УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129084** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
C07K 14/065 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2020 06366**

(22) Дата подання заявки: **22.03.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **09.01.2025**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/647,604**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **23.03.2018**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **27.01.2021, Бюл.№ 4**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **08.01.2025, Бюл.№ 2**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2019/023726, 22.03.2019**

(72) Винахідник(и):
Енквіст Йохан (US),
Крішнан Шіам (US),
Атвал Суман (US),
Ерлансон Даніель (US),
Фучіні Раймонд В. (US),
Гансен Стіг (US),
Саваяма Ендрю (US),
Сетхофер Стівен (US)

(73) Володілець (володільці):
КАРМОТ ТЕРАП'ЮТІКС, ІНК.,
740 Heinz Ave, Berkeley, California 94710, United States of America (US)

(74) Представник:
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2014/074218 A1, 15.05.2014
US 20170326233 A1, 16.11.2017
US 20170095554 A1, 06.04.2017
US 20150352219 A1, 10.10.2015
US 20130040884 A1, 14.02.2013
WO 1999/43707 A1, 02.09.1999
WO 2004/067548 A2, 12.08.2004
EP 1883419 A2, 06.02.2008
GB 2551945 A, 10.01.2018
WO 2000/34331 A2, 15.06.2000
WO 2011/094337 A1, 04.08.2011
BONNET CÉLIA S. ET AL, "Structural studies in aqueous solution of new binuclear lanthanide luminescent peptide conjugates", CHEMICAL COMMUNICATIONS, UK, (2008-09-12), no. 38, pages 4552 - 4554, page 4552; compound 1
B. FINAN ET AL, "Unimolecular Dual Incretins Maximize Metabolic Benefits in Rodents, Monkeys, and Humans", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, (2013-10-30), vol. 5, no. 209, pages 1 - 17, table 1

UA 129084 C2

(54) МОДУЛЯТОРИ СПРЯЖЕНИХ З G-БІЛКОМ РЕЦЕПТОРІВ

(57) Реферат:

У цьому розкритті розглядаються хімічні речовини (наприклад, сполука або фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат, та/або проліки сполуки), які модулюють (наприклад, агонізують або частково агонізують або антагонізують) рецептор глюкагоноподібного пептиду-1

("GLP- 1R") та/або рецептор шлункового інгібуючого поліпептиду ("GIPR"). Ці хімічні речовини є корисними, наприклад, для лікування суб'єкта (наприклад, людини), який має захворювання, розлад або стан, при якому модуляція (наприклад, агонізм, частковий агонізм або антагонізм) активності GLP- 1R та/або GIPR є корисною для лікування або профілактики основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення модулювання приводить до покращення (наприклад, збільшення) існуючих рівнів (наприклад, нормальних або нижче нормальних рівнів) активності GLP- 1R та/або GIPR (наприклад, сигналювання). У деяких варіантах здійснення розкриті у цьому описі хімічні речовини додатково модулюють (наприклад, послаблюють, роз'єднують) сигнальну систему β-арестину відносно того, що спостерігається з природним лігандом. Це розкриття також включає композиції, а також інші способи використання та виготовлення зазначених хімічних речовин.

ПРІОРИТЕТНА ЗАЯВКА

Дана заявка заявляє пріоритет до Попередньої заявки [США серійний № 62/647.604], поданої 23 березня 2018 року, яка включена у даний опис шляхом посилання у всій її повноті.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

Дана заявка містить Перелік послідовностей, який був поданий у електронному вигляді у форматі ASCII, та цим включений як посилання у повному обсязі. Зазначена ASCII копія, створена 22 березня 2019 року, названа 41517-0002WO1_SL.txt та її розмір становить 39.811 байтів.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

У цьому розкритті розглядаються хімічні речовини (наприклад, сполука або фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат та/або проліки сполуки), які модулюють (наприклад, агонізують або частково агонізують або антагонізують) рецептор глюкагоноподібного пептиду-1 ("GLP- 1R") та/або рецептор шлункового інгібуючого поліпептиду ("GIPR"). Ці хімічні речовини є корисними, наприклад, для лікування суб'єкта (наприклад, людини), що має захворювання, розлад або стан, при якому модуляція (наприклад, агонізм, частковий агонізм або антагонізм) активності GLP- 1R та/або GIPR є корисною для лікування або профілактики основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення модуляція призводить до покращення (наприклад, збільшення) існуючих рівнів (наприклад, нормальних або нижче нормальних рівнів) активності GLP- 1R та/або GIPR (наприклад, сигналювання). У деяких варіантах здійснення розкриті у цьому описі хімічні речовини додатково модулюють (наприклад, послаблюють, роз'єднують) сигнальну систему β-арестину відносно того, що спостерігається з природним лігандом. Це розкриття також містить композиції, а також інші способи використання та виготовлення зазначених хімічних речовин.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Цукровий діабет 2 типу (діабет 2 типу) характеризується високим вмістом глюкози у крові та резистентністю до інсуліну. Від цукрового діабету 2 типу, а також супутніх захворювань чи наслідків діабету 2 типу, страждають десятки мільйонів людей лише у США. Діабет 2 типу часто асоціюється з ожирінням.

Неалкогольний стеатогепатит (NASH) являє собою запалення печінки та пошкодження, спричинене скупченням жиру у печінці. Ця частина групи захворювань називається неалкогольною жировою хворобою печінки (NAFLD). NASH та NAFLD, як правило, розвиваються у пацієнтів з одним із наступних факторів ризику: ожиріння, дисліпідемія та непереносимість глюкози та, схоже, пов'язана з резистентністю до інсуліну (наприклад, як при ожирінні або метаболічному синдромі).

Гормони інкретину - це гормони, що забезпечують глікемічний контроль у відповідь на прийом їжі. Шлунковий інгібуючий поліпептид ("GIP") та глюкагоноподібний пептид-1 ("GLP-1") - це первинні інкретинові гормони, що секретуються з L-клітин та K-клітин тонкої кишки, відповідно, під час прийому глюкози або поживних речовин для стимулювання секреції інсуліну з β клітини підшлункової залози. GIP та GLP-1 зазнають деградації дипептидилпептидазою-4 (DPP-4) та швидко втрачають свою біологічну активність (див., наприклад, Y. Sieno та ін., Journal of Diabetes Investigation 2013, 4, 108-130).

Вважається, що дії GIP та GLP-1 опосередковуються їх специфічними рецепторами, відповідно GIP рецептором (GIPR) та рецептором GLP-1 (GLP-1R), обидва з яких належать до сімейства спряжених з G-білком рецепторів, та експресуються у β-клітинах підшлункової залози, а також у різних тканинах та органах. Активність GLP-1 включає, без обмеження перерахованими, стимуляцію синтезу та секреції інсуліну, інгібування секреції глюкагону та інгібування прийому їжі. Активність GIP включає, без обмеження перерахованими, стимуляцію глюкозозалежної секреції інсуліну, збільшення маси β-клітин, стимуляцію секреції глюкагону та зменшення секреції шлункової кислоти. Див., наприклад, [WO 2016/131893].

Показано, що GLP-1 та аналоги GLP-1, діючи як агоністи рецептору GLP-1, ефективні у глікемічному контролі, наприклад, при діабеті типу 2. Див., наприклад, [WO 2016/131893]. Вважають, що на додаток до своїх інсулінотропних ефектів, GIP та GLP- 1 беруть участь у різних біологічних процесах у різних тканинах та органах, що експресують GIPR та GLP- 1R, включаючи, наприклад, підшлункову залозу, жир, кістки, мозок, серце, нирки, око, нерви та печінку. Як приклад, дослідження з використанням мишей, у яких відсутній GIPR та/або GLP-1R, а також мишей без DPP-4, показали залучення GIP та GLP-1 у різні біологічні процеси. Результати цих досліджень вказують на залучення GIP та GLP-1 у лікування та/або профілактику мікросудинних ускладнень, пов'язаних з діабетом (наприклад, ретинопатія, нефропатія та нейропатія), та макросудинних ускладнень (наприклад, ішемічна хвороба серця, хвороба периферичних артерій та цереброваскулярне захворювання), а також супутньої

патології, пов'язаної з діабетом (наприклад, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, ламкість кісток та когнітивна дисфункція). Див., наприклад, Sieno на сторінці 108.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У цьому розкритті розглядаються хімічні речовини (наприклад, сполука або фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат та/або проліки сполуки), які модулюють (наприклад, агонізують або частково агонізують або антагонізують) рецептор глюкагоноподібного пептиду-1 ("GLP- 1R") та/або рецептор шлункового інгібуючого поліпептиду ("GIPR"). Ці хімічні речовини є корисними, наприклад, для лікування суб'єкта (наприклад, людини), який має захворювання, розлад або стан, при якому модуляція (наприклад, агонізм, частковий агонізм або антагонізм) активності GLP- 1R та/або GIPR є корисною для лікування або профілактики основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення модуляція призводить до покращення (наприклад, збільшення) існуючих рівнів (наприклад, нормальних або нижче нормальних рівнів) активності GLP- 1R та/або GIPR (наприклад, сигналювання). У деяких варіантах здійснення, розкриті у цьому описі хімічні речовини додатково модулюють (наприклад, послаблюють, роз'єднують) сигнальну систему β-арестину відносно того, що спостерігається з природним лігандом. Це розкриття також включає композиції, а також інші способи використання та виготовлення зазначених хімічних речовин.

