H, m), 4,50-4,33 (1H, m), 4,33-4,10 (1H, m), 3,91-3,54 (2H, m), 3,54-3,25 (8H, m), 2,97-2,50 (4H, m), 2,33-1,87 (2H, m), 1,84-1,40 (8H, m).                                        |
| 211 |    | MS $m/z$ 759,3 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 7,92-7,57 (4H, m), 7,35-7,20 (5H, m), 7,05-6,81 (3H, m), 5,20-4,90 (4H, m), 4,51-4,20 (2H, m), 3,90-3,43 (2H, m), 3,35-3,20 (4H, m), 3,20-2,95 (2H, m), 2,83-2,70 (2H, m), 2,33-2,00 (2H, m), 1,70-1,28 (12H, m).  |
| 212 |   | MS $m/z$ 731,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 213 |  | MS $m/z$ 922,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 7,79-7,53 (4H, m), 7,40-6,85 (15H, m), 5,20-4,90 (4H, m), 4,50-4,33 (1H, m), 4,33-4,15 (1H, m), 4,04-3,55 (2H, m), 3,50-3,08 (8H, m), 2,86-2,60 (4H, m), 2,38-1,96 (2H, m), 1,88-1,34 (10H, m).                    |
| 214 |  | MS $m/z$ 922,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,01-7,45 (9H, m), 7,41-7,04 (10H, m), 5,15-4,87 (4H, m), 4,52-4,32 (1H, m), 4,27-4,13 (1H, m), 3,80-3,51 (2H, m), 3,33-3,05 (5H, m), 2,94-2,57 (4H, m), 2,33-1,92 (2H, m), 1,85-1,64 (2H, m), 1,64-1,12 (10H, m). |

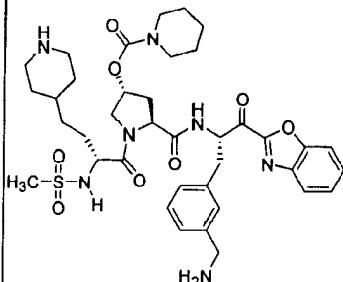
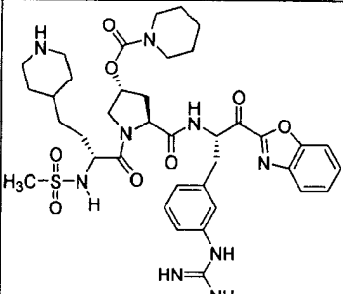
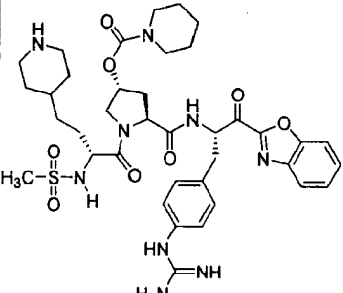
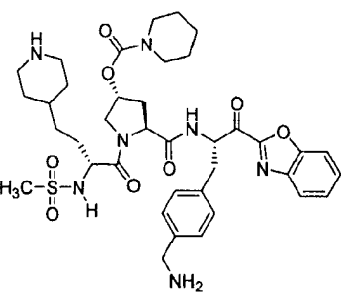
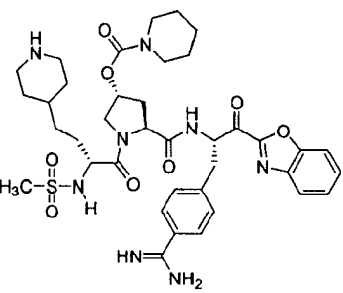
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) и/или MS ( $m/z$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 215 |    | MS $m/z$ 771,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,93 (1H, d, $J = 5,6$ Гц), 8,65 (1H, d, $J = 6,4$ Гц), 8,01 (1H, d, $J = 8$ Гц), 7,91 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,65 (1H, t, $J = 8$ Гц), 7,56 (1H, t, $J = 7,6$ Гц), 7,31-7,02 (9H, m), 5,37-5,25 (1H, m), 5,14-4,82 (3H, m), 4,60-4,43 (2H, m), 3,87-3,37 (2H, m), 3,35-3,14 (4H, m), 3,01-2,50 (4H, m), 2,24-1,91 (2H, m), 1,75-1,18 (12H, m). |
| 216 |    | MS $m/z$ 771,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,05-7,86 (2H, m), 7,75-7,50 (2H, m), 7,40-6,92 (9H, m), 5,40-5,22 (1H, m), 5,15-4,80 (3H, m), 4,55-4,30 (2H, m), 3,88-3,40 (2H, m), 3,35-3,28 (4H, m), 2,95-2,53 (4H, m), 2,30-1,90 (2H, m), 1,80-1,28 (12H, m).                                                                                                                               |
| 217 |   | MS $m/z$ 771,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,07-7,50 (4H, m), 7,38-6,86 (9H, m), 5,46-5,24 (1H, m), 5,12-4,82 (4H, m), 4,53-4,30 (2H, m), 4,23-3,93 (1H, m), 3,90-3,74 (2H, m), 3,51-3,36 (1H, m), 3,36-3,12 (4H, m), 2,90-2,62 (4H, m), 2,30-1,87 (2H, m), 1,72-1,40 (12H, m).                                                                                                            |
| 218 |  | MS $m/z$ 821,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,01-7,35 (4H, m), 7,35-6,85 (9H, m), 5,19-4,80 (4H, m), 4,62-4,36 (2H, m), 3,87-3,38 (2H, m), 3,38-3,19 (4H, m), 3,19-3,05 (1H, m), 3,05-2,87 (1H, m), 2,87-2,70 (2H, m), 2,30-1,93 (2H, m), 1,63-1,30 (12H, m).                                                                                                                               |
| 219 |  | MS $m/z$ 807,3 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,06-7,85 (2H, m), 7,82-7,47 (2H, m), 7,42-7,19 (5H, m), 5,60-5,46 (1H, m), 5,13-4,85 (3H, m), 4,51-4,31 (1H, m), 4,31-4,17 (1H, m), 3,87-3,40 (2H, m), 3,35-2,85 (4H, m), 2,85-2,64 (2H, m), 2,31-1,84 (2H, m), 1,60-1,07 (12H, m).                                                                                                            |

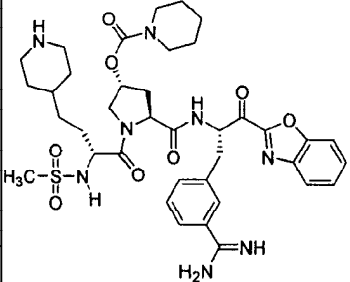
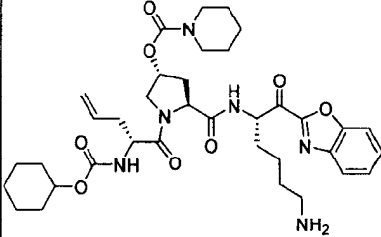
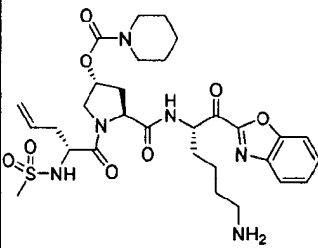
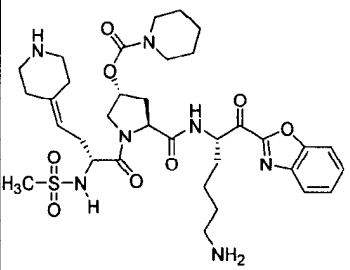
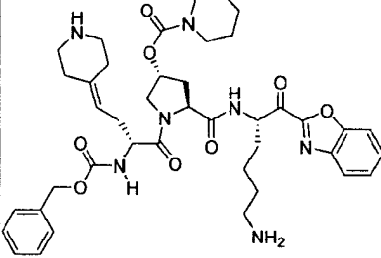
|     | Структура                                                                           | Физические данные<br>$^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) и/или MS ( $m/z$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 220 |    | MS $m/z$ 886,4 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,03-7,41 (6H, m), 7,37-7,04 (8H, m), 5,14-4,83 (3H, m), 4,48-4,33 (1H, m), 4,23-4,08 (1H, m), 4,02-3,56 (2H, m), 3,44-3,23 (8H, m), 2,96-2,51 (4H, m), 2,30-1,92 (2H, m), 1,85-1,35 (16H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 221 |    | MS $m/z$ 857,5 ( $M + 1$ ), $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 7,77-7,48 (4H, m), 7,48-7,02 (15H, m), 5,16-4,90 (4H, m), 4,54-4,20 (2H, m), 4,02-3,80 (2H, m), 3,90-4,2-3,07 (4H, m), 2,94-2,65 (3H, m), 2,50-2,33 (4H, m), 2,33-1,80 (2H, m), 1,60-1,18 (12H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 222 |   | MS $m/z$ 843,4 ( $M + 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 223 |  | MS $m/z$ 647,4 ( $M + 1$ ), Анал. (C <sub>35</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> •3ТФУК), $^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,53 (1H, d, $J = 6,8$ Гц), 8,00-7,94 (1H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 8,00-7,94 (1H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 7,70-7,62 8,00-7,94 (1H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 7,59-7,53 (1H, m), 7,33-7,23 (5H, m), 5,40-5,25 (2H, m), 4,75 (1H, t, $J = 4,75$ Гц), 4,42 (1H, dd, $J = 7,92$ Гц, 5,25 Гц), 4,00-3,80 (2H, m), 3,45-3,16 (4H, m), 2,90-2,70 (2H, m), 2,47-2,33 (1H, m), 2,33-2,14 (2H, m), 2,1-2,08(3H, m), 2,0-1,86 (1H, m), 1,86-1,67 (2H, m), 1,60-1,25 (12H, m). |

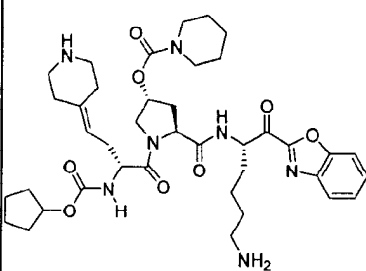
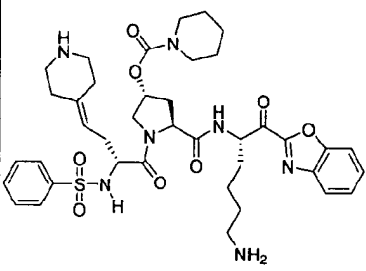
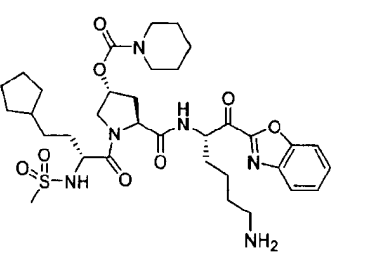
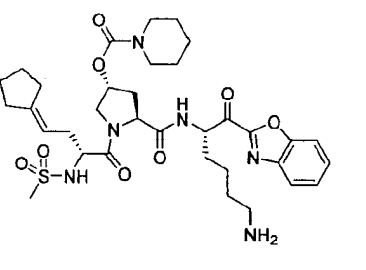
|     | Структура | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) и/или MS<br>(m/z)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 224 |           | MS m/z 691,4 (M + 1), Анал.<br>(C <sub>35</sub> H <sub>46</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S•4ТФУК)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 225 |           | MS m/z 759,5 (M + 1), Анал.<br>(C <sub>41</sub> H <sub>54</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> •2ТФУК), <sup>1</sup> H ЯМР<br>(ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,96 (1H, d, J =<br>4 Гц), 8,52 (1H, d, J = 5,6 Гц), 8,00<br>(1H, d), 7,91 (1H, d), 7,70-7,52 (2H, m),<br>7,40-7,05 (5H, m), 5,30-5,24 (1H, m),<br>5,12-5,00 (2H, m), 4,50-4,38 (2H, m),<br>4,27-4,13 (1H, m), 3,95-3,52 (2H, m),<br>3,40-3,06 (4H, m), 2,86-2,70 (2H, m),<br>2,70-2,53 (2H, m), 2,37-1,90 (4H, m),<br>1,84-1,11 (22H, m).                                       |
| 226 |           | MS m/z 683,3 (M + 1), Анал.<br>(C <sub>33</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S•2ТФУК), <sup>1</sup> H ЯМР<br>(Ацетон-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 7,98-7,86 (1H,<br>m), 7,75-7,66 (1H, m), 7,62-7,54 (1H,<br>m), 7,54-7,46 (1H, m), 7,40-7,27 (4H,<br>m), 5,51-5,40 (1H, m), 5,21-5,13 (1H,<br>m), 4,65-4,55 (1H, m), 3,89-3,41 (4H,<br>m), 3,37-3,20 (4H, m), 2,60-2,43 (2H,<br>m), 2,37 (3H, s), 2,30-2,06 (2H,<br>m), 1,96-1,32 (12H, m).                                                                                    |
| 227 |           | <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,98<br>(1H, d, J = 6 Гц), 8,52 (1H, d, J = 6 Гц),<br>8,00 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,91 (1H, d, J =<br>8,4 Гц), 7,76-7,54 (2H, m), 7,36-7,12<br>(5H, m), 5,33-5,23 (1H, m), 5,13-4,87<br>(3H, m), 4,44 (1H, t, J = 8 Гц), 4,18<br>(1H, dd, J = 7,2 Гц, 14 Гц), 3,94-3,45<br>(2H, m), 3,38-3,16 (4H, m), 2,88-2,70<br>(2H, m), 2,70-2,45 (2H, m), 2,35-2,04<br>(2H, m), 2,03-1,91 (2H, m), 1,85-1,24<br>(20H, m); Анал. (C <sub>40</sub> H <sub>52</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> •2ТФУК) |

|          | Структура                                                                                  | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 228<br>   | MS <i>m/z</i> 717,3 (M + 1). ЯМР<br>((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ 8,32(m, 1H); 7,97(m, 2H);<br>7,82(m, 2H); 7,67(m, 2H); 7,57(m, 2H);<br>6,31(m, 1H); 5,52(m, 1H); 5,28(m, 1H);<br>4,74(m, 1H); 4,13(m, 1H); 3,95(m, 1H);<br>3,92-3,80(m, 4H); 2,97(m, 1H); 2,88(m,<br>4H); 2,62-2,52(m, 4H); 2,44(m, 1H);<br>2,27-2,17(m, 1H); 1,99-1,81(m, 3H);<br>1,76-1,59(m, 5H); 1,56-1,39(m, 6H);<br>1,35-1,13(m, 6H); 0,96-0,87(m, 3H) |
| 15<br>20 | 229<br>   | MS <i>m/z</i> 773,4 (M + 1). ЯМР<br>((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ 8,01(m, 1H); 7,86(m, 2H);<br>7,70(m, 2H); 7,55(m, 2H); 7,47-7,43(m,<br>5H); 7,19(m, 1H); 6,55(m, 1H); 5,37(m,<br>1H); 5,16(m, 1H); 4,99(m, 3H); 4,56(m,<br>1H); 4,28(m, 1H); 3,88(m, 1H); 3,74-<br>3,62(m, 4H); 2,48-2,39(m, 4H); 2,25-<br>2,11(m, 3H); 1,83-1,68(m, 3H); 1,65-<br>1,48(m, 8H); 1,45-1,33(m, 4H); 1,28-<br>0,99(m, 7H); 0,84-0,73(m, 2H).    |
| 25<br>30 | 230<br> | MS <i>m/z</i> 718,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 35<br>40 | 231<br> | MS <i>m/z</i> 772,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 45<br>50 | 232<br> | MS <i>m/z</i> 758,4 (M + 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



|     | Структура                                                                           | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) и/или MS<br>(m/z) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 233 |    | MS m/z 766,4 (M + 1)                                                                     |
| 234 |    | MS m/z 794,4 (M + 1)                                                                     |
| 235 |   | MS m/z 794,4 (M + 1)                                                                     |
| 236 |  | MS m/z 766,4 (M + 1)                                                                     |
| 237 |  | MS m/z 779,4 (M + 1)                                                                     |

|     | Структура                                                                           | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> ) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 238 |    | MS <i>m/z</i> 779,4 (M + 1)                                                                               |
| 239 |    | MS <i>m/z</i> 695,4 (M + 1)                                                                               |
| 240 |   | MS <i>m/z</i> 647,4 (M + 1)                                                                               |
| 241 |  | MS <i>m/z</i> 716,4 (M + 1)                                                                               |
| 242 |  | MS <i>m/z</i> 772,4 (M + 1)                                                                               |

|     | Структура                                                                           | Физические данные<br><sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и/или MS<br>( <i>m/z</i> ) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 243 |    | MS <i>m/z</i> 750,4 (M + 1)                                                                               |
| 244 |    | MS <i>m/z</i> 778,4 (M + 1)                                                                               |
| 245 |   | MS <i>m/z</i> 703,3 (M + 1)                                                                               |
| 246 |  | MS <i>m/z</i> 701,4 (M + 1)                                                                               |

### Примеры 247

Примеры 247-257 представляют соединения по изобретению формулы (1), содержащие 3-алкил- или 3-арилзамещенные пролины, которые могут быть получены повторением методик, описанных выше в примерах, используя подходящие исходные материалы, известные специалисту в данной области техники.

|     | Структура | Данные MS            |
|-----|-----------|----------------------|
| 247 |           | MS m/z 605,3 (M + 1) |
| 248 |           | MS m/z 667,4 (M + 1) |
| 249 |           | MS m/z 534,3 (M + 1) |
| 250 |           | MS m/z 596,4 (M + 1) |
| 251 |           | MS m/z 746,3 (M + 1) |
| 252 |           | MS m/z 698,3 (M + 1) |

|     | Структура | Данные MS            |
|-----|-----------|----------------------|
| 253 |           | MS m/z 654,4 (M + 1) |
| 254 |           | MS m/z 716,4 (M + 1) |
| 255 |           | MS m/z 744,4 (M + 1) |
| 256 |           | MS m/z 682,4 (M + 1) |
| 257 |           | MS m/z 708,4 (M + 1) |

#### Анализы

Приспособленность ингибитора протеазы, активирующей каналы, такого как ингибитор простаина, для лечения заболевания, опосредованного ингибированием протеазы, активирующей каналы, может быть протестирована определением ингибирующего действия ингибитора протеазы, активирующей

каналы, на: (1) нативной, выделенной, очищенной или рекомбинантной протеазе, активирующей каналы, используя подходящий формат биологических испытаний, используя способ, описанный в статье Shipway и др.; Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004; 324(2), сс. 953-63); и/или (2) функции ионного канала/ионного транспорта в подходящих выделенных клетках или собранном эпителии, используя способы, описанные в статьях Bridges и др.; Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2001; 281(1), сс. L16-23; и Donaldson и др.; J. Biol. Chem., 2002; 277(10), сс. 8338-45.