"Агоніст" GLP-1R включає сполуки, які на білковому рівні, безпосередньо зв'язують або модифікують GLP-1R таким чином, що активність GLP-1R підвищується, наприклад, шляхом активації, стабілізації, зміненого розподілу або іншим чином по відношенню до GLP-1R активності за відсутності ліганду.

Певні розкриті у даному описі сполуки, які у меншій мірі агонізують GLP-1R (часткові агоністи), ніж повний агоніст GLP-1R (наприклад, нативний GLP-1), можуть діяти у дослідженнях як антагоністи, так і агоністи. Ці сполуки антагонізують активацію GLP-1R повним агоністом GLP-1R, оскільки вони запобігають повному ефекту взаємодії GLP-1R. Однак сполуки також самі по собі активують деяку активність GLP-1R, як правило, менше відповідної кількості повного агоніста GLP-1R. Такі сполуки у цьому описі іноді називають "частковими агоністами GLP-1R".

"Антагоніст" GLP-1R включає сполуки, які на білковому рівні, безпосередньо зв'язують або модифікують GLP-1R таким чином, що активність GLP-1R знижується, наприклад, шляхом інгібування, блокування або гасіння реакцій, опосередкованих агоністами, зміненого розподілу або іншим чином по відношенню до активності GLP-1R за відсутності ліганду.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, є агоністами (наприклад, повними агоністами) GLP-1R. У інших варіантах втілення, сполуки, розкриті у цьому описі, є частковими агоністами або антагоністами GLP-1R.

"Агоніст" GIPR включає сполуки, які на білковому рівні, безпосередньо зв'язують або модифікують GIPR таким чином, що активність GIPR підвищується, наприклад, шляхом активації, стабілізації, зміненого розподілу або іншим чином по відношенню до активності GIPR за відсутності ліганду.

Певні розкриті у цьому описі сполуки, які агонізують GIPR меншою мірою, ніж нативний GIP (повний агоніст), можуть діяти як антагоністи, так і агоністи. Ці сполуки є частковими антагоністами, оскільки вони зменшують активацію GIPR нативним GIP, оскільки вони зменшують повний ефект нативного GIP. Однак сполуки також самі по собі активують певну активність GIPR, як правило, меншу за відповідну кількість нативного GIP. Такі сполуки тут іноді називають "частковими агоністами GIPR".

"Антагоніст" GIPR включає сполуки, які на білковому рівні, безпосередньо зв'язують або модифікують GIPR таким чином, що активність GIPR знижується, наприклад, шляхом інгібування, блокування або гасіння реакцій, опосередкованих агоністами, зміненого розподілу або іншим чином по відношенню до активності GIPR за відсутності ліганду.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, є агоністами (наприклад, повними агоністами) GIPR. У інших варіантах втілення, сполуки, розкриті у цьому описі, є частковими агоністами GIPR. У інших варіантах здійснення сполуки, розкриті у цьому описі, є антагоністами GIPR.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, є повними агоністами як GLP-1R, так і GIPR. У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, є частковими агоністами як GLP-1R, так і GIPR. Дане розкриття також включає хімічні речовини, які (i) агонізують один з GLP-1R та GIPR (наприклад, GLP-1R); та антагонізують інший з GLP-1R та GIPR (наприклад, GIPR). Наприклад, дане розкриття включає хімічні речовини, які (i) повністю агонізують один з GLP-1R та GIPR (наприклад, GLP-1R); та частково агонізують або антагонізують інший з GLP-1R та GIPR (наприклад, GIPR). У певних варіантах здійснення,

хімічні речовини, які є повними агоністами GLP-1R та частковими агоністами або антагоністами GIPR; або які є частковими агоністами або антагоністами GLP-1R та повними агоністами GIPR.

Як правило, рецептор існує у активній (Ra) та неактивній (Ri) конформації. Деякі сполуки, які впливають на рецептор, можуть змінити співвідношення Ra до Ri (Ra/Ri). Наприклад, повний агоніст збільшує співвідношення Ra/Ri, що може спричинити "максимальний", насичуючий ефект. Частковий агоніст, зв'язаний з рецептором, дає відповідь, яка є нижчою, ніж відповідь, викликана повним агоністом (наприклад, ендогенний агоніст). Таким чином, Ra/Ri для часткового агоніста є меншим, ніж для повного агоніста. Однак ефективність часткового агоніста може бути більшою або меншою, ніж ефективність повного агоніста.

У деяких варіантах здійснення розкриті у цьому описі хімічні речовини додатково модулюють (наприклад, зменшують, наприклад, послаблюють, переривають, інгібують) сполучення β-арестину та/або сигналювання β-арестину, та інтерналізацію GLP-1R та/або GIPR. У певних варіантах здійснення, розкриті у цьому описі хімічні речовини модулюють (наприклад, зменшують, наприклад, послаблюють, переривають, інгібують) рекрутування β-арестину до спряженого з G-білком рецептору (наприклад, GLP-1R). У певних варіантах застосування, розкриті у цьому описі хімічні речовини модулюють (наприклад, зменшують, наприклад, послаблюють, переривають, інгібують) утворення комплексу ("спряження") (наприклад, сигнального комплексу) між β-арестином та спряженим з G-білком рецептором (наприклад, GLP-1R або GIPR). Вплив хімічних речовин, розкритих у цьому описі, на сигналювання β-арестину та пов'язані з цим низхідні процеси (наприклад, ті, що окреслені вище) можна оцінити за допомогою звичайних методів, наприклад, β-арестинове дослідження PathHunter для визначення β-арестинового сполучення (див. розділ Приклади). Як приклад, значення β-арестину (GLP-1R) EC50 <1 мкМ у вищезгаданому дослідженні вказує на сполуку, яка індукує рекрутування β-арестину до GLP-1R. GLP-1, нативний ліганд для GLP-1R, та його терапевтичні аналоги, такі як ліраглутид, є потужними рекрутерами β-арестину. Як інший приклад, значення β-арестину (GLP1R) $EC_{50>}$1 мкМ (наприклад,>10 мкМ) вказує на сполуку, яка не суттєво індукує рекрутування β-арестину до GLP-1R. Терапевтичні агенти, які модулюють спряжені з G-білком рецептори (наприклад, GLP-1R та/або GIPR), можуть створювати різноманітні ефекти залежно від ступеня активації цАМФ відносно сигналізації на основі β-арестину. Було показано, що зв'язування β-арестину є ключовим етапом у інтерналізації рецепторів та подальшій десенсибілізації та послабленні сигналізації. Було показано, що як GLP-1 (та аналог ліраглутид), так і GIP, забезпечують швидку інтерналізацію рецепторів. Таким чином, сполуки, які активують GLP-1R та/або GIPR цАМФ сигналізацію, але не суттєво зв'язуються з β-арестином, мають потенціал подовжувати сигналізацію рецепторів та розширювати фармакологічні переваги. У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, демонструють відносно сильну GLP-1R та/або GIPR-опосередковану цАМФ активацію з мінімальним або без виявлюваного зв'язування β-арестину. У деяких варіантах здійснення, розкриті у цьому описі хімічні речовини демонструють відносно сильну GLP-1R-опосередковану цАМФ активацію та відсутню або слабку GIPR-опосередковану цАМФ активізацію з мінімальним або без виявлюваного зв'язування β-арестину.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують знижену активність у аверсивній моделі на гризинах (модель відрази у гризунів), при цьому зберігаючи відносно високу ефективність при аналізі кліренсу глюкози. Аверсивні моделі, такі як умовнорефлекторна вироблена відраза до смаку, зазвичай використовуються для виявлення сполук з несприятливими ефектами, такими як нудота. Відомо, що агенти, що спричиняють нудоту, такі як екзендин-4 та ліраглутид, мають сильний сигнал у моделях умовнорефлекторної виробленої відрази до смаку. Тому переважно, як очікується, деякі хімічні речовини, розкриті у цьому описі, мають знижену ймовірність виникнення небажаних побічних ефектів, таких як нудота, при введенні пацієнту, при цьому зберігаючи повну фармакологічну користь.

Відповідно, у одному аспекті, у цьому розкритті представлені хімічні речовини на основі пептидів (наприклад, хімічні речовини на основі N-захищеного пептиду; наприклад, хімічні речовини на основі пептидів, що мають 30-50 амінокислот, 30-45 амінокислот, 30-40 амінокислот, 35-40 амінокислот; наприклад, хімічна речовина на основі N-захищеного пептиду, що має 30-50 амінокислот, 30-45 амінокислот, 30-40 амінокислот, 35-40 амінокислот). Хімічні речовини на основі пептидів модулюють (наприклад, агонізують або частково агонізують або антагонізують) рецептор глюкагоноподібного пептиду-1 ("GLP-1R") та/або рецептор шлункового інгібуючого поліпептиду ("GIPR") та необов'язково додатково модулюють (наприклад, переривають, послаблюють) β-арестинову сигналізацію та/або аверсію (відразу), як описано у цьому документі.

У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини на основі пептидів агонізують або частково

агонізують GLP-1R.

У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини на основі пептидів агонізують або частково агонізують або антагонізують GIPR.

У деяких варіантах здійснення, зазначені хімічні речовини на основі пептидів знижують (наприклад, переривають, послаблюють, інгібують) сигналізацію β-арестину; наприклад, знижують (наприклад, переривають, послаблюють, інгібують) рекрутування β-арестину до спряженого з G-білком рецептору (наприклад, GLP-1R); наприклад, знижують (наприклад, переривають, послаблюють, інгібують) утворення комплексу (наприклад, сигнального комплексу) між β-арестином та спряженим з G-білком рецептором (наприклад, GLP-1R).

У певних варіантах здійснення, хімічні речовини на основі пептидів:

- агонізують або частково агонізують GLP-1R;
- агонізують або частково агонізують або антагонізують GIPR;
- знижують (наприклад, переривають, послаблюють, інгібують) сигналізацію β-арестину; наприклад, знижують (наприклад, переривають, послаблюють, інгібують) рекрутування β-арестину до спряженого з G-білком рецептору (наприклад, GLP-1R та/або GIPR); наприклад, знижують (наприклад, переривають, послаблюють, інгібують) утворення комплексу (наприклад, сигнального комплексу) між β-арестином та спряженим з G-білком рецептором (наприклад, GLP-1R та/або GIPR); та
- стимулюють кліренс глюкози in vivo (GTT дослідження) не викликаючи аверсії (відрази).

У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини на основі пептидів показують значення цАМФ (GLP1R) EC_{50} менше, ніж приблизно 10 нМ, 5 нМ або 1 нМ (наприклад, менше, ніж приблизно 1 нМ).

У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини на основі пептидів показують значення цАМФ (GIPR) EC_{50} менше, ніж приблизно 100 нМ, 50 нМ або 10 нМ (наприклад, менше, ніж приблизно 10 нМ).

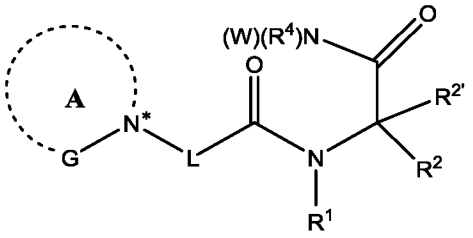
У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини на основі пептидів інгібують GIP-викликане цАМФ вироблення (GIPR антагонізм).

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують значення β-арестину (GLP1R) EC_{50}>1 мкМ.

У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини на основі пептидів:

- показують значення цАМФ (GLP1R) EC50 менше, ніж приблизно 10 нМ, 5 нМ або 1 нМ (наприклад, менше, ніж приблизно 1 нМ);
- показують значення цАМФ (GIPR) EC50 менше, ніж приблизно 100 нМ, 50 нМ або 10 нМ (наприклад, менше, ніж приблизно 10 нМ) або являють собою GIPR антагоністи;
- показують значення β-арестину (GLP1R) EC50>1 мкМ; та
- стимулюють кліренс глюкози in vivo (GTT дослідження) не викликаючи аверсії (нудоти).

У одному аспекті, описані хімічні речовини на основі пептидів включають сполуки Формули (IAA), або їх фармацевтично прийнятну сіль:



(IAA)

у яких кільце A, G, L, W, R^1, R^2, $R^{2''}$ та R^4 можуть приймати значення, визначені у цьому описі у іншому місці.

У одному аспекті представлені фармацевтичні композиції, які включають хімічну речовину, розкриту у цьому описі, (наприклад, сполуку, описану загально або конкретно у цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль або композиції, що містять таку сполуку) та одну або декілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

У одному аспекті представлені способи модуляції (наприклад, агонізування, часткового агонізування або антагонізування) активності GLP-1R та/або GIPR, які включають приведення у контакт GLP-1R та/або GIPR з хімічною речовиною, розкритою у цьому описі (наприклад, сполукою, описаною загально або конкретно у цьому документі, або її фармацевтично прийнятною сіллю або композиціями, що містять таку сполуку). Способи включають способи in vitro, наприклад, приведення у контакт зразку, що включає одну або декілька клітин, кожна з

яких незалежно містить один або більше GLP-1R та/або GIPR, з хімічною речовиною. Способи також можуть включати способи in vivo; наприклад, введення хімічної речовини суб'єкту (наприклад, людині), що має захворювання, розлад або стан, при якому модуляція сигналізації GLP-1R та/або GIPR є корисною для лікування основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану (наприклад, діабет; наприклад, NASH; наприклад, ожиріння). Способи in vivo включають, не обмежуючись наведеними, модулювання (наприклад, збільшення) рівнів інсуліну та модулювання (наприклад, зменшення) рівнів глюкози у суб'єкта (наприклад, людини). У деяких з попередніх варіантів здійснення зазначені способи модулювання досягаються без суттєвого стимулювання сигналізації β-арестину; наприклад, без стимулювання рекрутингу β-арестину до спряженого з G-білком рецептору (наприклад, GLP-1R); наприклад, без стимулювання утворення комплексу (наприклад, сигнального комплексу) між β-арестином та спряженим з G-білком рецептором (наприклад, GLP-1R). У деяких з попередніх варіантів здійснення зазначені способи модулювання досягаються без спричинення відрази або нудоти.

У наступному аспекті представлені способи лікування захворювання, розладу або стану, у яких модулювання сигналізації GLP-1R та/або GIPR є корисним для лікування основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану. Способи включають введення суб'єкту, який потребує такого лікування, ефективної кількості хімічної речовини, розкритої у цьому описі, (наприклад, сполуки, описаної загально або конкретно у цьому документі, її фармацевтично прийнятої солі або композицій, що містять таку сполуку).

У іншому аспекті, дане розкриття включає способи лікування суб'єкта, який має захворювання, розлад або стан, при якому модулювання сигналізації GLP-1R та/або GIPR є корисним для лікування основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану. Ці способи включають введення хімічної речовини, розкритої у цьому описі, (наприклад, сполуки, описаної загально або конкретно у цьому документі, її фармацевтично прийнятої солі або композицій, що містять таку сполуку) у кількості, ефективній для лікування захворювання, розладу або стану.

У додатковому аспекті пропонуються способи лікування, які включають введення суб'єкту хімічної речовини, розкритої у цьому описі (наприклад, сполуки, описаної загально або конкретно у цьому документі, її фармацевтично прийнятої солі або композицій, що містять таку сполуку). Ці способи включають введення хімічної речовини у кількості, ефективній для лікування захворювання, розладу або стану, при якому модулювання GLP-1R та/або GIPR є корисним для лікування основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану, тим самим лікуючи захворювання, розлад або стан.