#### Биохимические анализы

Рекомбинантный простазин и матриптазу человека и простазин морской свинки получали в соответствии со способами, описанными в статье Shipway и др., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004; 324(2), сс. 953-63. Рекомбинантные ферменты инкубировали в электролитном буфере, содержащем тестируемые соединения или носитель, в подходящей многолучночной планшете для анализа, такой как 96- или 384-луночная планшета. Через определенное время после смешения фермента с соединением или носителем, в аналитическую смесь добавляли подходящий флуоресцентный пептидный субстрат. Когда субстрат расщеплялся активным ферментом, флуоресценция (измеренная с помощью подходящего флуоресцентного планшетного счетчика) повышалась, и может быть количественно определена скорость обращения субстрата (т.е. активность фермента), и таким образом, ингибирующее действие любого тестируемого соединения. Эффективность тестируемых соединений выражали как концентрацию, которая вызывает 50% уменьшение активности фермента ( $K_i$ ).

Обычно, соединения по изобретению могут иметь значения  $K_i$  от 0,1 нМ до 5 мкМ. В некоторых примерах, соединения по изобретению могут иметь значения  $K_i$  от 0,1 нМ до 500 нМ; от 0,1 нМ до 50 нМ; от 0,1 нМ до 5 нМ; или от 0,1 нМ до 0,5 нМ. В конкретных примерах, соединения по изобретению могут иметь значения  $K_i$  от 0,1 нМ до 0,5 нМ; от 0,5 нМ до 5 нМ; от 5 нМ до 50 нМ; от 50 нМ до 500 нМ; или от 500 нМ до 5 мкМ. В других примерах, соединения могут иметь значения  $K_i$  менее 0,1 нМ или более 5 мкМ.

Эпителиальный ионный транспорт

Бронхиальные эпителиальные клетки человека культивировали в соответствии со способами, описанными в статье Danahay и др., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2002; 282(2), сс. L226-36. При нужной дифференциации (день 14-21 после установления верхней воздушной поверхности), эпителиальные клетки обрабатывали либо носителем, апротинином (200 мкг/мл), либо тестируемым соединением в течение 90 минут. Эпителий затем помещали внутрь, используя камеры, как описано в статье Danahay и др., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2002; 282(2), сс. L226-36, поддерживая концентрацию носителя, апротинина, или тестируемого соединения на внешней стороне эпителия. Затем измеряли ток короткого замыкания (ISC) по фиксированию напряжения эпителия до нуля милливольт. Амилорид-чувствительный ISC затем измеряли добавлением амилорида (10 мкМ) на внешнюю поверхность эпителия. Активность тестируемого соединения выражали как концентрацию, вызывающую 50% ингибирование общего апротинин-чувствительного компонента амилорид-чувствительного ISC.

Обычно, соединения по изобретению могут иметь значения  $IC_{50}$  от 1 нМ до 10 мкМ. В некоторых примерах, соединения по изобретению могут иметь значения  $IC_{50}$  от 1 нМ до 1 мкМ; или более конкретно от 1 нМ до 100 нМ. В других примерах, соединения по изобретению могут иметь значения  $IC_{50}$  от 100 нМ до 1 мкМ, или от 1 мкМ до 10 мкМ. В других примерах, соединения могут иметь значения  $IC_{50}$  менее 1 нМ или более 10 мкМ.

Трахеальная разница потенциалов (in vivo)

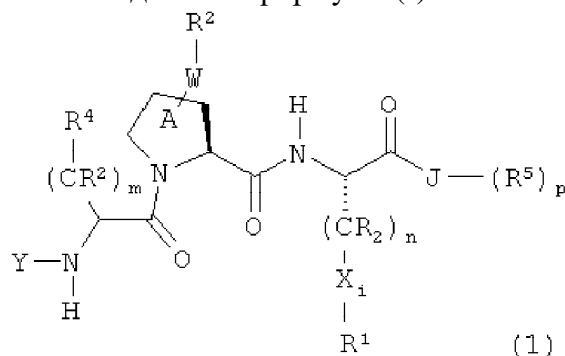
Морских свинок анестезировали, используя ингаляционную анестезию короткого действия, такую как галотан и  $N_2O$ . В короткое действие анестезии пероральную иглу вставляли в трахею ротоглоточным способом. При помещении в трахею, небольшой объем (50-200 мкл) носителя или тестируемого соединения, в подходящем водном разбавителе, вводили в легочные пути. Животные затем восстанавливались и не контролировались. Альтернативно, тестируемые соединения могут вводиться животным, используя аэрозоль или дозировку сухого порошка. В определенное время после введения дозы, животных хирургически анестезировали, используя подходящую анестезию,

такую как кетамин и ксилазин. Трахею затем открывали, и пластиковый  
агаровый мостиковый электрод страивали в трахеальный просвет. Ссылочной  
электрон также встраивали в слои мышц шеи животного. Затем измеряли  
трахеальную разницу потенциалов, используя подходящий вольтметр высокого  
сопротивления, как описано в статье Takahashi и др., Toxicol Appl Pharmacol.,  
1995; 131(1), сс. 31-6. Активность тестируемого соединения выражали как дозу,  
вызывающую 50% снижение чувствительного компонента трахеальной разницы  
потенциалов.

Следует понимать, что описанные здесь примеры и варианты  
осуществления являются только иллюстрирующими, и что различные  
модификации или изменения в его смысле ясны специалисту в данной области  
техники и включены в сущность и содержание настоящей заявки и объем  
прилагаемой формулы изобретения. Все приведенные здесь публикации,  
патенты и заявки на патенты указаны здесь полностью в качестве ссылки.

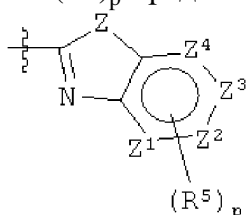
#### Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



и его фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры, где

$J-(R^5)_p$  представляет собой



$Z$  представляет собой  $O$  или  $S$ ;

$Z^1, Z^2, Z^3$  или  $Z^4$  независимо представляют собой  $CH$  или  $C$ , когда присоединены  
к  $R^5$ ;

$p$  обозначает 0-1, а

$R^5$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$ алкил;

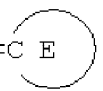
$R^1$  представляет собой  $-(CR_2)_1-NR_2$ ,  $-(CR_2)_1-NRC(=NR)-NR_2$ ,  $-(CR_2)_1-C(=NR)-NR_2$   
или пиперидинил;

$W-R^2$  представляет собой заместитель в любом положении кольца  $A$ ;



W представляет собой  $-O(CR_2)_k-$ ,  $-S(O)(CR_2)_k-$ ,  $-SO_2(CR_2)_k-$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $R^8$ ,  $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$  или

$—CR=C$   E, где кольцо E представляет собой 5-7-членное насыщенное

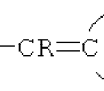
моноциклическое карбоциклическое или 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее атом N;

или  $W-R^2$  вместе образуют  $C_{1-6}$ алкил, 5-7-членный арил или  $-OC(O)NR^6R^7$ ;

Y представляет собой  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-(CO)-NR-R^3$ ,  $-(CO)-O-R^3$  или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $-(CR_2)_1-C_{3-7}$  циклоалкил или  $-(CR_2)_1-R^8$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, который может быть замещен группой, выбранной из  $-OH$ ,  $-NH_2$  или  $-SO_2Ph$ ; или  $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$ ,  $-CR[(CR_2)_1-R^8]_2$ ,  $-O-$

$(CR_2)_1-Ph$ ,  $-NH_2$ ,  $—CR=C$   E, где кольцо E представляет собой 5-7-членное

насыщенное моноциклическое карбоциклическое или 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее атом N; или  $C_{5-7}$  арил, который возможно замещен галогеном,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-O-CH_2-Ph$ ,  $-OMe$ ,  $-Ph$ ;

5-7-членное насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее атом N;

5-7-членный гетероарил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из N и S;

или  $R^4$  вместе с Y образуют необязательно замещенное группой  $-O-CH_2-Ph$  или  $=O$  5-12-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее один или несколько атомов N в качестве гетероатомов;

$R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$ алкил или  $-(CR_2)_1-R^8$ ; или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с N могут образовывать 5-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое может содержать атом O или N, необязательно замещенное галогеном,  $=O$ ,  $-NH_2$ ,  $-SO_2Ph$  (где Ph может быть замещен галогеном),  $-(CO)CH_3$ ,  $-Ph$ ,  $-COPh$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHSO_2Ph$ ,  $-(CO)$ фуранилом,  $-(CO)$ гидрофуранилом;

X представляет собой  $C_{5-7}$ арил, который возможно замещен галогеном,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ; 5-7-членное насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо или 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее атом N;

$R^8$  представляет собой  $C_{5-7}$ арил, который возможно замещен галогеном,  $-CF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ;  $-SO_2CH_3$  и  $-COOH$ ; 5-7-членный гетероарил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O или S, который возможно замещен галогеном; 5-7-членное насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее атом N, или

дигидоинденил;

$R^{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый R представляет собой H;

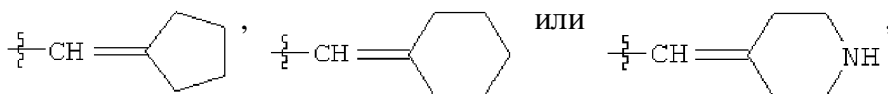
i обозначает 0-1;

k, l и m независимо обозначают 0-6; n обозначает 1-6.

2. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет собой  $-(CH_2)_1-NH_2$ ,  $-(CH_2)_1-NHC(=NH)-NH_2$  или  $-(CH_2)_1-C(=NH)-NH_2NH_2$ , где каждый 1 обозначает 0-1; или  $R^1$  представляет собой пиперидинил.

3. Соединение по п.1, где W представляет собой  $-O(CR_2)_k-$ ,  $-S(O)(CR_2)_k-$  или  $-SO_2(CR_2)_k-$ ; и k обозначает 1.

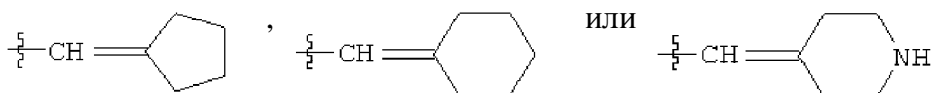
4. Соединение по п.1, где R<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> и OMe; тиенил, необязательно замещенный галогеном; фурил, необязательно замещенный галогеном; или C<sub>5-7</sub>циклоалкил, метиленициклогексил,



или  $W-R^2$  вместе образуют  $-OC(O)NR^6R^7$ , где  $R^6$  и  $R^7$  вместе с N образуют пиперидинил, необязательно замещенный группами галоген,  $=O$ ,  $-NH_2$ ,  $-Ph$ ,  $-NHCH_3$  или  $-NHSO_2Ph$ .

5. Соединение по п.1, где Y представляет собой  $\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-(\text{CO})-\text{NH}-\text{R}^3$  или  $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$ ; а  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CR}_2)_1$ -циклопропил или  $-(\text{CR}_2)_1-\text{R}^8$ , где  $\text{R}^8$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном или  $\text{CH}_3$ .

6. Соединение по п.1, где R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, -NH<sub>2</sub> или фенил, необязательно замещенный галогеном, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph, -OMe или Ph; или фенокси, бензилокси, пиперидинил, C<sub>5-7</sub> циклоалкил, имидазолил, тиенил,



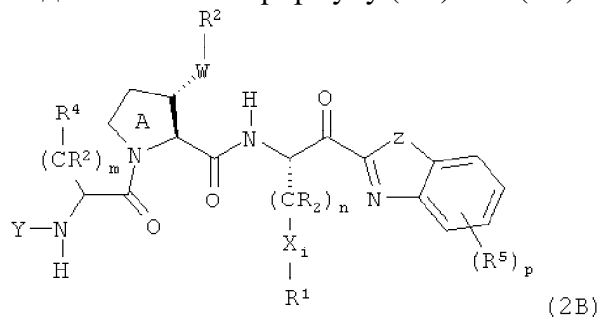
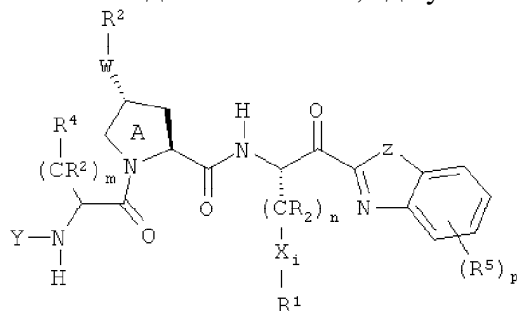
образуют тетрагидроизохинолинил или пирролидинил, необязательно замещенный -OCH<sub>2</sub>Ph.

7. Соединение по п.1, где R<sup>8</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -CO<sub>2</sub>H; тиенил, необязательно замещенный галогеном; фурил, необязательно замещенный галогеном, или C<sub>5-7</sub>циклоалкил, пиперидинил.

8. Соединение по п.1, где  $i$  обозначает 1; и  $X$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном,  $-CH_3$  или  $-OCH_3$ , или циклогексил или пиперидинил.

9. Соединение по п.1, где J представляет собой бензотиазолил или бензоксазолил.

10. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (2А) или (2В):



где  $Z$  представляет собой  $O$  или  $S$ ;

$R^1$  представляет собой  $NH_2$ ,  $-NHC(=NH)-NH_2$  или  $-C(=NH)-NH_2$ ;

W представляет собой  $-\text{O}(\text{CH}_2)_k-$  или  $-\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_k-$ ;

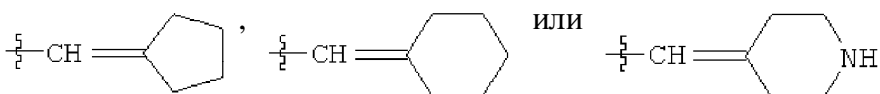
$R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном,  $-CF_3$ ,  $-CH_3$  или  $-OMe$ ; или  $W-R^2$  вместе образуют  $C_{1-6}$ алкил или фенил;

Y представляет собой  $\text{SO}_2\text{R}^3$  или  $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$ ;

$\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_1$ -циклопропил или  $-(\text{CH}_2)_1-\text{R}^8$ , где

$\text{R}^8$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном или  $-\text{CH}_3$ ;

$\text{R}^4$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{OMe}$  или  $-\text{Ph}$ ; пиперидинил,  $\text{C}_{5-7}$ циклоалкил, имидазолил, тиенил,



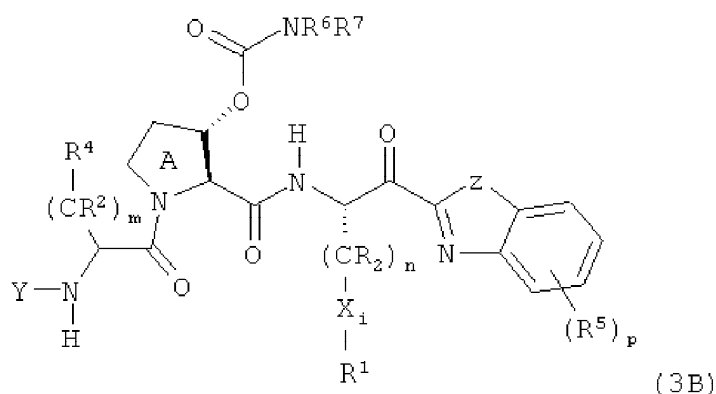
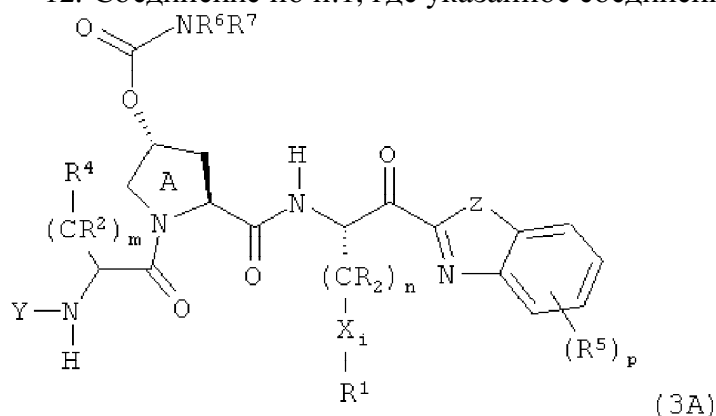
i и p обозначают 0;

k обозначает 1;

l обозначает 0-1 и m и n независимо обозначают 1-4.