У іншому аспекті, способи лікування можуть додатково включати:

(i) введення першого терапевтичного агенту, який модулює (наприклад, агонізує, частково агонізує або антагонізує) GLP-1R та/або GIPR, суб'єкту, як визначено у цьому описі у будь-якому місці;

(ii) визначення того, що суб'єкт страждає від одного або більше побічних ефектів (наприклад, відраза, нудота або блювання); та

(iii) припинення введення першого терапевтичного агенту та введення хімічної речовини, як описано у цьому документі (наприклад, сполуки, що має формулу (IAA), (IA) або (I)).

Необмежуючі приклади таких захворювань, розладів та станів включають метаболічний синдром; діабет (наприклад, діабет 2 типу); ожиріння; розлади, пов'язані з ожирінням; порушення переносимості глюкози; резистентність до інсуліну; неалкогольний стеатогепатит (NASH); жирову хворобу печінки; стеатогепатит; та інші форми запалення у метаболічно важливих тканинах, включаючи печінку, жир, підшлункову залозу, нирку та шлунково-кишковий тракт.

Інші необмежуючі приклади таких захворювань, розладів та станів включають неврологічні розлади, включають такі як: мозкова резистентність до інсуліну, помірне когнітивне порушення (MCI), хвороба Альцгеймера (AD), хвороба Паркінсона (PD), неспокій, деменція (наприклад, сенільна деменція), травматичне ураження головного мозку, хорея Гентінгтона, пізня дискінезія, гіперкінезія, маніакальний синдром, захворювання Паркінсона, синдром Стіла-Річарда, синдром Дауна, міастенія гравіс, травма нервів, травма мозку, васкулярний амілоїдоз, геморагічний інсульт I з амілоїдозом, запалення мозку, атаксія Фридрейха, гострий розлад сплутаності свідомості, аміотрофічний бічний склероз (ALS), глаукома та опосередковані апоптозом дегенеративні захворювання центральної нервової системи (наприклад, хвороба Крейцфельда–Якоба, губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби (синдром коров'ячого сказу), та гострий атрофічний синдром).

Додаткові інші необмежуючі приклади таких захворювань, розладів та станів включають

ураження кісток, що характеризується зміненим метаболізмом кісткової тканини, таким як остеопороз, включаючи постменопаузний остеопороз, низька міцність кісток, остеопенія, хвороба Педжета, остеолітичний метастаз у хворих на рак, остердистрофія при хворобі печінки, та зміненим метаболізмом кісткової тканини, викликаним нирковою недостаністю або гемодіалізом, переломом кістки, хірургічною операцією на кістках, старінням, вагітністю, захистом від переломів кісток, та неправильним харчуванням.

У певних варіантах здійснення, захворювання, розлад або стан являє собою діабет.

У інших варіантах втілення, захворювання, розлад або стан являє собою NASH.

У подальших інших варіантах втілення, захворювання, розлад або стан являє собою ожиріння.

У інших варіантах втілення, захворювання, розлад або стан являє собою хворобу Альцгеймера (AD) або хворобу Паркінсона (PD).

У подальших інших варіантах втілення, захворювання, розлад або стан являє собою ураження кісток, що характеризується зміненим метаболізмом кісткової тканини, таким як остеопороз, включаючи постменопаузний остеопороз, низька міцність кісток, остеопенія, хвороба Педжета, остеолітичний метастаз у хворих на рак, остердистрофія при хворобі печінки, та зміненим метаболізмом кісткової тканини, викликаним нирковою недостаністю або гемодіалізом, переломом кістки, хірургічною операцією на кістках, старінням або вагітністю.

У певних варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, є корисними для захисту від переломів кісток.

Способи, розкриті у цьому описі, можуть додатково включати лікування одного або більше станів, які є пов'язаними з, супутніми або є наслідком будь-якого одного або більше станів, розкритих у цьому описі. Як необмежуючий приклад, ці способи можуть додатково включати лікування одного або більше станів, які є супутніми або є наслідком діабету (наприклад, діабету 2 типу), таких як ожиріння, розлади, пов'язані з ожирінням, метаболічний синдром, порушення переносимості глюкози; резистентність до інсуліну; фактори ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, захворювання коронарної артерії, захворювання периферичної артерії, цереброваскулярне захворювання, гіпертензія та фактори ризику, що пов'язані з неконтрольованими рівнями холестерину та/або ліпідів, та/або запалення), ретинопатія, нефропатія, невропатія, NASH, перелом кістки та когнітивна дисфункція.

У іншому аспекті, у цьому розкритті представлені способи скринінгу потенційно придатної сполуки для лікування захворювання, розладу або стану, при якому модулювання GLP-1R та/або GIPR є корисним для лікування основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану; де зазначений спосіб включає:

(a) приведення у контакт потенційно придатної сполуки із (i) спряженим з β-арестином GPCR рецепторним сигнальним комплексом або (ii) одним або більше GPCR рецепторними сигнальними комплексами, які не є комплексованими з β-арестином (наприклад, неспряженим GLP-1R та/або неспряженим GIPR); та

(b) визначення (i) руйнування спряженого з β-арестином комплексу; або (ii) визначення утворення сигнального комплексу за відсутності спряження з β-арестином; де потенційно придатна сполука модулює (наприклад, агонізує, частково агонізує) GLP-1R та/або GIPR.

У певних варіантах здійснення, способи додатково включають вибір потенційно придатної сполуки, яка показує значення β-арестину (GLP-1R) EC_{50}>1 мкМ.

Способи можуть додатково включати визначення суб'єкту.

Способи можуть додатково включати введення одного або більше інших терапевтичних агентів (наприклад, у комбінації з хімічною речовиною, розкритою у цьому описі).

Варіанти втілення можуть включати одну або більше з наступних кращих властивостей.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують значення показнику AUC 0-25 % носія, що відповідає знаходженню максимального зменшення у амплітуді коливань рівня глюкози у порівнянні з контролем.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують значення цАМФ (GLP-1R) EC_{50} менше, ніж приблизно 1 нМ, що свідчить про те, що сполука є відносно потужним агоністом GLP-1R.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують значення цАМФ (GLP-1R) E_{max} більше, ніж приблизно 80 %, що свідчить про те, що сполука є агоністом, який може повністю активувати GLP-1R.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують значення цАМФ (GIPR) EC_{50} менше, ніж приблизно 10 нМ, що свідчить про те, що сполука є відносно потужним агоністом GIPR.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують значення цАМФ

(GIPR) EC50 менше, ніж приблизно 10 нМ, що свідчить про те, що сполука є відносно потужним антагоністом GIPR.

GLP-1 та GIP є сприйнятливими до швидкого розкладання за допомогою дипептидилпептидази-IV (DPP-IV) [див., наприклад, Deacon та ін., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995, 80, 952-957]. Таким чином, було показано, що GLP-1 та GIP демонструють відносно короткі періоди напіввиведення у людини внаслідок розкладання DPP-IV. Переважно, що сполуки, розкриті у цьому описі, мають порівняно тривалий період напіввиведення у присутності DPP-IV у порівнянні з періодом напіввиведення GLP-1 та GIP.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують значення спряження β-арестину (GLP-1R) EC_{50}>1 мкМ у дослідженні β-арестину (GLP1R), яке вимірює утворення комплексу між GLP-1R та β-арестином у клітинах. Значення β-арестину (GLP1R) EC_{50}>1 мкМ показує сполуку, що не суттєво індукує рекрутування β-арестину до GLP-1R.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, показують значення умовнорефлекторної виробленої відрази до їжі ("CTA")=0,6-1,0, що вказує на відсутність вимірюваної відрази (аверсії) до сполуки, яка є бажаною. Значення CTA=0,0-0,6 вказує на значну відразу до сполуки. Аналіз умовнорефлекторної виробленої відрази до їжі вимірює надання переваги розведеному розчину сахарину, який пов'язаний із введенням сполуки.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, мають знижену ймовірність виникнення небажаних побічних ефектів при введенні пацієнту. Необмежуючим прикладом такого побічного ефекту є нудота.

Інші варіанти здійснення включають ті, що описані у Докладному описі, малюнках та/або у пунктах Формули винаходу.

ОПИС МАЛЮНКІВ

На ФІГ. 1 показані типові сполуки формули (IAA).