11. Соединение по п.10, где  $\text{R}^4$  представляет собой пиперидинил.

12. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (3A) или (3B):



где  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо представляют собой H,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $-(\text{CR}_2)_1-\text{R}^8$ ; или  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  вместе с атомом N образуют пирролидинил, пиперидинил, морфолино, пиперазинил или диазепанил, каждый из которых необязательно замещен  $=\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{Ph}$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ фуранил,  $-\text{C}(\text{O})$ гидрофуранил,  $-\text{SO}_2\text{Ph}$ , (где Ph может быть замещен галогеном),  $-\text{NHCH}_3$ , галогеном или  $-\text{NHSO}_2\text{Ph}$ ;

$\text{R}^8$  представляет собой фенил, необязательно замещенный  $-\text{SO}_2\text{Me}$ , или фуранил, тетрагидрофуранил, пиперидинил или тиенил; и i и p обозначают 0.

13. Фармацевтическая композиция для ингибирования простагина и/или трипсина, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

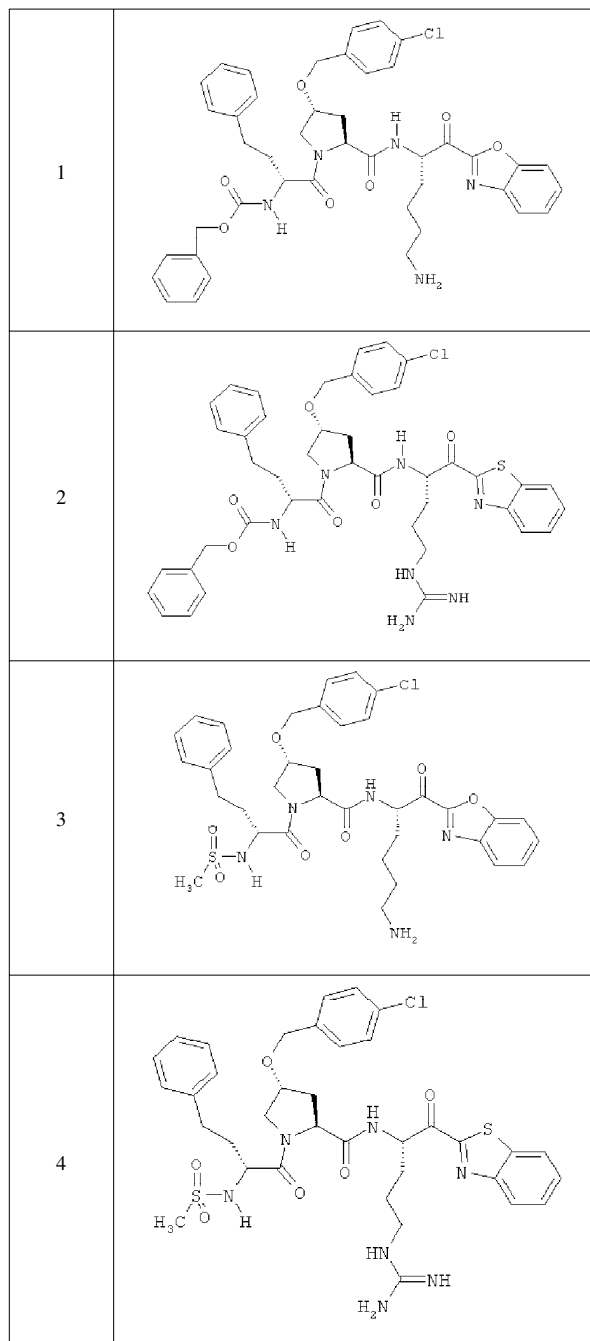
14. Способ ингибирования простагина и/или трипсина, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его

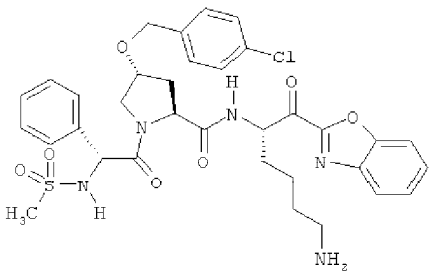
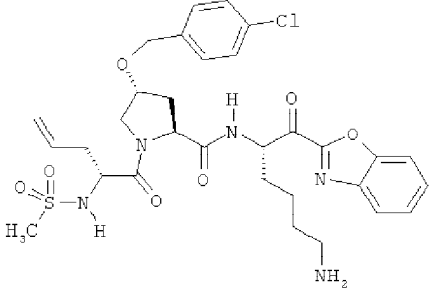
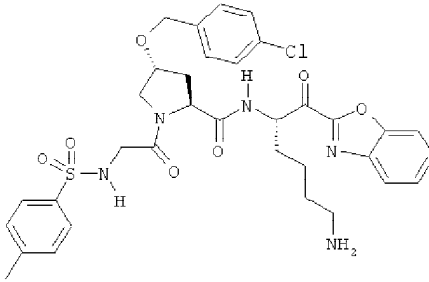
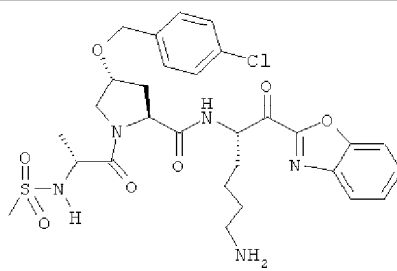
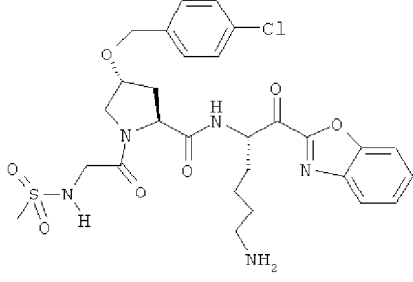
фармацевтически приемлемых солей или содержащих их фармацевтических композиций.

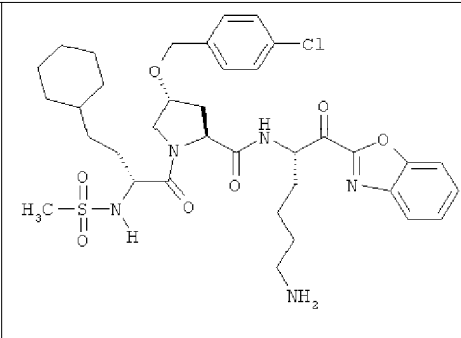
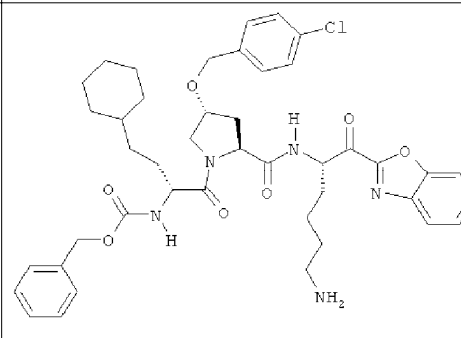
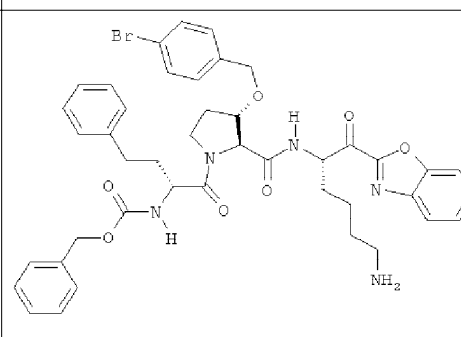
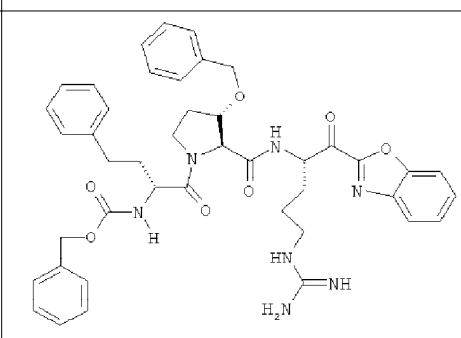
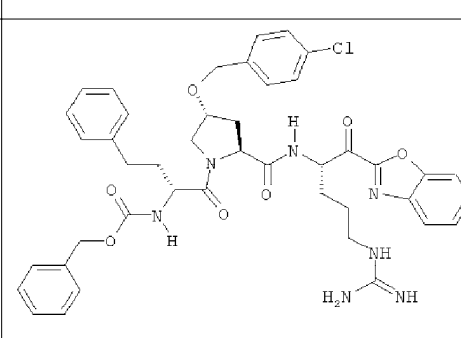
15. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемых солей или содержащих их фармацевтических композиций для ингибирования простазина и/или трипсина.

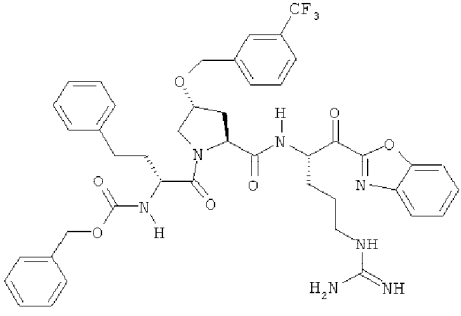
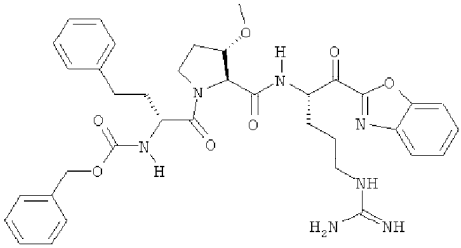
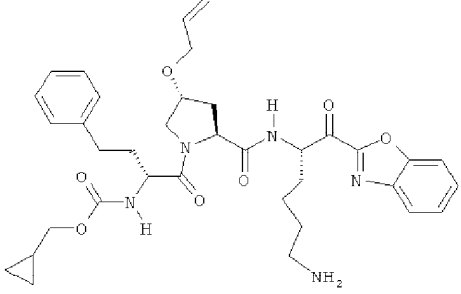
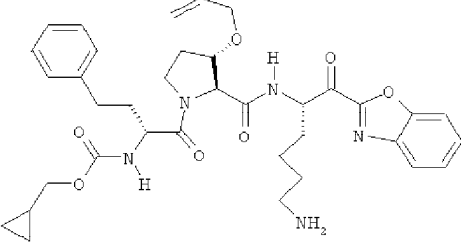
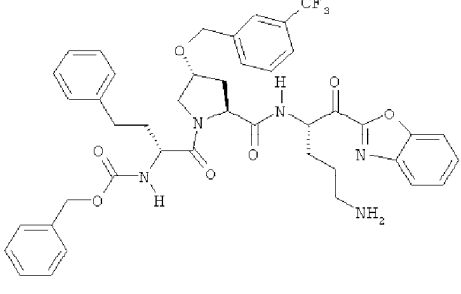
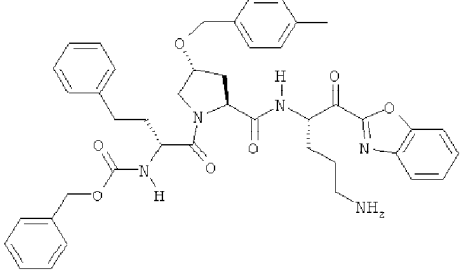
16. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемых солей или содержащих их фармацевтических композиций для изготовления лекарственного средства для ингибирования простазина и/или трипсина.

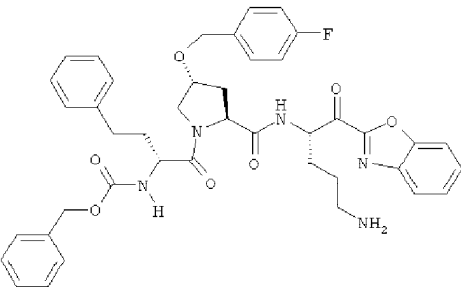
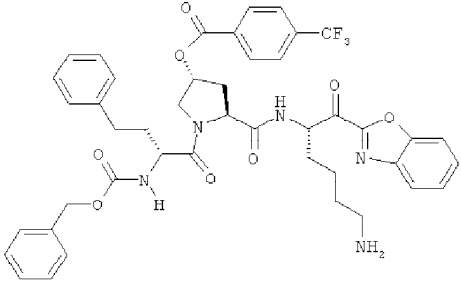
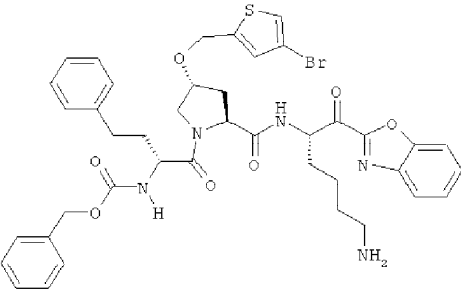
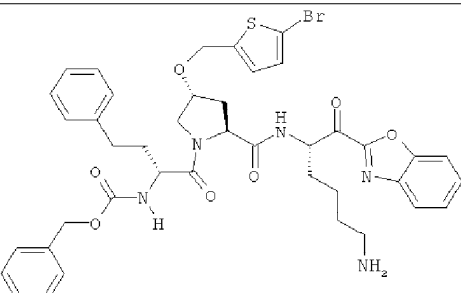
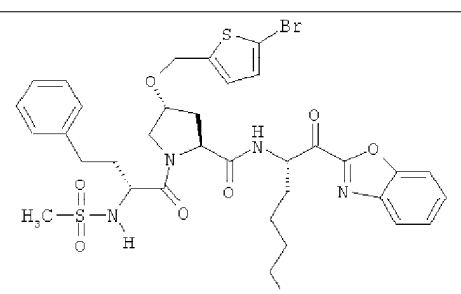
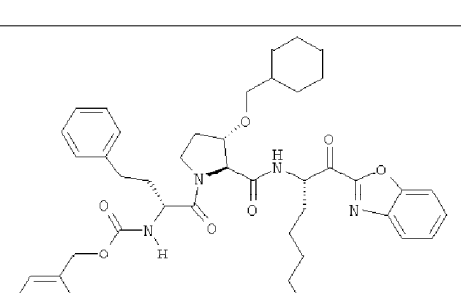
17. Соединение по любому из пп.1-12, выбранное из следующих соединений



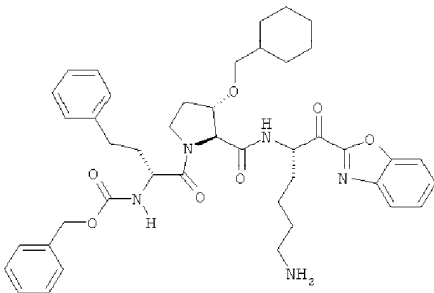
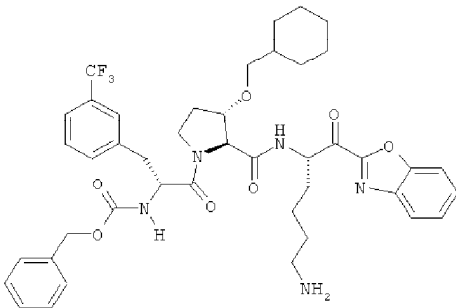
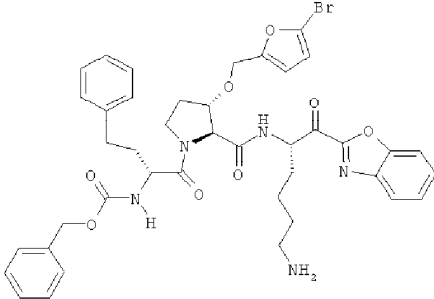
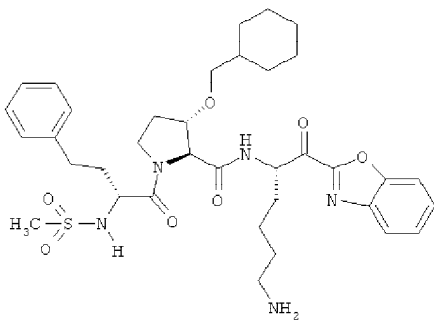
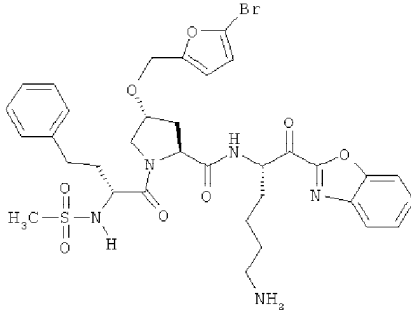
|   |                                                                                      |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |    |
| 6 |    |
| 7 |   |
| 8 |  |
| 9 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |    |
| 11 |    |
| 12 |   |
| 13 |  |
| 14 |  |

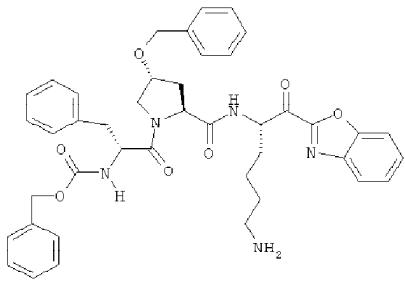
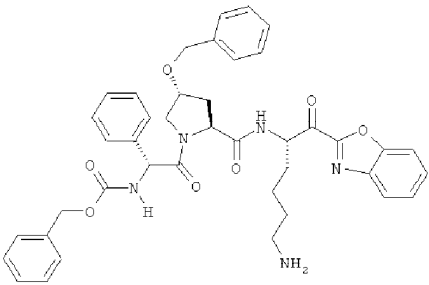
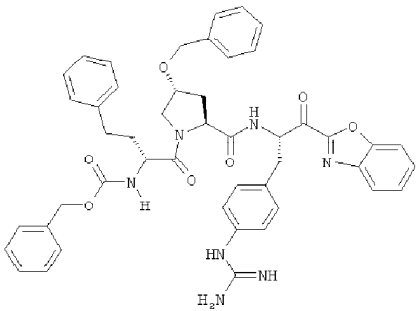
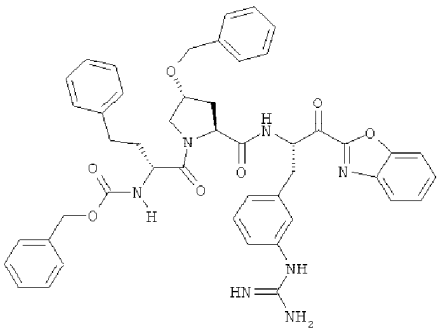
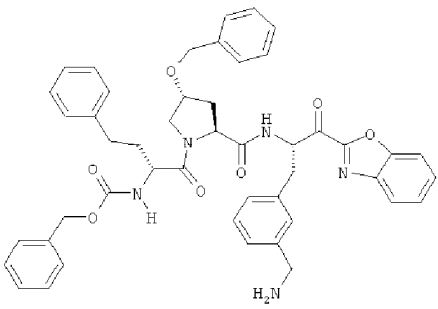
|    |    |                                                                                      |
|----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 15 |    |
| 10 | 16 |    |
| 20 | 17 |   |
| 25 | 18 |  |
| 30 | 19 |  |
| 35 | 20 |  |

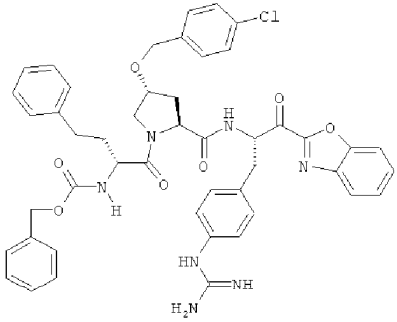
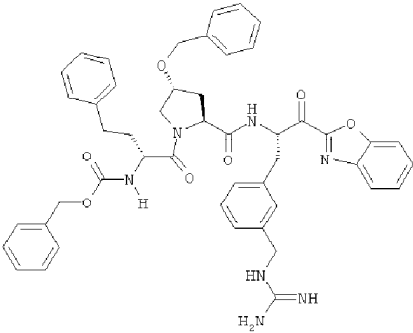
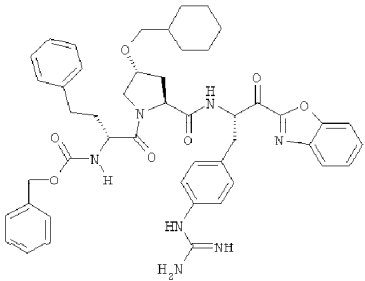
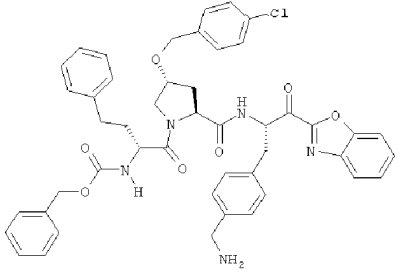
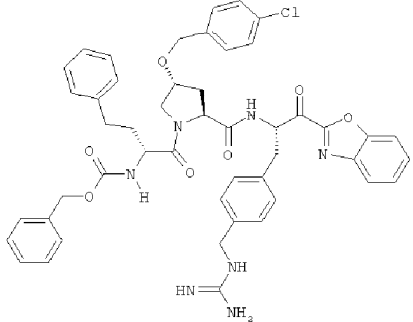
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 |    |
| 22 |    |
| 23 |   |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |

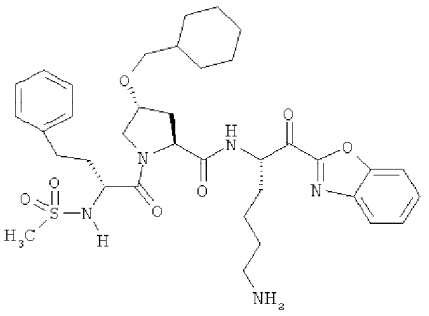
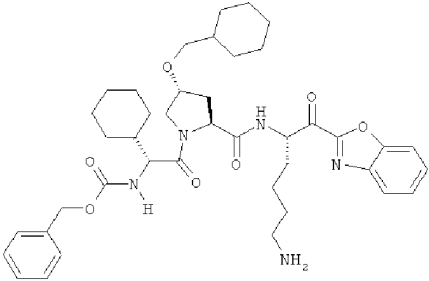
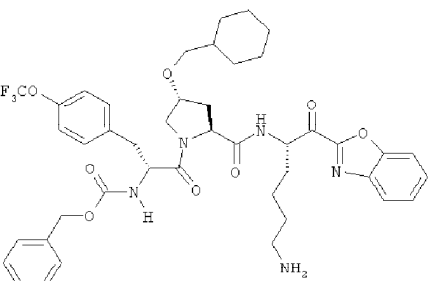
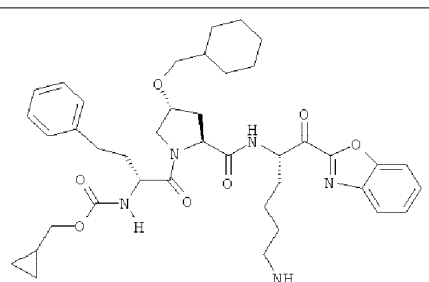
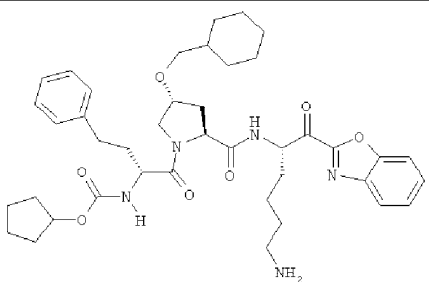
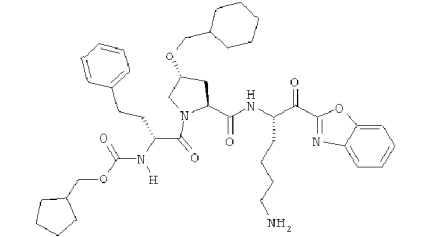


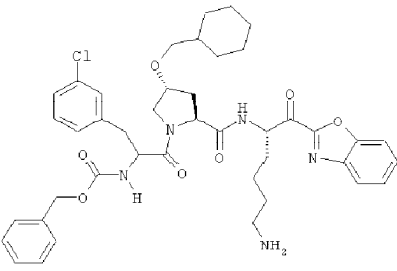
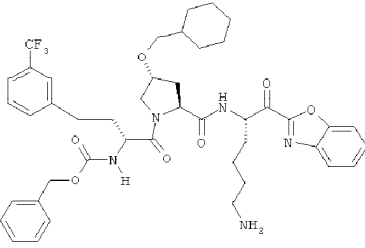
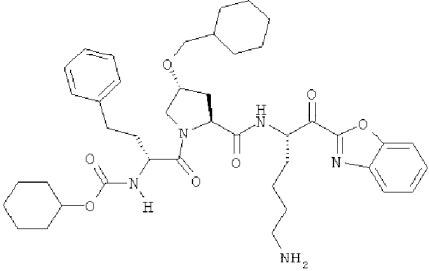
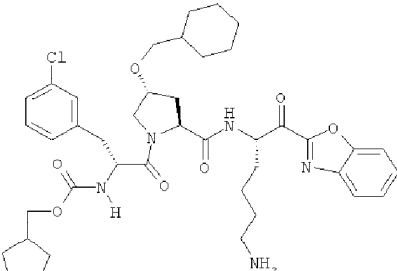
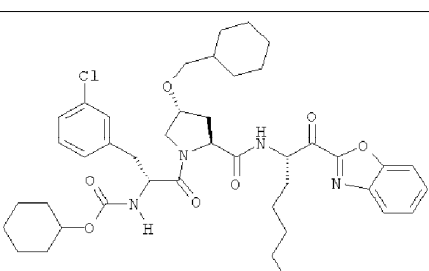
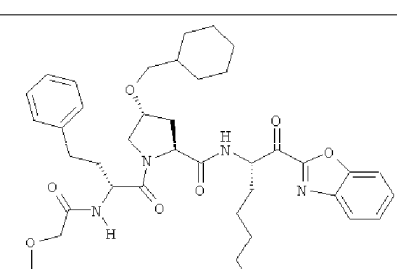
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 |    |
| 28 |    |
| 29 |   |
| 30 |  |
| 31 |  |

|    |  |
|----|--|
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |
| 36 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 |    |
| 38 |    |
| 39 |   |
| 40 |  |
| 41 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 42 |    |
| 43 |    |
| 44 |   |
| 45 |  |
| 46 |  |

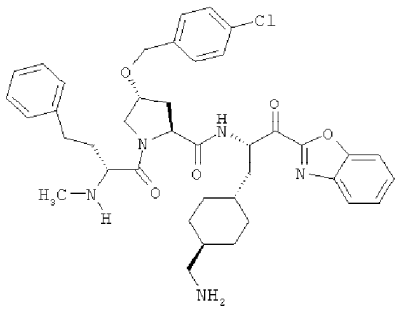
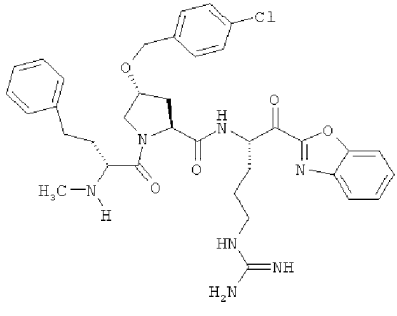
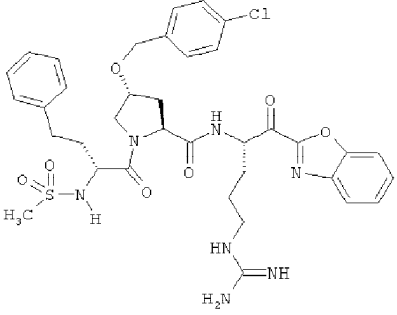
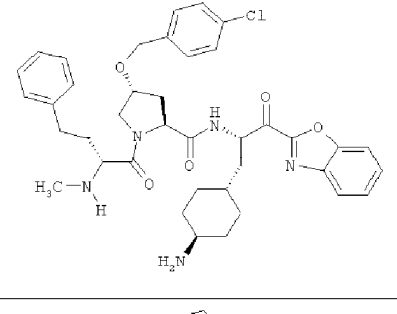
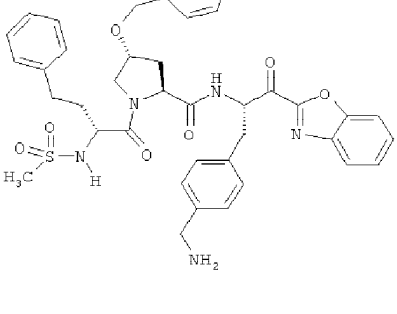
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 47 |    |
| 48 |    |
| 49 |   |
| 50 |  |
| 51 |  |
| 52 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 |    |
| 54 |    |
| 55 |    |
| 56 |   |
| 57 |  |
| 58 |  |

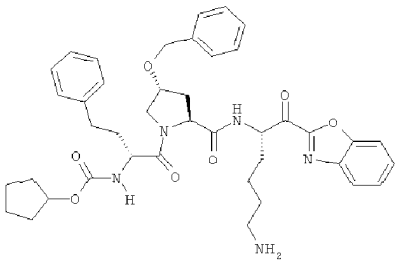
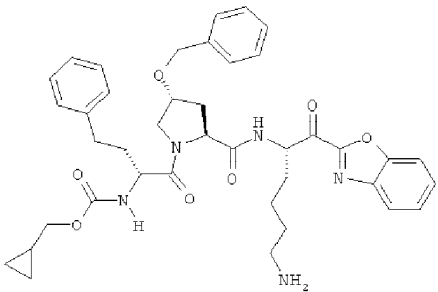
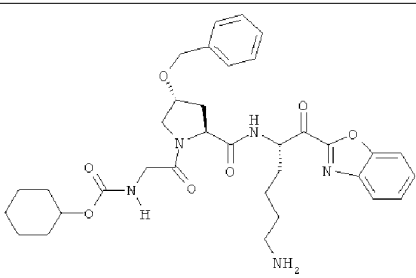
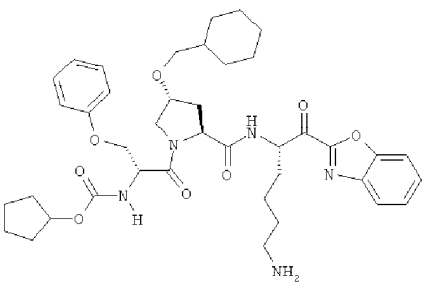
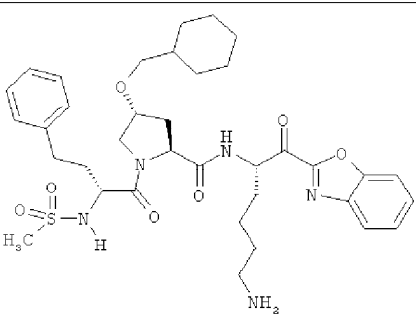
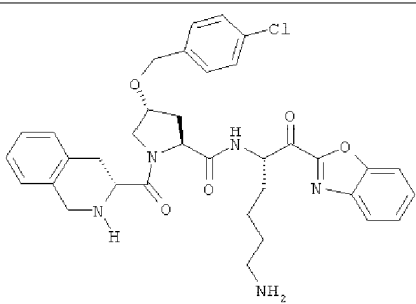


|    |  |
|----|--|
| 65 |  |
| 66 |  |
| 67 |  |
| 68 |  |
| 69 |  |

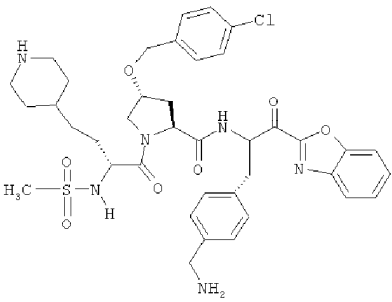
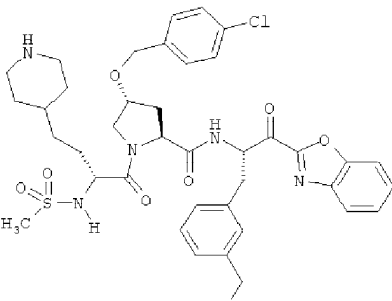
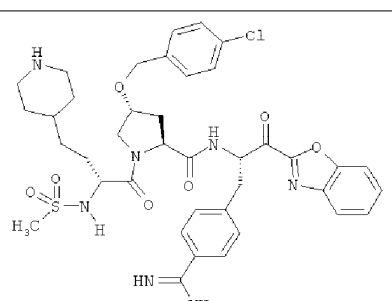
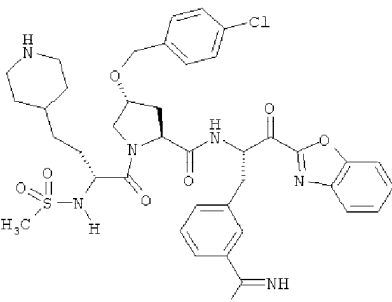
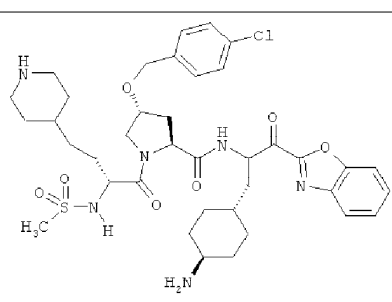