Додаткові визначення

Для полегшення розуміння розкриття, викладеного у цьому описі, нижче визначено ряд додаткових термінів. Як правило, номенклатура, що використовується у цьому описі, та лабораторні процедури у органічній хімії, лікарській хімії та фармакології, описані у цьому документі, є добре відомими та зазвичай використовуються у даній галузі. Якщо не визначено інше, всі технічні та наукові терміни, що використовуються у цьому документі, загалом мають те саме значення, яке зазвичай розуміє фахівець у даній галузі, до якої належить це розкриття. Кожен з патентів, заявок, опублікованих заявок та інших публікацій, які згадуються у цьому описі та доданих додатках, включені у даний опис як посилання у повному обсязі.

Як використано у цьому описі, мається на увазі, що термін "GLP-1R" включає, без обмеження перерахованими, нуклеїнові кислоти, полінуклеотиди, олігонуклеотиди, смислові та антисмислові полінуклеотидні ланцюги, комплементарні послідовності, пептиди, поліпептиди, білки, гомологічні та/або ортологічні молекули GLP-1R, ізоформи, попередники, мутанти, варіанти, похідні, варіанти сплайсингу, алелі, різні види та їх активні фрагменти.

Як використано у цьому описі, мається на увазі, що термін "GIPR" включає, без обмеження перерахованими, нуклеїнові кислоти, полінуклеотиди, олігонуклеотиди, смислові та антисмислові полінуклеотидні ланцюги, комплементарні послідовності, пептиди, поліпептиди, білки, гомологічні та/або ортологічні молекули GIPR, ізоформи, попередники, мутанти, варіанти, похідні, варіанти сплайсингу, алелі, різні види та їх активні фрагменти.

Термін "прийнятний" відносно складу, композиції або інгредієнта, як використано у цьому описі, означає відсутність стійкого шкідливого впливу на загальний стан здоров'я суб'єкта, який лікується.

"API" відноситься до активного фармацевтичного інгредієнту.

Термін "IC_{50}" або "EC_{50}" відноситься до кількості, концентрації або дозування сполуки, яка потрібна для 50 % інгібування або активації максимальної реакції, що спостерігається для такої сполуки (або референсної сполуки, залежно від обставин) у дослідженні, у якому вимірюють таку реакцію (відповідь).

Терміни "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість, ” як використано у цьому описі, відносяться до достатньої кількості хімічної речовини (наприклад, сполуки, розкритої в основному або специфічно у цьому описі, її фармацевтично прийнятної солі, або композицій, що містять їх), яку вводять, яка буде полегшувати до деякого ступеню один або більше симптомів захворювання або стану, що лікують. Результат включає зменшення та/або полегшення ознак, симптомів або причин захворювання, або будь-яку іншу бажану зміну біологічної системи. Наприклад, "ефективна кількість" для терапевтичних застосувань становить кількість композиції, що містить сполуку, як розкрито у цьому описі, необхідну для забезпечення клінічно вираженого зменшення симптомів захворювання. Прийнятну "ефективну"

кількість у будь-якому окремому випадку визначають, використовуючи будь-який підходящий спосіб, такий як дослідження із збільшенням дози.

Термін "допоміжна речовина" або "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" означає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або носій, такий як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, носій, розчинник або інкапсулюючий матеріал. У одному варіанті здійснення кожен компонент є "фармацевтично прийнятним" у тому сенсі, що він є сумісним з іншими інгредієнтами фармацевтичної композиції та придатним для використання у контакті з тканиною або органом людини та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, імуногенності або інших проблем або ускладнень, співмірних із розумним співвідношенням користь/ризик. Див., наприклад, Remington: [The Science and Practice of Pharmacy, 21-ше вид.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6-те вид.; Rowe та інш., ред.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3-тє вид.; Ash та Ash ред.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2-ге вид.; Gibson ред.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009].

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до складу сполуки, який не спричиняє значного подразнення у організмі, до якого її застосовують, та не нейтралізує біологічну активність та властивості цієї сполуки. У деяких випадках фармацевтично прийнятні солі отримують шляхом взаємодії розкритої у цьому описі сполуки з кислотами, такими як гідрохлорна кислота, гідробромна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота та подібні. У деяких випадках фармацевтично прийнятні солі отримують шляхом взаємодії сполуки, що містить кислотну групу, розкриту у цьому описі, з основою, утворюючи сіль, таку як амонійна сіль, сіль лужного металу, така як натрієва або калійна сіль, сіль лужноземельних металів, така як сіль кальцію або магнію, сіль органічних основ, така як дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, тріс(гідроксиметил)метиламін, та солі з амінокислотами, такі як аргінін, лізин тощо, або інші методи, визначені раніше. Фармакологічно прийнятна сіль спеціально не обмежена, оскільки вона може бути використана у лікарських засобах. Приклади солі, яку сполуки, розкриті у цьому описі, утворюють з основою, включають наступні: їх солі з неорганічними основами, такими як натрій, калій, магній, кальцій та алюміній; їх солі з органічними основами, такі як метиламін, етиламін та етаноламін; їх солі з основними амінокислотами, такі як лізин та орнітин; та амонійні солі. Солі можуть являти собою солі приєднання кислот, які конкретно проілюстровані солями приєднання кислот з наступними: неорганічні кислоти, такі як гідрохлорна кислота, гідробромна кислота, гідройодна кислота, сірчана кислота, азотна кислота та фосфорна кислота; органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малонова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота та етансульфонова кислота; кислотні амінокислоти, такі як аспарагінова кислота та глутамінова кислота.

Термін "фармацевтична композиція" відноситься до суміші сполуки, розкритої у цьому описі, з іншими хімічними компонентами (які у даному документі разом називаються "допоміжними речовинами"), такими як носії, стабілізатори, розріджувачі, диспергуючі агенти, суспендуючі агенти та/або загусники. Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки у організм. У даній галузі існує безліч методик введення сполуки, включаючи, але не обмежуючись наведеними, ректальне, пероральне, внутрішньовенне, аерозольне, парентеральне, офтальмологічне, легеневе та місцеве введення.

Термін "суб'єкт" відноситься до тварини, включаючи, але не обмежуючись неведеними, приматів (наприклад, людину), мавпу, корову, свиню, вівцю, козу, коня, собаку, кота, кролика, щура або мишу. Терміни "суб'єкт" та "пацієнт" використовуються у цьому документі як взаємозамінні для посилання, наприклад, на суб'єкта-ссавця, такого як людина.

Мають на увазі, що терміни "лікувати", "лікуючий" та "лікування" у контексті лікування захворювання, розладу чи стану включають полегшення або усунення розладу, захворювання або стану або одного або декількох симптомів, пов'язаних з розладом, захворюванням або станом; або уповільнення прогресування, поширення або погіршення захворювання, розладу чи стану або одного або декількох їх симптомів.

Термін "гало" відноситься до фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) або йоду (I).

Термін "алкіл" відноситься до вуглеводневого ланцюгу, який може являти собою лінійний ланцюг або розгалужений ланцюг, що містить показану кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-10} показує, що група може мати від 1 до 10 (включно) атомів вуглецю у ній. Необмежуючі приклади включають метил, етил, ізо-пропіл, трет-бутил, н-гексил.

Термін "галоалкіл" відноситься до алкілу, у якому один або більше атомів водню заміненний(і) на незалежно вибрану гало групу.

Термін "алкокси" відноситься до -O-алкільного радикалу (наприклад, $-OCH_3$). мм

Термін "галоалкокси" відноситься до -O-галоалкільного радикалу (наприклад, $-OCH_3$).

Термін "алкілен" відноситься до розгалуженого або нерозгалуженого двовалентного алкілу (наприклад, $-CH_2-$).

Термін "арилен" та подібні відносяться до двовалентних форм кільцевої системи, у цьому описі, двовалентного арилу.

Термін "алкеніл" відноситься до вуглеводневого ланцюгу, який може являти собою лінійний ланцюг або розгалужений ланцюг, що має один або декілька подвійних зв'язків вуглець-вуглець. Алкенільний залишок містить показану кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{2-6} означає, що група може мати від 2 до 6 (включно) атомів вуглецю у ній.

Термін "алкініл" відноситься до вуглеводневого ланцюгу, який може являти собою лінійний ланцюг або розгалужений ланцюг, що має один або декілька потрійних зв'язків вуглець-вуглець. Алкінільний залишок містить показану кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{2-6} означає, що група може мати від 2 до 6 (включно) атомів вуглецю у ній.