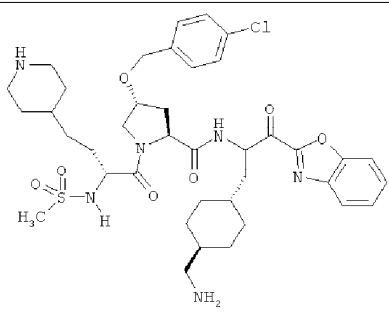
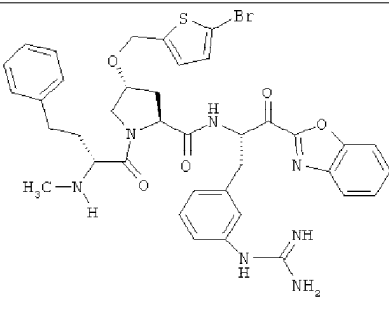
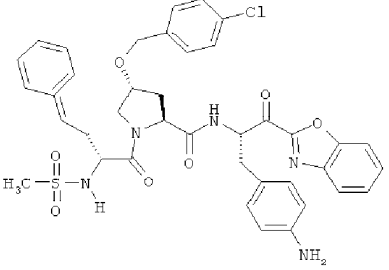
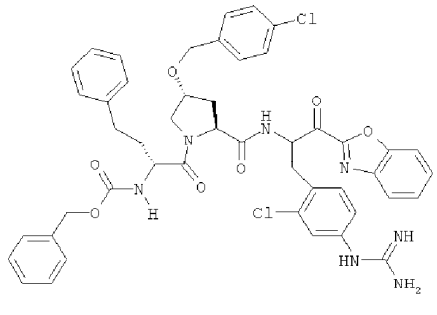
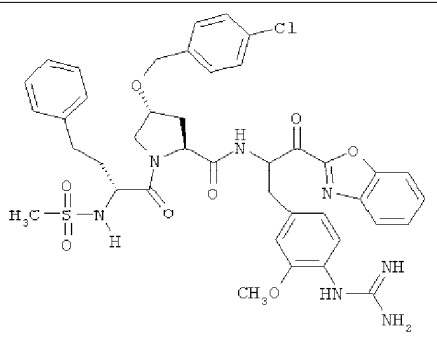
|    |    |                                                                                      |
|----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 70 |    |
| 10 | 71 |    |
| 15 | 72 |   |
| 20 | 73 |  |
| 25 | 74 |  |

|    |  |
|----|--|
| 75 |  |
| 76 |  |
| 77 |  |
| 78 |  |
| 79 |  |

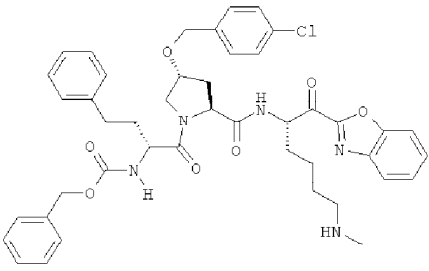
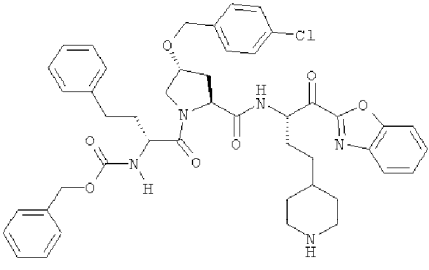
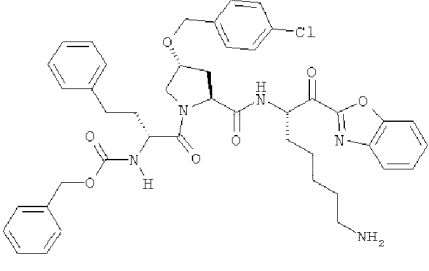
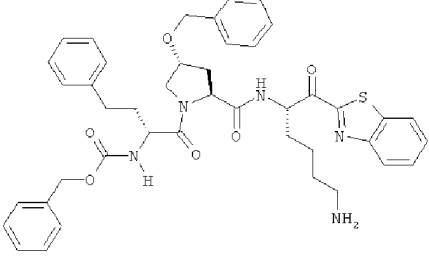
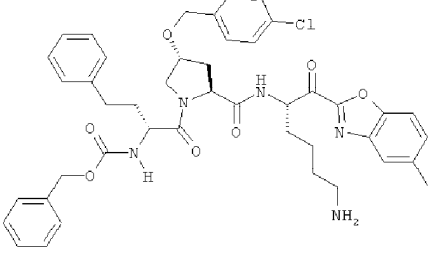
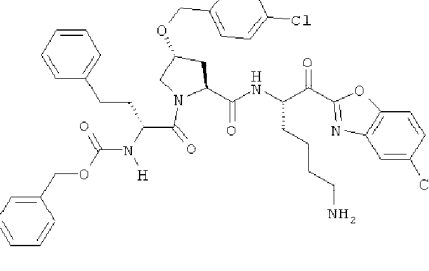
|    |    |                                                                                      |
|----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 80 |    |
| 10 | 81 |    |
| 15 | 82 |    |
| 20 | 83 |  |
| 25 | 84 |  |
| 30 | 85 |  |

|    |  |
|----|--|
| 86 |  |
| 87 |  |
| 88 |  |
| 89 |  |
| 90 |  |

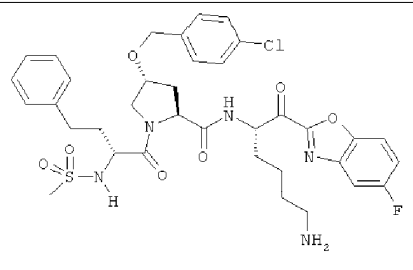
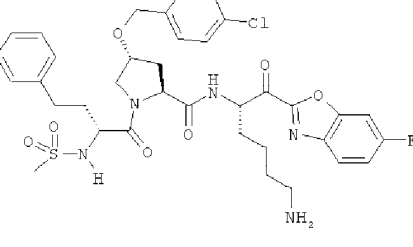
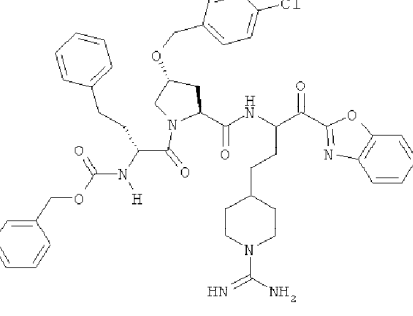
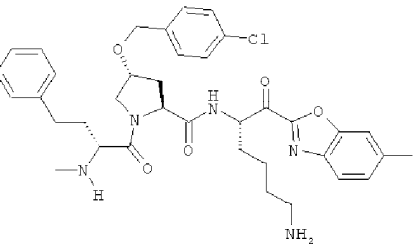
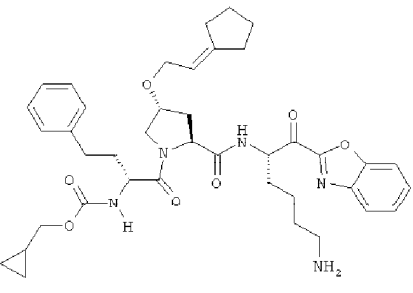
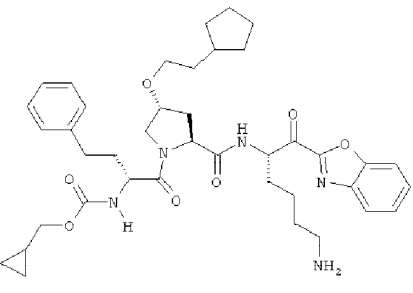
|    |    |                                                                                      |
|----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 91 |    |
| 10 | 92 |    |
| 15 | 93 |   |
| 20 | 94 |  |
| 25 | 95 |  |

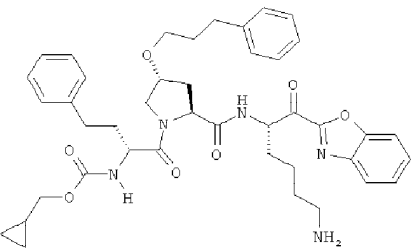
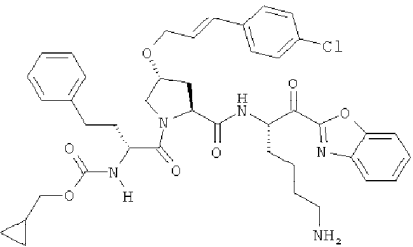
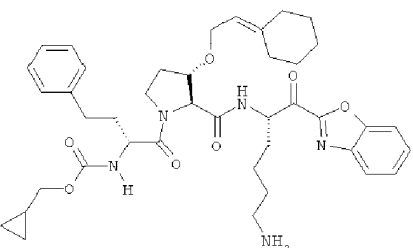
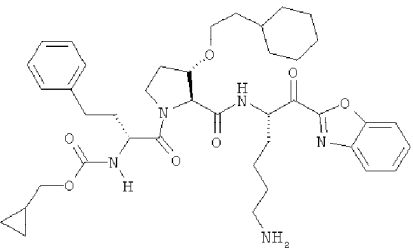
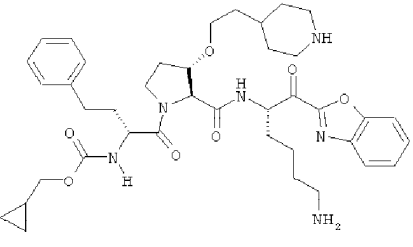
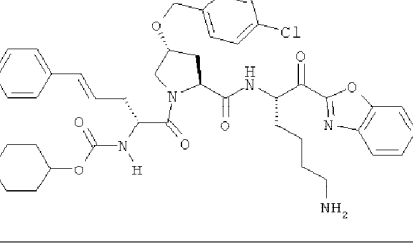
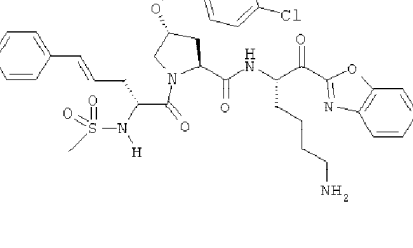
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 96  |    |
| 97  |    |
| 98  |   |
| 99  |  |
| 100 |  |

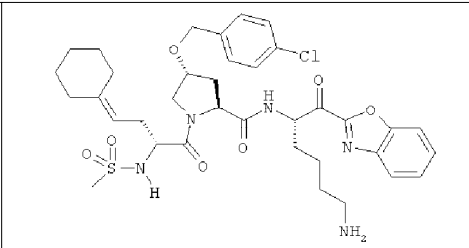
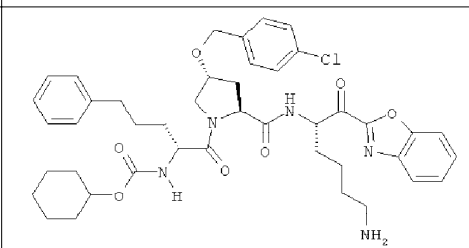
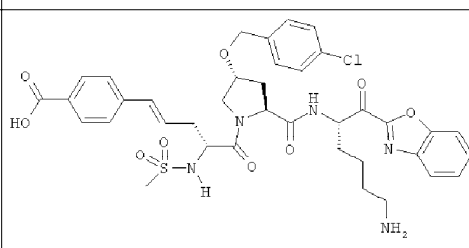
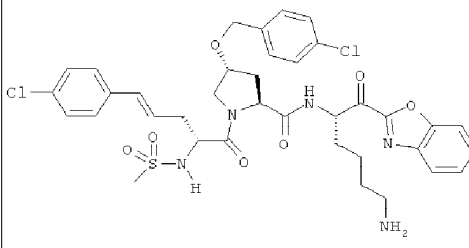
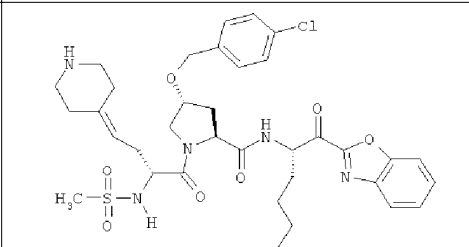
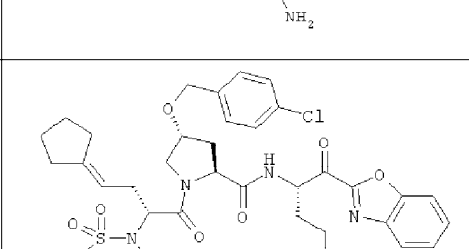
|     |  |
|-----|--|
| 101 |  |
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |
| 105 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 106 |    |
| 107 |    |
| 108 |    |
| 109 |  |
| 110 |  |
| 111 |  |



|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 112 |    |
| 113 |    |
| 114 |    |
| 115 |   |
| 116 |  |
| 117 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 118 |    |
| 119 |    |
| 120 |    |
| 121 |   |
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 125 |    |
| 126 |    |
| 127 |    |
| 128 |   |
| 129 |  |
| 130 |  |