Термін "арил" відноситься до 6-вуглецевої моноциклічної, 10-вуглецевої біциклічної або 14-вуглецевої трициклічної ароматичної кільцевої системи, у якій 0, 1, 2, 3 або 4 атоми кожного кільця можуть бути заміщені замісником, та у якій зазначене кільце, що містить моноциклічний радикал, є ароматичним та у якій щонайменше одне з конденсованих кілець, що містить біциклічний або трициклічний радикал, є ароматичним, наприклад, тетрагідронафтил. Приклади арильних груп також включають феніл, нафтил та подібні.

Термін "циклоалкіл", як використано у цьому описі, включає насичені циклічні вуглеводневі групи, що мають від 3 до 10 атомів вуглецю, переважно від 3 до 8 атомів вуглецю, та більш переважно від 3 до 6 атомів вуглецю, де циклоалкільна група може бути необов'язково заміщеною. Кращі циклоалкільні групи включають, без обмеження перерахованими, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил та циклооктил.

Термін "гетероарил" відноситься до ароматичної 5-8-членної моноциклічної, 8-12-членної біциклічної або 11-14-членної трициклічної кільцевої системи, що має 1-3 гетероатоми, у випадку, коли вона є моноциклічною, 1-6 гетероатомів, у випадку, коли вона є біциклічною, або 1-9 гетероатомів, у випадку, коли вона є трициклічною, де зазначені гетероатоми вибирають з O, N або S (наприклад, атоми вуглецю та 1-3, 1-6 або 1-9 гетероатомів N, O або S, у випадку, коли вона є моноциклічною, біциклічною або трициклічною, відповідно), у якій 0, 1, 2, 3 або 4 атоми кожного кільця можуть бути заміщені замісником, та де зазначене кільце, що містить моноциклічний радикал, є ароматичним та де щонайменше одне з конденсованих кілець, що містять біциклічний або трициклічний радикал, є ароматичним (але не повинне бути кільцем, яке містить гетероатом, наприклад, тетрагідроізохінолініл. Приклади гетероарильних груп також включають піридил, фурил або фураніл, імідазоліл, бензімідазоліл, піримідиніл, тіофеніл або тієніл, хінолініл, індоліл, тіазоліл та подібні.

Термін "гетероцикліл" відноситься до неароматичної 5-8-членної моноциклічної, 8-12-членної біциклічної або 11-14-членної трициклічної кільцевої системи, що має 1-3 гетероатоми, у випадку, коли вона є моноциклічною, 1-6 гетероатомів, у випадку, коли вона є біциклічною, або 1-9 гетероатомів, у випадку, коли вона є трициклічною, де зазначені гетероатоми вибирають з O, N або S (наприклад, атоми вуглецю та 1-3, 1-6 або 1-9 гетероатомів N, O або S, у випадку, коли вона є моноциклічною, біциклічною або трициклічною, відповідно), у якій 0, 1, 2 або 3 атоми кожного кільця можуть бути заміщені замісником. Приклади гетероциклільних груп включають піперазиніл, піролідиніл, діоксаніл, морфолініл, тетрагідрофураніл та подібні.

Крім того, передбачається, що атоми, що складають сполуки даних варіантів здійснення, включають всі ізотопні форми таких атомів. Ізотопи, як використано у цьому описі, включають ті атоми, що мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Як загальний приклад та без обмеження перерахованими, ізотопи водню включають тритій та дейтерій, а ізотопи вуглецю включають ^{13}C та ^{14}C.

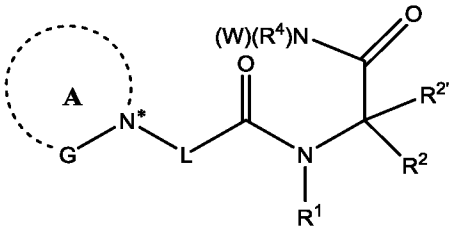
Деталі одного або декількох варіантів здійснення винаходу викладені у описі нижче та на малюнках. Інші особливості та переваги також будуть очевидні з Формули винаходу.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У цьому розкритті розглядаються хімічні речовини (наприклад, сполука або фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат та/або проліки сполуки), які модулюють (наприклад, агонізують або частково агонізують або антагонізують) рецептор глюкагоноподібного пептиду-1 ("GLP-1R") та/або рецептор шлункового інгібуючого поліпептиду ("GIPR"). Хімічні речовини є корисними,

наприклад, для лікування суб'єкта (наприклад, людини), який має захворювання, розлад або стан, при якому модуляція (наприклад, агонізм, частковий агонізм або антагонізм) активності GLP- 1R та/або GIPR є корисною для лікування або профілактики основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення модуляція призводить до підвищення (наприклад, збільшення) існуючих рівнів (наприклад, нормальних або нижче нормальних рівнів) активності GLP- 1R та/або GIPR (наприклад, сигналізація). У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, додатково модулюють (наприклад, послаблюють, роз'єднують) сигналізацію β-арестину відносно того, що спостерігається з природним лігандом. Це розкриття також включає композиції, а також інші способи використання та виготовлення зазначених хімічних речовин.

У одному аспекті, дане розкриття забезпечує сполуку, що має формулу (IAA), або її фармацевтично прийнятну сіль:



(IAA)

у якій:

кільце A являє собою:

(i) насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 кільцевих атомів (включно з G та міченим атомом азоту N*); або

(ii) насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 кільцевих атомів (включно з G та міченим атомом азоту N*), у якому:

- G являє собою C(O), S(O) або SO_2; та

- пунктирна кругла лінія, що з'єднує G та N*, являє собою двовалентну групу, яка включає від 1 до 6 кільцевих атомів; у якій:

(a) від 0 до 2 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві гетероатоми, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з N, $N(R^a)$, O, S та SO_2; та

(b) від 1 до 6 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві атоми вуглецю, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з C, CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b;

де:

(1) коли кільце A являє собою моноциклічне кільце, тоді кожен з 1-6 кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b; та

(2) коли кільце A являє собою біциклічне або трициклічне кільце, тоді застосовується (A) або (B):

(A) кожен з двох або трьох сусідніх кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C, CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b, та є конденсованими до другого кільця, яке вибирають з групи, що складається з таких як:

(a) C_{6-10} арил, необов'язково заміщений за допомогою 1-5 незалежно вибраних R^c;

(b) гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

(c) C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(d) гетероцикліл, що включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d; або

(B) один з кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи являє собою C та є спіро-конденсованим до другого кільця, яке вибирають з групи, що складається з таких як:

(a) C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(b) гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

L являє собою:

(i) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ (формула VIII), у якій m дорівнює від 1 до 6; n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8;

(ii) $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$ (формула IX), у якій n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8;

(iii) $-(CH_2)_q-$, у якій q дорівнює від 1 до 10;

(iv) -C(O)-; або

(v) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_p-$ (формула VIII), у якій m дорівнює від 1 до 6; та p дорівнює від 0 до 8;

X^1 являє собою -C(O)-; -N(R")C(O)-; -C(O)N(R")-; або -N(R")C(O)NR")-; де у кожному випадку R" незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4} алкілу;

X^2 являє собою:

(i) -O-;

(ii) -S-;

(iii) $-S(O)_t-$, у якій t дорівнює від 1 до 2;

(iv) $-C(Q^1)(Q^2)-$, у якій кожен з Q^1 та Q^2 незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4} алкілу; або Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-10} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу;

(v) C_{6-10} арилен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vi) гетероарилен, який включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(viii) гетероциклоалкілен, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d;

(ix) C_2-C_4 алкенілен, який необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 R^e; або

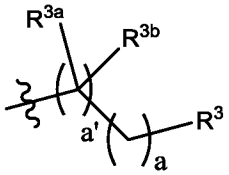
(x) C_2-C_4 алкінілен, який необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 R^e;

X^3 являє собою: -O-; -S-; або $-S(O)_t-$, де t дорівнює від 1 до 2;

кожен з R^1, R^2, та R^4 незалежно вибирають з групи, що складається з H та незаміщеного C_{1-3} алкілу;

$R^{2"}$ приймає значення, визначені відповідно до (AA) або (BB) нижче:

(AA)



$R^{2"}$ являє собою , у якій:

R^3 являє собою -C(O)OH, $-C(O)OR^{31}$, $-CH(C(O)OH)_2$ або карбоновокислотний ізостер (наприклад, амід або тетразоліл);

a дорівнює 0-5;

a" являє собою 0 або 1; та

кожен з R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою H або C_{1-3} алкіл;