O=C(NC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)N2C[C@H](Cc3ccccc3)C[C@H]2C(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)N[C@@H](Cc5ccccc5)C(=O)N[C@@H](Cc6ccccc6)C(=O)N[C@@H](Cc7ccccc7)C(=O)N[C@@H](Cc8ccccc8)C(=O)N[C@@H](Cc9ccccc9)C(=O)N[C@@H](Cc10ccccc10)C(=O)N[C@@H](Cc11ccccc11)C(=O)N[C@@H](Cc12ccccc12)C(=O)N[C@@H](Cc13ccccc13)C(=O)N[C@@H](Cc14ccccc14)C(=O)N[C@@H](Cc15ccccc15)C(=O)N[C@@H](Cc16ccccc16)C(=O)N[C@@H](Cc17ccccc17)C(=O)N[C@@H](Cc18ccccc18)C(=O)N[C@@H](Cc19ccccc19)C(=O)N[C@@H](Cc20ccccc20)C(=O)N[C@@H](Cc21ccccc21)C(=O)N[C@@H](Cc22ccccc22)C(=O)N[C@@H](Cc23ccccc23)C(=O)N[C@@H](Cc24ccccc24)C(=O)N[C@@H](Cc25ccccc25)C(=O)N[C@@H](Cc26ccccc26)C(=O)N[C@@H](Cc27ccccc27)C(=O)N[C@@H](Cc28ccccc28)C(=O)N[C@@H](Cc29ccccc29)C(=O)N[C@@H](Cc30ccccc30)C(=O)N[C@@H](Cc31ccccc31)C(=O)N[C@@H](Cc32ccccc32)C(=O)N[C@@H](Cc33ccccc33)C(=O)N[C@@H](Cc34ccccc34)C(=O)N[C@@H](Cc35ccccc35)C(=O)N[C@@H](Cc36ccccc36)C(=O)N[C@@H](Cc37ccccc37)C(=O)N[C@@H](Cc38ccccc38)C(=O)N[C@@H](Cc39ccccc39)C(=O)N[C@@H](Cc40ccccc40)C(=O)N[C@@H](Cc41ccccc41)C(=O)N[C@@H](Cc42ccccc42)C(=O)N[C@@H](Cc43ccccc43)C(=O)N[C@@H](Cc44ccccc44)C(=O)N[C@@H](Cc45ccccc45)C(=O)N[C@@H](Cc46ccccc46)C(=O)N[C@@H](Cc47ccccc47)C(=O)N[C@@H](Cc48ccccc48)C(=O)N[C@@H](Cc49ccccc49)C(=O)N[C@@H](Cc50ccccc50)C(=O)N[C@@H](Cc51ccccc51)C(=O)N[C@@H](Cc52ccccc52)C(=O)N[C@@H](Cc53ccccc53)C(=O)N[C@@H](Cc54ccccc54)C(=O)N[C@@H](Cc55ccccc55)C(=O)N[C@@H](Cc56ccccc56)C(=O)N[C@@H](Cc57ccccc57)C(=O)N[C@@H](Cc58ccccc58)C(=O)N[C@@H](Cc59ccccc59)C(=O)N[C@@H](Cc60ccccc60)C(=O)N[C@@H](Cc61ccccc61)C(=O)N[C@@H](Cc62ccccc62)C(=O)N[C@@H](Cc63ccccc63)C(=O)N[C@@H](Cc64ccccc64)C(=O)N[C@@H](Cc65ccccc65)C(=O)N[C@@H](Cc66ccccc66)C(=O)N[C@@H](Cc67ccccc67)C(=O)N[C@@H](Cc68ccccc68)C(=O)N[C@@H](Cc69ccccc69)C(=O)N[C@@H](Cc70ccccc70)C(=O)N[C@@H](Cc71ccccc71)C(=O)N[C@@H](Cc72ccccc72)C(=O)N[C@@H](Cc73ccccc73)C(=O)N[C@@H](Cc74ccccc74)C(=O)N[C@@H](Cc75ccccc75)C(=O)N[C@@H](Cc76ccccc76)C(=O)N[C@@H](Cc77ccccc77)C(=O)N[C@@H](Cc78ccccc78)C(=O)N[C@@H](Cc79ccccc79)C(=O)N[C@@H](Cc80ccccc80)C(=O)N[C@@H](Cc81ccccc81)C(=O)N[C@@H](Cc82ccccc82)C(=O)N[C@@H](Cc83ccccc83)C(=O)N[C@@H](Cc84ccccc84)C(=O)N[C@@H](Cc85ccccc85)C(=O)N[C@@H](Cc86ccccc86)C(=O)N[C@@H](Cc87ccccc87)C(=O)N[C@@H](Cc88ccccc88)C(=O)N[C@@H](Cc89ccccc89)C(=O)N[C@@H](Cc90ccccc90)C(=O)N[C@@H](Cc91ccccc91)C(=O)N[C@@H](Cc92ccccc92)C(=O)N[C@@H](Cc93ccccc93)C(=O)N[C@@H](Cc94ccccc94)C(=O)N[C@@H](Cc95ccccc95)C(=O)N[C@@H](Cc96ccccc96)C(=O)N[C@@H](Cc97ccccc97)C(=O)N[C@@H](Cc98ccccc98)C(=O)N[C@@H](Cc99ccccc99)C(=O)N[C@@H](Cc100ccccc100)C(=O)N[C@@H](Cc101ccccc101)C(=O)N[C@@H](Cc102ccccc102)C(=O)N[C@@H](Cc103ccccc103)C(=O)N[C@@H](Cc104ccccc104)C(=O)N[C@@H](Cc105ccccc105)C(=O)N[C@@H](Cc106ccccc106)C(=O)N[C@@H](Cc107ccccc107)C(=O)N[C@@H](Cc108ccccc108)C(=O)N[C@@H](Cc109ccccc109)C(=O)N[C@@H](Cc110ccccc110)C(=O)N[C@@H](Cc111ccccc111)C(=O)N[C@@H](Cc112ccccc112)C(=O)N[C@@H](Cc113ccccc113)C(=O)N[C@@H](Cc114ccccc114)C(=O)N[C@@H](Cc115ccccc115)C(=O)N[C@@H](Cc116ccccc116)C(=O)N[C@@H](Cc117ccccc117)C(=O)N[C@@H](Cc118ccccc118)C(=O)N[C@@H](Cc119ccccc119)C(=O)N[C@@H](Cc120ccccc120)C(=O)N[C@@H](Cc121ccccc121)C(=O)N[C@@H](Cc122ccccc122)C(=O)N[C@@H](Cc123ccccc123)C(=O)N[C@@H](Cc124ccccc124)C(=O)N[C@@H](Cc125ccccc125)C(=O)N[C@@H](Cc126ccccc126)C(=O)N[C@@H](Cc127ccccc127)C(=O)N[C@@H](Cc128ccccc128)C(=O)N[C@@H](Cc129ccccc129)C(=O)N[C@@H](Cc130ccccc130)C(=O)N[C@@H](Cc131ccccc131)C(=O)N[C@@H](Cc132ccccc132)C(=O)N[C@@H](Cc133ccccc133)C(=O)N[C@@H](Cc134ccccc134)C(=O)N[C@@H](Cc135ccccc135)C(=O)N[C@@H](Cc136ccccc136)C(=O)N[C@@H](Cc137ccccc137)C(=O)N[C@@H](Cc138ccccc138)C(=O)N[C@@H](Cc139ccccc139)C(=O)N[C@@H](Cc140ccccc140)C(=O)N[C@@H](Cc141ccccc141)C(=O)N[C@@H](Cc142ccccc142)C(=O)N[C@@H](Cc143ccccc143)C(=O)N[C@@H](Cc144ccccc144)C(=O)N[C@@H](Cc145ccccc145)C(=O)N[C@@H](Cc146ccccc146)C(=O)N[C@@H](Cc147ccccc147)C(=O)N[C@@H](Cc148ccccc148)C(=O)N[C@@H](Cc149ccccc149)C(=O)N[C@@H](Cc150ccccc150)C(=O)N[C@@H](Cc151ccccc151)C(=O)N[C@@H](Cc152ccccc152)C(=O)N[C@@H](Cc153ccccc153)C(=O)N[C@@H](Cc154ccccc154)C(=O)N[C@@H](Cc155ccccc155)C(=O)N[C@@H](Cc156ccccc156)C(=O)N[C@@H](Cc157ccccc157)C(=O)N[C@@H](Cc158ccccc158)C(=O)N[C@@H](Cc159ccccc159)C(=O)N[C@@H](Cc160ccccc160)C(=O)N[C@@H](Cc161ccccc161)C(=O)N[C@@H](Cc162ccccc162)C(=O)N[C@@H](Cc163ccccc163)C(=O)N[C@@H](Cc164ccccc164)C(=O)N[C@@H](Cc165ccccc165)C(=O)N[C@@H](Cc166ccccc166)C(=O)N[C@@H](Cc167ccccc167)C(=O)N[C@@H](Cc168ccccc168)C(=O)N[C@@H](Cc169ccccc169)C(=O)N[C@@H](Cc170ccccc170)C(=O)N[C@@H](Cc171ccccc171)C(=O)N[C@@H](Cc172ccccc172)C(=O)N[C@@H](Cc173ccccc173)C(=O)N[C@@H](Cc174ccccc174)C(=O)N[C@@H](Cc175ccccc175)C(=O)N[C@@H](Cc176ccccc176)C(=O)N[C@@H](Cc177ccccc177)C(=O)N[C@@H](Cc178ccccc178)C(=O)N[C@@H](Cc179ccccc179)C(=O)N[C@@H](Cc180ccccc180)C(=O)N[C@@H](Cc181ccccc181)C(=O)N[C@@H](Cc182ccccc182)C(=O)N[C@@H](Cc183ccccc183)C(=O)N[C@@H](Cc184ccccc184)C(=O)N[C@@H](Cc185ccccc185)C(=O)N[C@@H](Cc186ccccc186)C(=O)N[C@@H](Cc187ccccc187)C(=O)N[C@@H](Cc188ccccc188)C(=O)N[C@@H](Cc189ccccc189)C(=O)N[C@@H](Cc190ccccc190)C(=O)N[C@@H](Cc191ccccc191)C(=O)N[C@@H](Cc192ccccc192)C(=O)N[C@@H](Cc193ccccc193)C(=O)N[C@@H](Cc194ccccc194)C(=O)N[C@@H](Cc195ccccc195)C(=O)N[C@@H](Cc196ccccc196)C(=O)N[C@@H](Cc197ccccc197)C(=O)N[C@@H](Cc198ccccc198)C(=O)N[C@@H](Cc199ccccc199)C(=O)N[C@@H](Cc200ccccc200)C(=O)N[C@@H](Cc201ccccc201)C(=O)N[C@@H](Cc202ccccc202)C(=O)N[C@@H](Cc203ccccc203)C(=O)N[C@@H](Cc204ccccc204)C(=O)N[C@@H](Cc205ccccc205)C(=O)N[C@@H](Cc206ccccc206)C(=O)N[C@@H](Cc207ccccc207)C(=O)N[C@@H](Cc208ccccc208)C(=O)N[C@@H](Cc209ccccc209)C(=O)N[C@@H](Cc210ccccc210)C(=O)N[C@@H](Cc211ccccc211)C(=O)N[C@@H](Cc212ccccc212)C(=O)N[C@@H](Cc213ccccc213)C(=O)N[C@@H](Cc214ccccc214)C(=O)N[C@@H](Cc215ccccc215)C(=O)N[C@@H](Cc216ccccc216)C

Chemical structure of compound 10, which is a complex molecule featuring a benzimidazole core, a p-chlorobenzyl group, a phenyl group, and a 3-aminopropyl chain.

[illegible]

Chemical structure of compound 10: A complex molecule featuring a morpholine ring, a sulfonamide group, a benzothiazine core, and a 4-chlorobenzyl group.

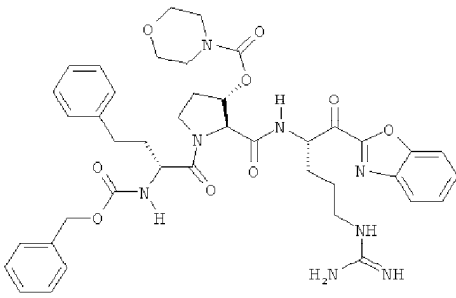
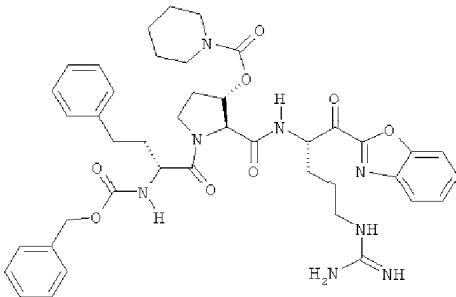
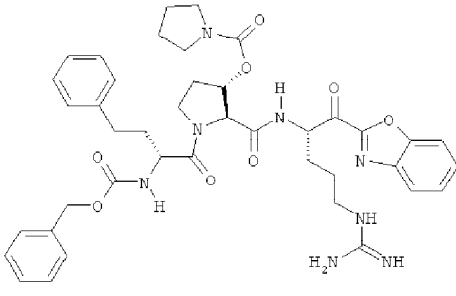
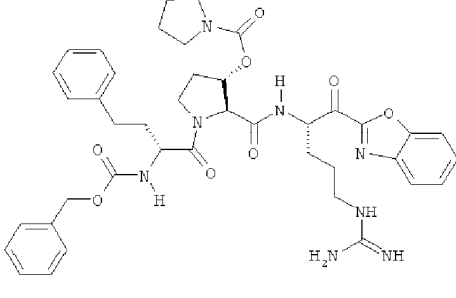
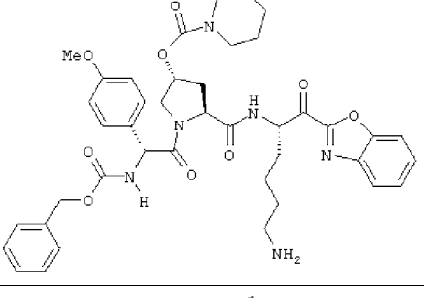
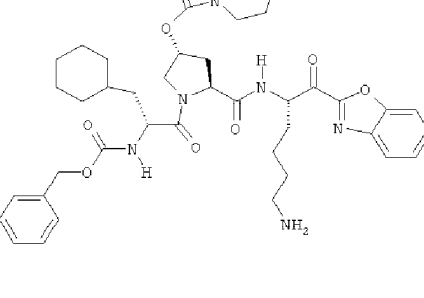
40

45

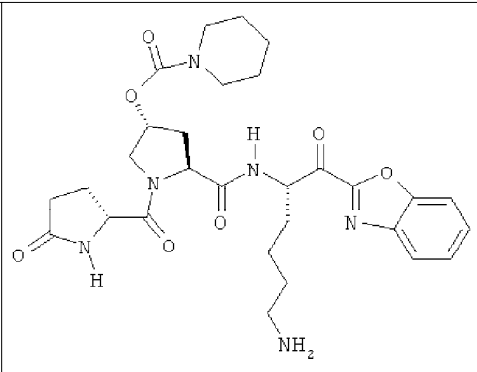
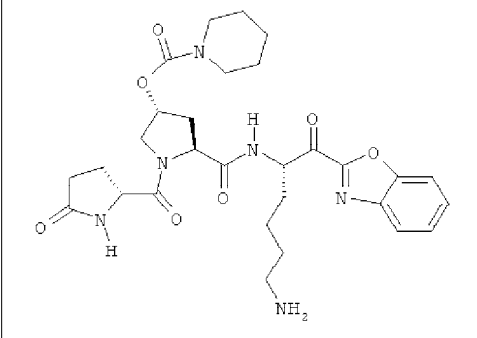
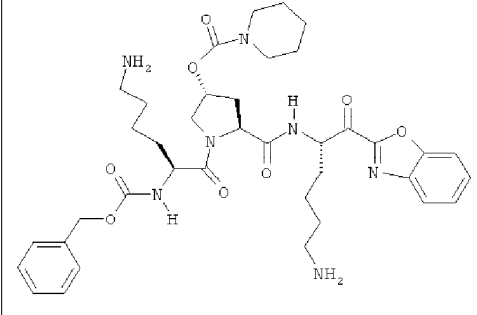
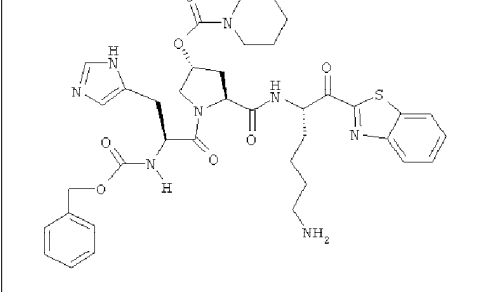
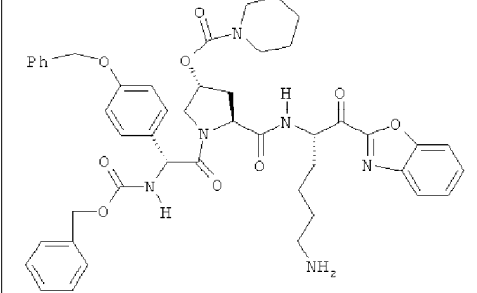
50

|     |  |
|-----|--|
| 143 |  |
| 144 |  |
| 145 |  |
| 146 |  |
| 147 |  |
| 148 |  |

|     |  |
|-----|--|
| 149 |  |
| 150 |  |
| 151 |  |
| 152 |  |
| 153 |  |
| 154 |  |

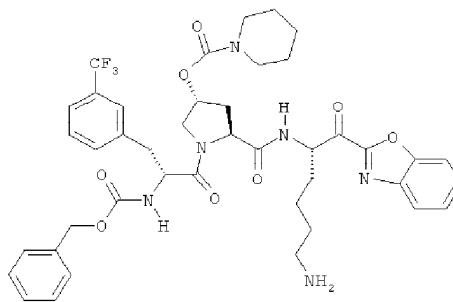
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 155 |    |
| 156 |    |
| 157 |   |
| 158 |  |
| 159 |  |
| 160 |  |



|          |     |                                                                                      |
|----------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br>10  | 161 |    |
| 15<br>20 | 162 |    |
| 25<br>30 | 163 |   |
| 35<br>40 | 164 |  |
| 45<br>50 | 165 |  |