(BB)

$R^{2"}$ та R^4, взяті разом з атомами, що з'єднують їх, утворюють кільце, що включає від 5 до 8 кільцевих атомів, де від 3 до 7 кільцевих атомів являють собою кільцеві атоми вуглецю, кожен з яких заміщений за допомогою від 1 до 2 замісників, незалежно вибраних з H, гало, гідрокси, оксо та C_{1-3} алкілу; та від 0 до 1 являє собою гетероатом (на додаток до N, прикріпленого до R^1), вибраний з O, -NH, $-N(C_{1-3}$ алкіл) та S (наприклад, R^4 та R^3, взяті разом з атомами, до яких кожен з них прикріплений, утворюють кільце, що включає 5-8 кільцевих атомів);

R^{31} являє собою:

(i) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e;

(ii) $-(C_{0-3}$ алкілен)-C_{3-10} циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(iii) $-(C_{0-3}$ алкілен)-гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(iv) $-(C_{0-3}$ алкілен)-C_{6-10} арил, де зазначений арил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або

(v) -(C_{0-3} алкілен)-гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, N(R^a), O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

у кожному випадку R^a незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: H; C_{1-4} алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл) та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл);

у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: R^{31}; C_{1-4} галоалкіл; –OH; оксо; -F; -N(R^a)(R''); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -C(=O)(C_{1-4} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл) та ціано;

у кожному випадку R^c незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e; C_{3-6} циклоалкіл; C_{1-4} галоалкіл; –OH; -гало; -NO_2; N_3; -N(R^a)(R''); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} тіоалкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл); та ціано;

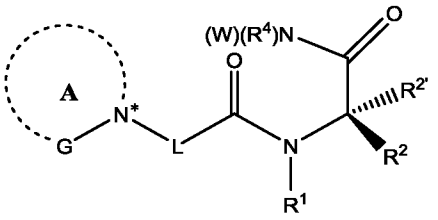
у кожному випадку R^d незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e; C_{1-4} галоалкіл; –OH; -F; Cl; -N(R^a)(R''); оксо; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл) та ціано;

у кожному випадку R^e незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: –OH; -N(R^a)(R''); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл) та ціано;

у кожному випадку R'', R''' та R'''' незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-6} алкілу; та

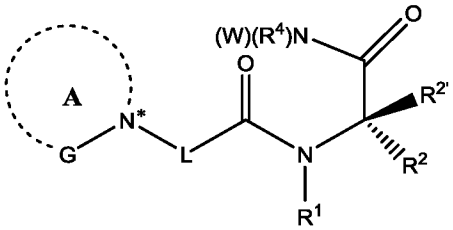
W являє собою пептид, що має формулу W'-R^5, у якій W" являє собою послідовність, що складається з 5-60 амінокислот, та R^5 являє собою С-кінцеву амінокислоту, складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп (наприклад, 1-2 групи, вибрані з ацильної групи та ПЕГ групи).

У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IIAA):



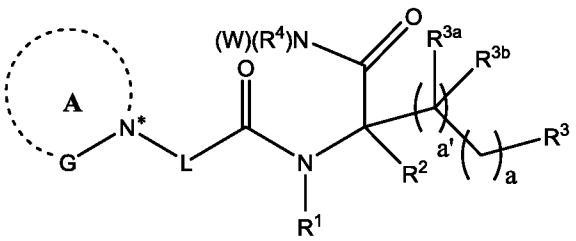
(IIAA).

У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IIAA-B):



(IIAA-B).

У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA):



(IA)

у якій:

кільце A являє собою:

(i) насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 кільцевих атомів (включно з G та міченим атомом азоту N*); або

(ii) насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 кільцевих атомів (включно з G та міченим атомом азоту N*), у якому:

- G являє собою C(O), S(O) або SO_2; та

- пунктирна кругла лінія, що з'єднує G та N*, являє собою двовалентну групу, яка включає від 1 до 6 кільцевих атомів; де:

(a) від 0 до 2 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві гетероатоми, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з N, $N(R^a)$, O, S та SO_2; та

(b) від 1 до 6 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві атоми вуглецю, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з C, CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b;

де:

(1) коли кільце A являє собою моноциклічне кільце, тоді кожен з 1-6 кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b; та

(2) коли кільце A являє собою біциклічне або трициклічне кільце, тоді застосовується (A) або (B):

(A) кожен з двох або трьох сусідніх кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C, CH та CR^b, та є конденсованими до другого кільця, яке вибирають з групи, що складається з таких як:

(a) C_{6-10} арил, необов'язково заміщений за допомогою 1-5 незалежно вибраних R^c;

(b) гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

(c) C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(d) гетероцикліл, що включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d; або

(B) один з кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи являє собою C та є спіро-конденсованим до другого кільця, яке вибирають з групи, що складається з таких як:

(a) C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(b) гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

L являє собою:

(i) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ (формула VIII), у якій m дорівнює від 1 до 6; n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8;

(ii) $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$ (формула IX), у якій n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8;

(iii) $-(CH_2)_q-$, у якій q дорівнює від 1 до 10;

(iv) -C(O)-; або

(v) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_p-$ (формула VIII), у якій m дорівнює від 1 до 6; та p дорівнює від 0 до 8;

X^1 являє собою -C(O)-; -N(R")C(O)-; -C(O)N(R")-; або -N(R")C(O)NR")-; де у кожному випадку R" незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4} алкілу;

X^2 являє собою:

(i) -O-;

(ii) -S-;

(iii) $-S(O)_t-$, у якій t дорівнює від 1 до 2;

(iv) $-C(Q^1)(Q^2)-$, у якій кожен з Q^1 та Q^2 незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4} алкілу; або Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-10} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d, та необов'язково конденсованим до фенілу;

(v) C_{6-10} арилен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vi) гетероарилен, який включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(viii) гетероциклоалкілен, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d;

(ix) C_2-C_4 алкенілен, який необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 R^e; або

(x) C_2-C_4 алкінілен, який необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 R^e;

X^3 являє собою: -O-; -S-; або $-S(O)_t-$, у якій t дорівнює від 1 до 2;

кожен з R^1, R^2 та R^4 незалежно вибирають з групи, що складається з H та незаміщеного C_{1-3} алкілу;

R^3 являє собою -C(O)OH, $-C(O)OR^{31}$, $-CH(C(O)OH)_2$ або карбоновокислотний ізостер (наприклад, амід або тетразоліл);

a дорівнює 0-5;

a" дорівнює 0 або 1;

кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою незалежно H або C_{1-3} алкіл;

R^{31} являє собою:

(i) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e;

(ii) -(C_{0-3} алкілен)-C_{3-10} циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(iii) -(C_{0-3} алкілен)-гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(iv) -(C_{0-3} алкілен)-C_{6-10} арил, де зазначений арил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або

(v) -(C_{0-3} алкілен)-гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

у кожному випадку R^a незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: H; C_{1-4} алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); та $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкіл);

у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: R^{31}; C_{1-4} галоалкіл; –OH; оксо; -F; -N(R^a)(R"); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -C(=O)(C_{1-4} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R"')(R""), $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкіл); та ціано;

у кожному випадку R^c незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e; C_{3-6} циклоалкіл; C_{1-4} галоалкіл; –OH; -гало; $-NO_2$; N_3; -N(R^a)(R"); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} тіоалкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R"')(R""), $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкіл); та ціано;

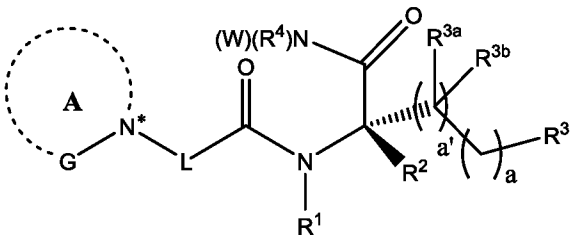
у кожному випадку R^d незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e; C_{1-4} галоалкіл; –OH; -F; Cl; -N(R^a)(R"); оксо; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R"')(R""), $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкіл); та ціано;

у кожному випадку R^e незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: –OH; --N(R^a)(R"); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R"')(R""), $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкіл); та ціано;

у кожному випадку R", R"' та R"" незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-6} алкілу; та

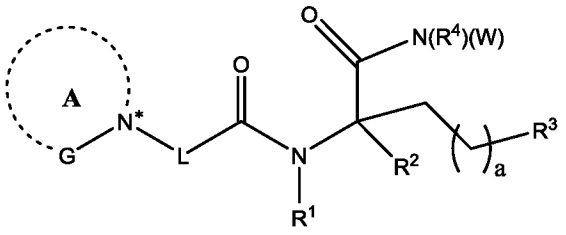
W являє собою пептид, що має формулу W'-R^5, у якій W" являє собою послідовність, що складається з 5-60 амінокислот, та R^5 являє собою C-кінцеву амінокислоту, складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп (наприклад, 1-2 груп, вибраних з ацильної групи та ПЕГ групи).