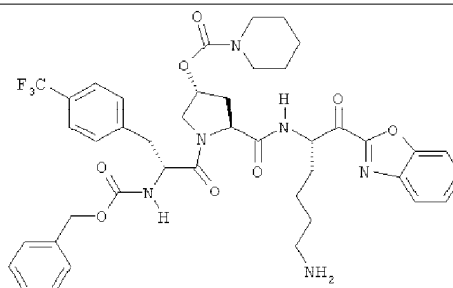
5

166



10

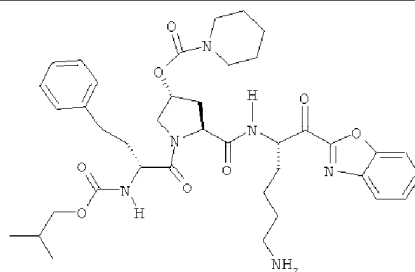
167



15

20

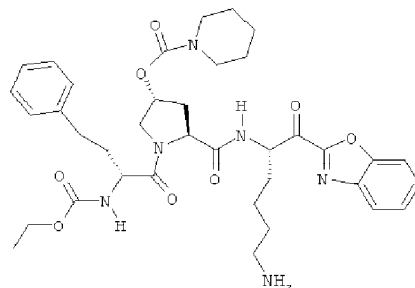
168



25

30

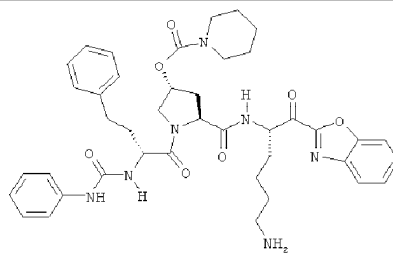
169



35

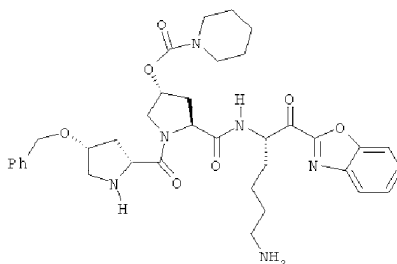
40

170



45

171



50

10

15

20

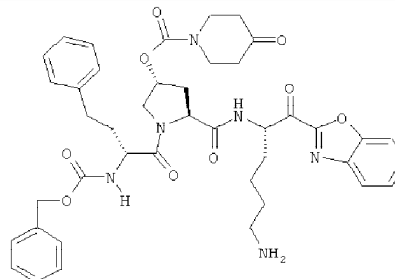
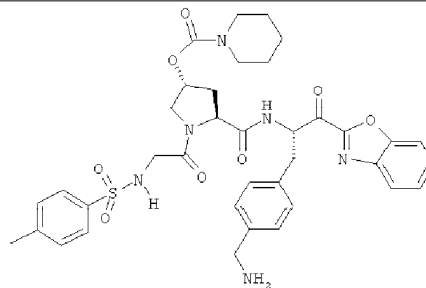
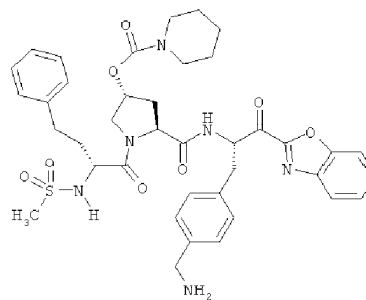
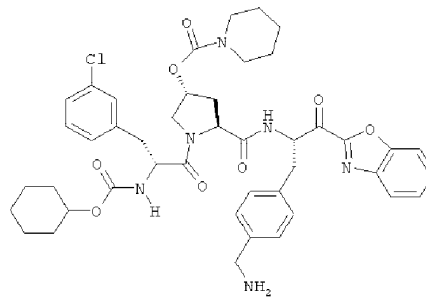
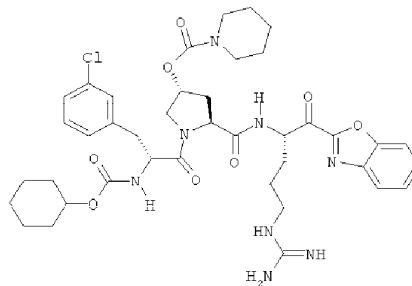
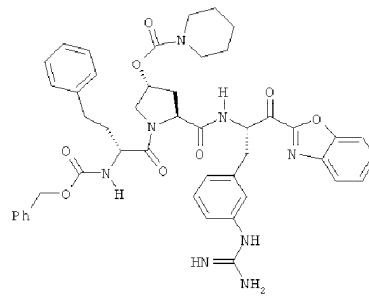
30

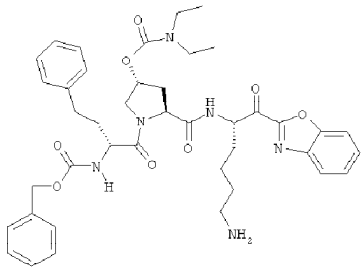
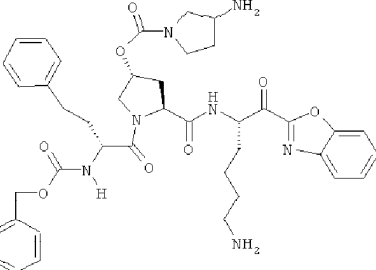
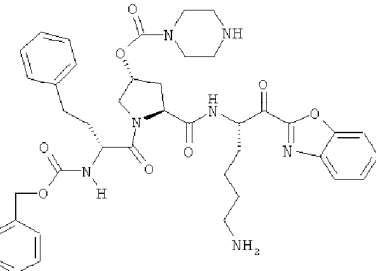
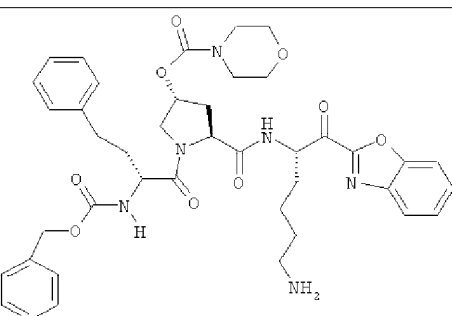
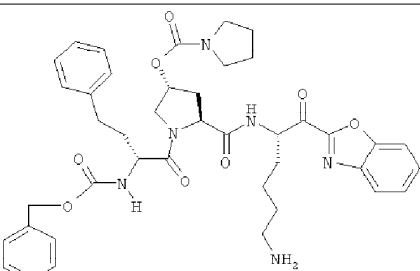
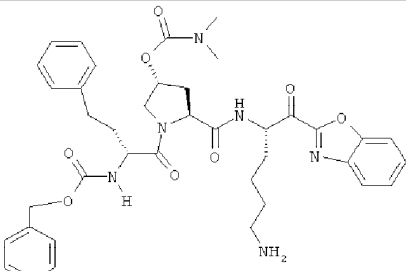
35

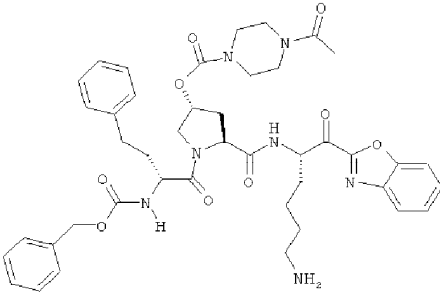
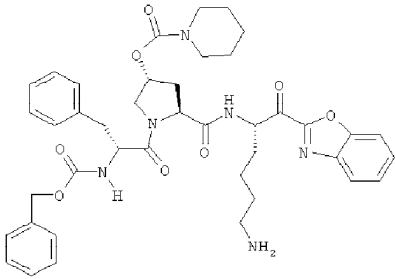
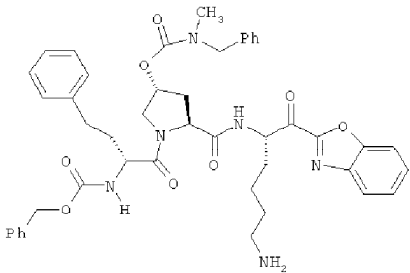
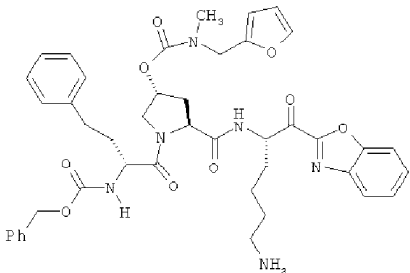
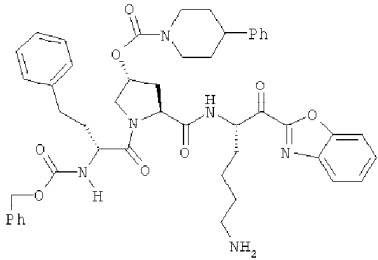
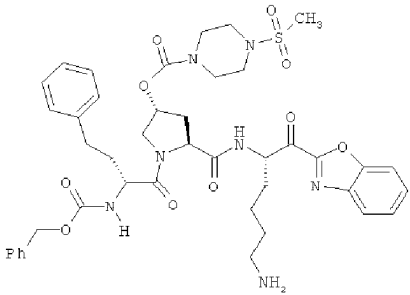
40

45

50

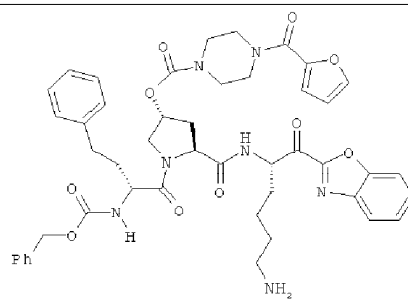


|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 178 |    |
| 179 |    |
| 180 |    |
| 181 |  |
| 182 |  |
| 183 |  |

|    |     |                                                                                      |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 184 |    |
| 10 | 185 |    |
| 20 | 186 |   |
| 25 | 187 |  |
| 30 | 188 |  |
| 35 | 189 |  |
| 40 |     |                                                                                      |
| 45 |     |                                                                                      |
| 50 |     |                                                                                      |

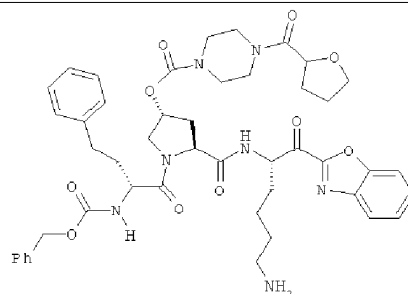
5

190



10

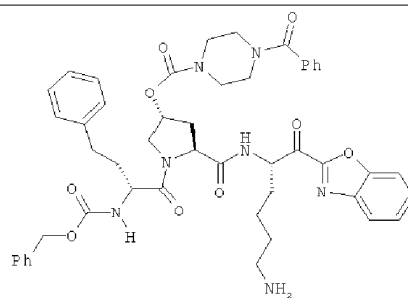
191



15

20

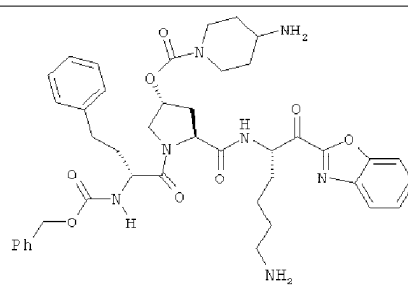
192



25

30

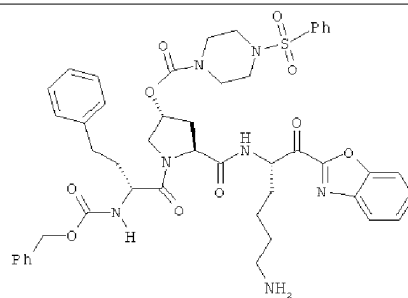
193



35

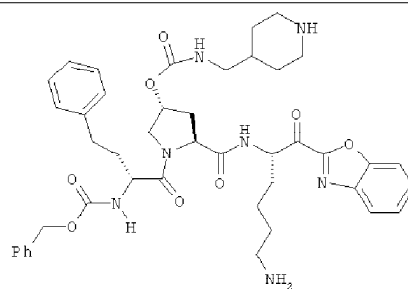
40

194

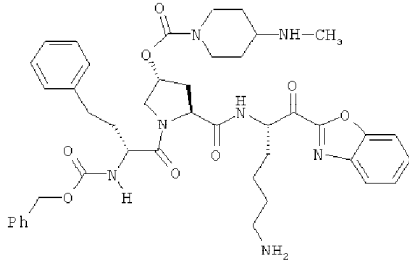
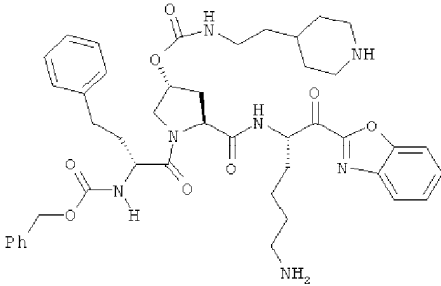
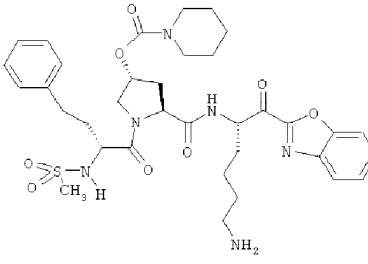
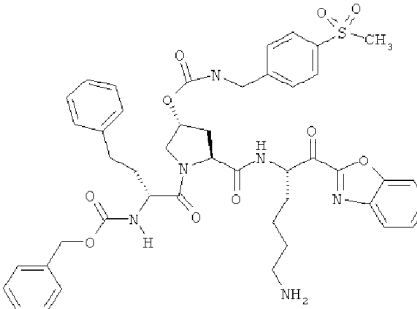
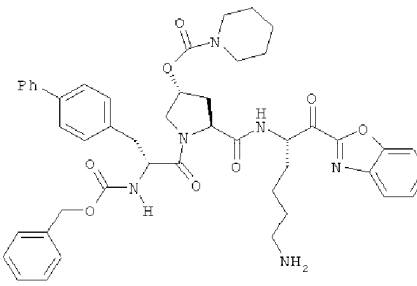
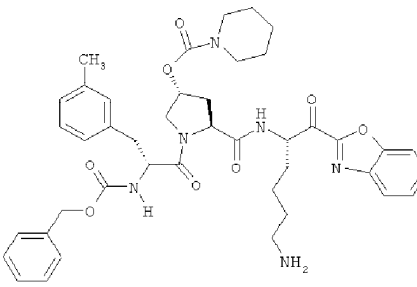


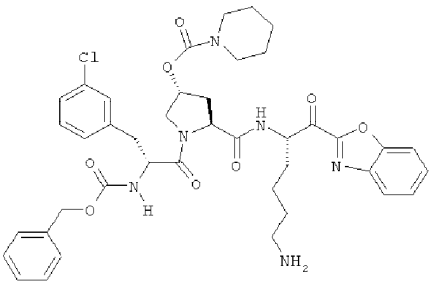
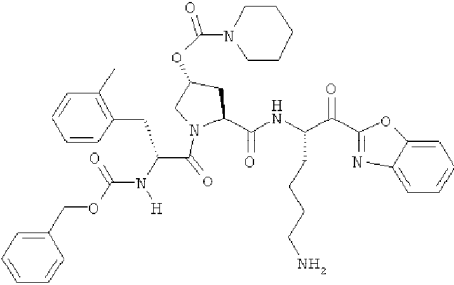
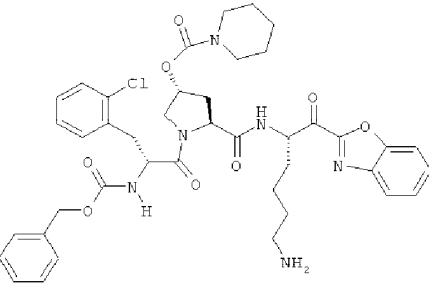
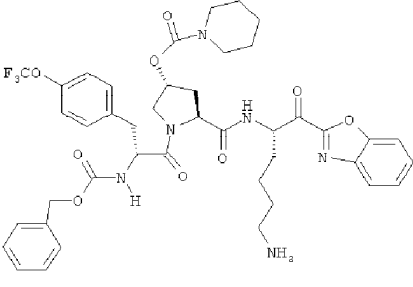
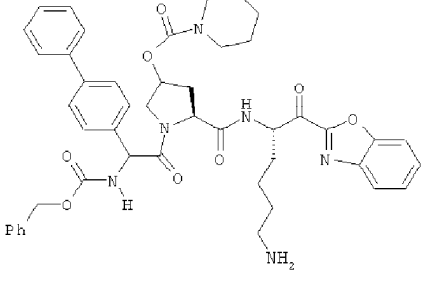
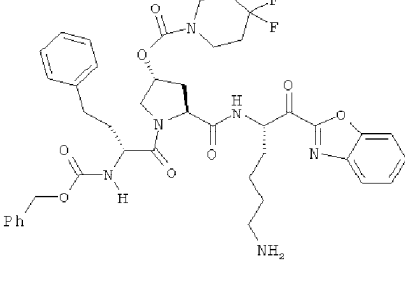
45

195

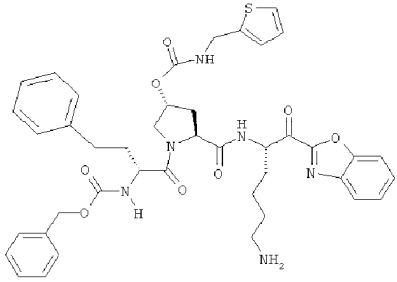
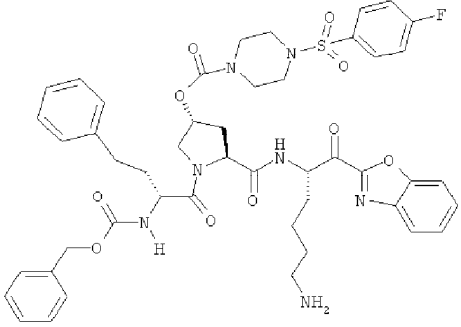
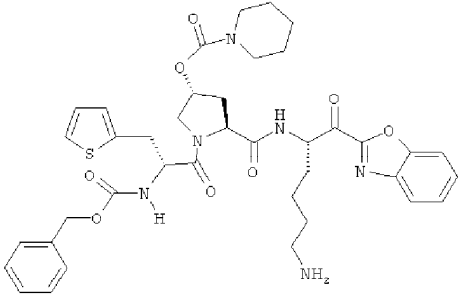
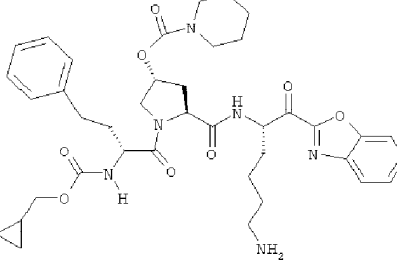
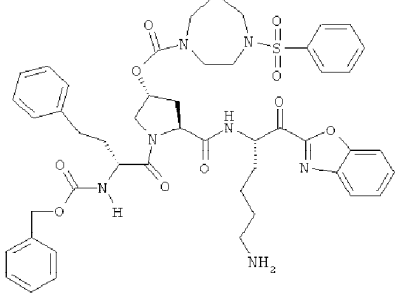


50

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 196 |    |
| 197 |    |
| 198 |    |
| 199 |  |
| 200 |  |
| 201 |  |

|    |     |                                                                                      |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 202 |    |
| 10 | 203 |    |
| 15 | 204 |   |
| 20 | 205 |  |
| 25 | 206 |  |
| 30 | 208 |  |
| 35 |     |                                                                                      |
| 40 |     |                                                                                      |
| 45 |     |                                                                                      |
| 50 |     |                                                                                      |



|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 209 |    |
| 210 |    |
| 211 |   |
| 212 |  |
| 213 |  |

5

10

15

20

25

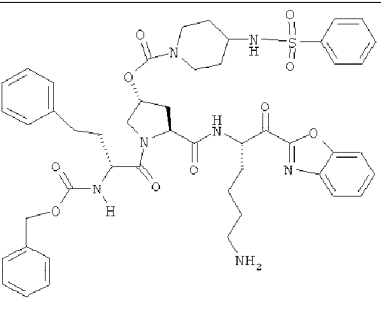
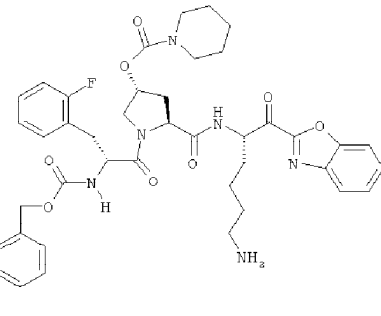
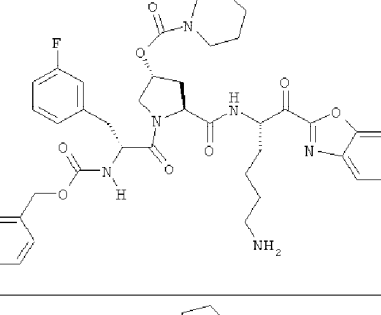
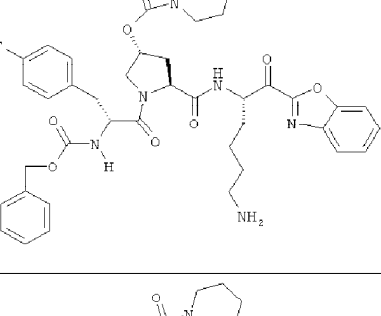
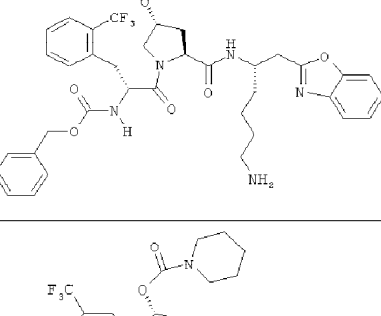
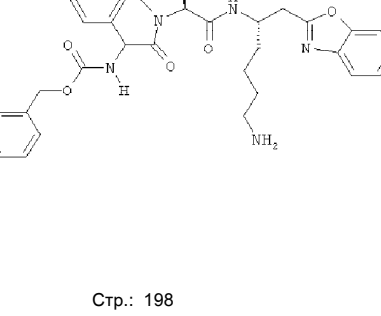
30

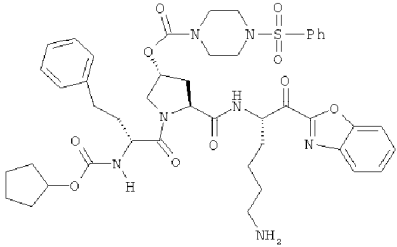
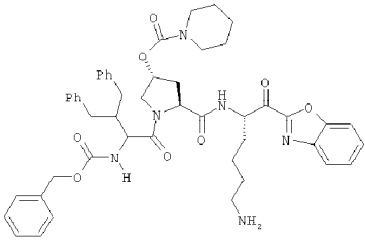
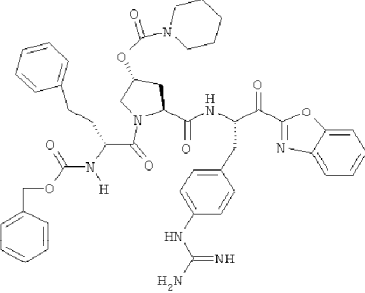
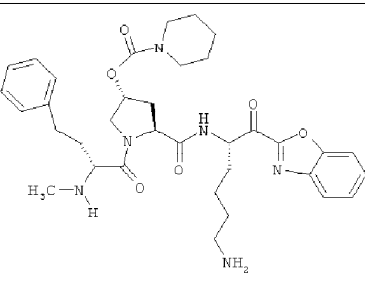
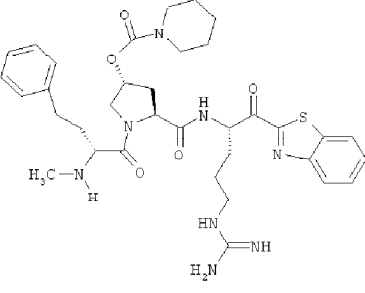
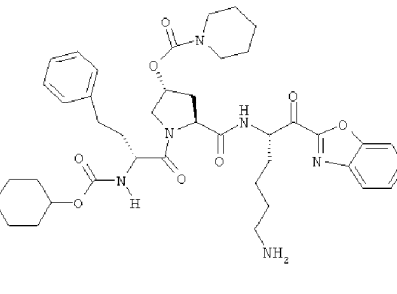
35

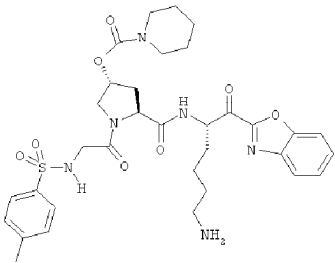
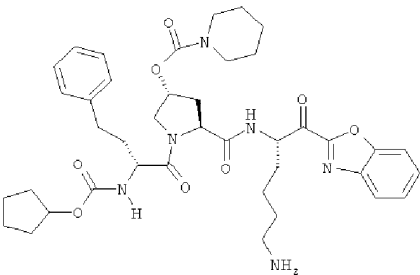
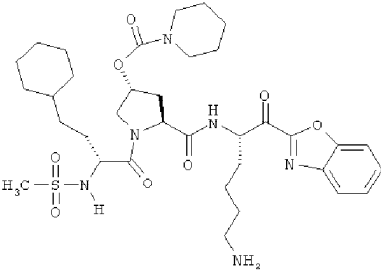
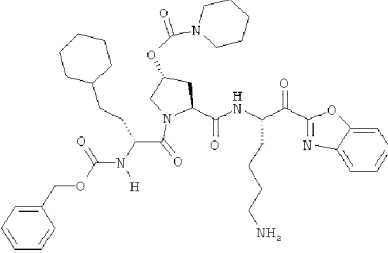
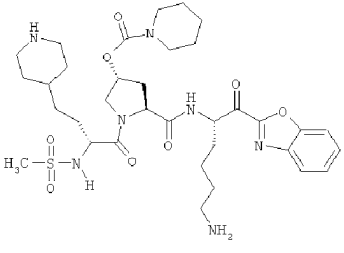
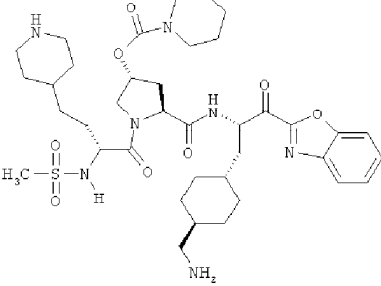
40

45

50

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 214 |    |
| 215 |    |
| 216 |   |
| 217 |  |
| 218 |  |
| 219 |  |

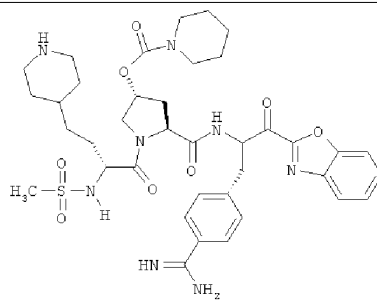
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 220 |    |
| 221 |    |
| 222 |    |
| 223 |   |
| 224 |  |
| 225 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 226 |    |
| 227 |    |
| 228 |    |
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |

|     |  |
|-----|--|
| 232 |  |
| 233 |  |
| 234 |  |
| 235 |  |
| 236 |  |

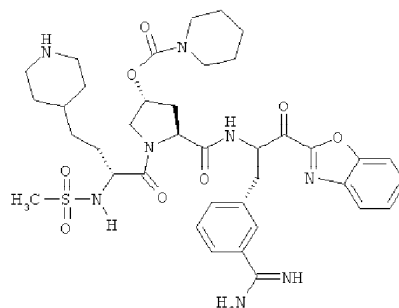
5

237



10

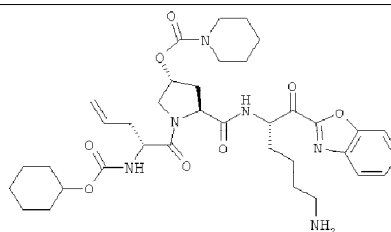
238



15

20

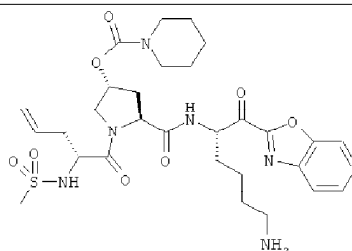
239



25

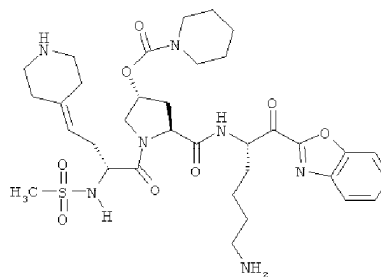
30

240



35

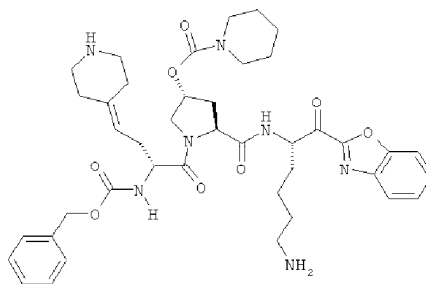
241



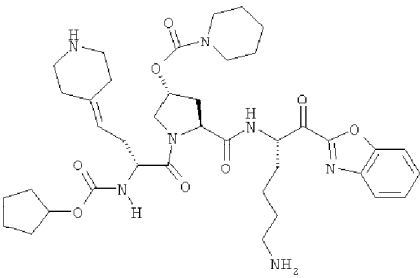
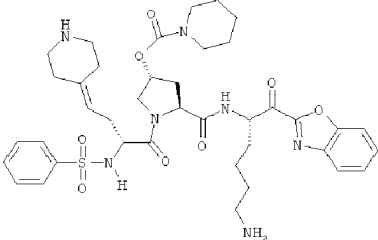
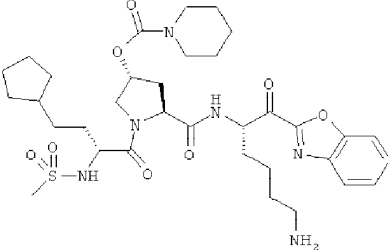
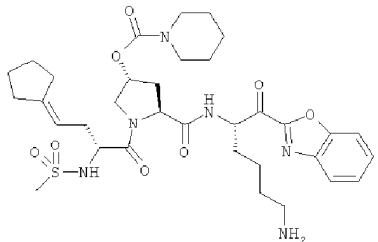
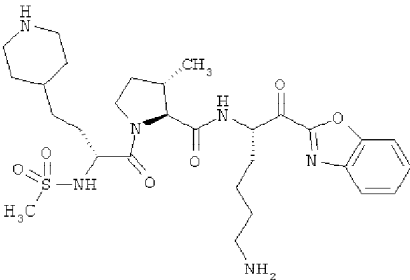
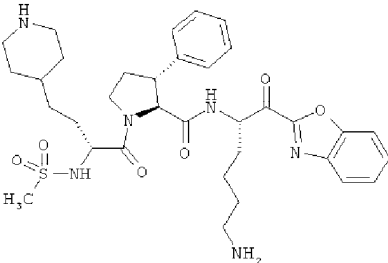
40

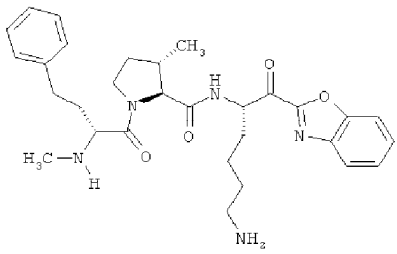
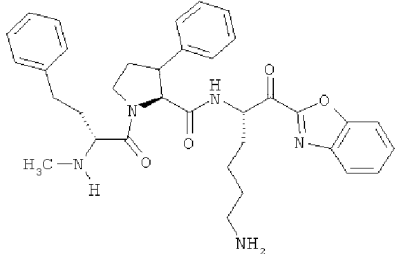
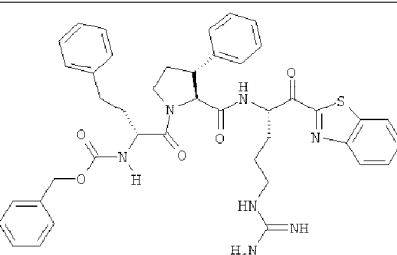
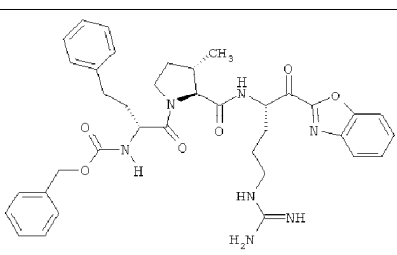
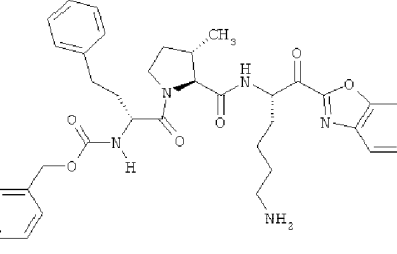
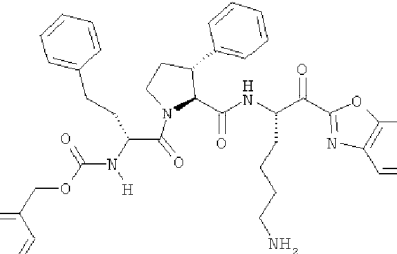
45

242

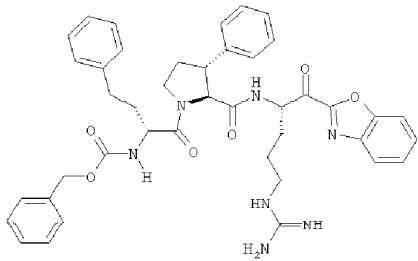
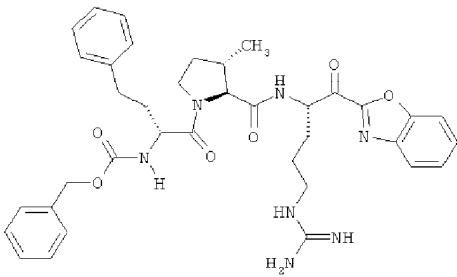
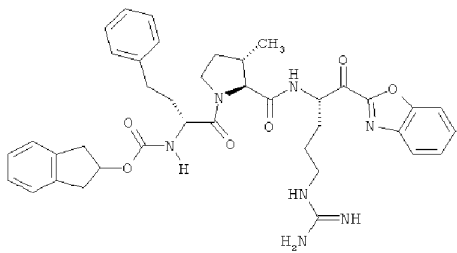
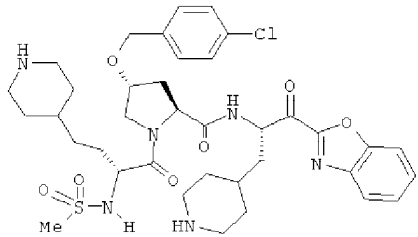


50

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 243 |    |
| 244 |    |
| 245 |    |
| 246 |   |
| 247 |  |
| 248 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 249 |    |
| 250 |    |
| 251 |    |
| 252 |   |
| 253 |  |
| 254 |  |



|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 255 |   |
| 256 |   |
| 257 |   |
| 258 |  |

или его фармацевтически приемлемых солей.