У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IIA):



(IIA).

У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I):



(I)

у якій:

кільце A являє собою:

(i) насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 кільцевих атомів (включно з G та міченим атомом азоту N*); або

(ii) насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 кільцевих атомів (включно з G та міченим атомом азоту N*), де:

- G являє собою C(O), S(O) або SO2; та

- пунктирна кругла лінія, що з'єднує G та N*, являє собою двовалентну групу, яка включає від 1 до 6 кільцевих атомів; де:

(a) від 0 до 2 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві гетероатоми, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з N, $N(R^a)$, O, S та SO_2; та

(b) від 1 до 6 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві атоми вуглецю, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з C, CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b;

де:

(1) коли кільце A являє собою моноциклічне кільце, тоді кожен з 1-6 кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b; та

(2) коли кільце A являє собою біциклічне або трициклічне кільце, тоді застосовується (A) або (B):

(A) кожен з двох або трьох сусідніх кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C, CH та CR^b, та є конденсованими до другого кільця, яке вибирають з групи, що складається з таких як:

(a) C_{6-10} арил, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(b) гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

(c) C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(d) гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d; або

(B) один з кільцевих атомів двовалентної групи являє собою C та є спіро-конденсованим до другого кільця, яке вибирають з групи, що складається з таких як:

(a) C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(b) гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

L являє собою:

(i) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$ (формула VIII), у якій m дорівнює від 1 до 6; n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8;

(ii) $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$ (формула IX), у якій n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8;

(iii) $-(CH_2)_q-$, у якій q дорівнює від 1 до 10;

(iv) -C(O)-; або

(v) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_p-$ (формула VIII), у якій m дорівнює від 1 до 6; та p дорівнює від 0 до 8;

X^1 являє собою -C(O)-; -N(R")C(O)-; -C(O)N(R")-; або -N(R")C(O)NR")-; де у кожному випадку R" незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4} алкілу;

X^2 являє собою:

(i) -O-;

(ii) -S-;

(iii) -S(O)$_t$-, у якій t дорівнює від 1 до 2;

(iv) -C(Q^1)(Q^2)-, у якій кожен з Q^1 та Q^2 незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4} алкілу; або Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-10} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсованим до фенілу;

(v) C_{6-10} арилен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vi) гетероарилен, який включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, N(R^a), O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(viii) гетероциклоалкілен, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N(R^a), O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d;

(ix) C_2-C_4 алкенілен, який необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 R^e; або

(x) C_2-C_4 алкінілен, який необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 R^e;

X^3 являє собою: -O-; -S-; або -S(O)$_t$-, у якій t дорівнює від 1 до 2;

кожен з R^1, R^2, та R^4 незалежно вибирають з групи, що складається з H та незаміщеного C_{1-3} алкілу;

R^3 являє собою -C(O)OH, -C(O)OR^{31} або карбоновокислотний ізостер; де R^{31} являє собою:

(i) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e;

(ii) -(C_{0-3} алкілен)-C_{3-10} циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(iii) -(C_{0-3} алкілен)-гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N(R^a), O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(iv) -(C_{0-3} алкілен)-C_{6-10} арил, де зазначений арил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або

(v) -(C_{0-3} алкілен)-гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, N(R^a), O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

a дорівнює 0-5;

у кожному випадку R^a незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: H; C_{1-4} алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл);

у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: R^{31}; C_{1-4} галоалкіл; –OH; оксо; -F; -N(R^a)(R''); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -C(=O)(C_{1-4} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл); та ціано;

у кожному випадку R^c незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e; C_{3-6} циклоалкіл; C_{1-4} галоалкіл; –OH; -гало; -NO_2; N_3; -N(R^a)(R''); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} тіоалкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл); та ціано;

у кожному випадку R^d незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e; C_{1-4} галоалкіл; –OH; -F; Cl; -N(R^a)(R''); оксо; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл); та ціано;

у кожному випадку R^e незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: –OH; -N(R^a)(R''); C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -OC(=O)(C_{1-6} алкіл); -C(=O)O(C_{1-6} алкіл); -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл); та ціано;

у кожному випадку R'', R''', та R'''' незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-6} алкілу; та

W являє собою пептид, що має формулу W'-R^5, у якій W" являє собою послідовність, що складається з 5-60 амінокислот, та R^5 являє собою C-кінцеву амінокислоту, складний ефір амінокислоти, або амід амінокислоти, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп (наприклад, 1-2 груп, вибраних з ацильної групи та ПЕГ групи).

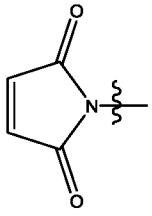
У деяких варіантах здійснення застосовуються одна або декілька умов щодо сполук, окреслених у цьому документі (наприклад, як зазначено у розділі нижче).

Умови щодо Сполук

У деяких варіантах здійснення, сполука відрізняється від CAS RN 1401463-49-7; та/або CAS RN 1116465-43-0; та/або CAS RN 1614237-35-2, та/або CAS RN 1614237-36-3; та/або CAS RN 1353718-57-6; та/або CAS реєстраційний номер: 1083307-90-7, у яких кожна із зареєстрованих хімічних структур включена у даний опис шляхом посилання.

У деяких варіантах здійснення, сполука не являє собою будь-яку зі сполук, розкритих у Nacheva та інш., Organic & Biomolecular Chemistry, 2012, 10 (38), 7840-7846, Chopra та інш., Bioconjugate Chemistry, 2009, 20 (2), 231-240, та PCT публікації заявки [№ WO 2013/148579], кожен з яких включений шляхом посилання.

У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою інше, ніж незаміщений малеімід-1-ил, тобто:

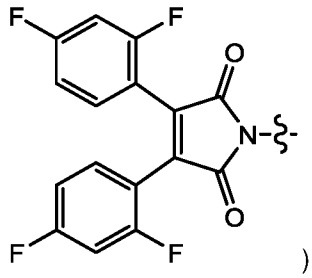


.

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2- або -$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-, тоді кільце A являє собою інше, ніж незаміщений малеімід-1-ил.

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2- або -$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-, та a дорівнює 1, тоді кільце A являє собою інше, ніж незаміщений малеімід-1-ил.

У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою інше, ніж заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил, тобто:

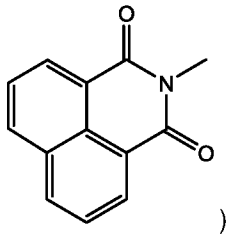


).

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою -$(CH_2)_3$-, тоді кільце A являє собою інше, ніж заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил).

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою -$(CH_2)_3$-, та a дорівнює 1, тоді кільце A являє собою інше, ніж заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил).

У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою інше, ніж необов'язково заміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл, (наприклад, інше, ніж незаміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл, тобто:



).

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою -$(CH_2)_3$-, тоді кільце A являє собою інше, ніж необов'язково заміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл, (наприклад, інше, ніж незаміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл).

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою -$(CH_2)_3$-, та a дорівнює 0, тоді кільце A являє собою інше, ніж необов'язково заміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл,

(наприклад, незаміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл).

У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою інше, ніж:

(i) незаміщений малеімід-1-ил; та

(ii) заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил).

У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою інше, ніж:

(i) незаміщений малеімід-1-ил;

(ii) заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил), та

(iii) необов'язково заміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл, (наприклад, інше, ніж незаміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл).

У деяких варіантах здійснення:

(i) коли L являє собою $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ або $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$, тоді кільце A являє собою інше, ніж незаміщений малеімід-1-ил; та

(ii) коли L являє собою $-(CH_2)_3-$, тоді кільце A являє собою інше, ніж заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил).

У деяких варіантах здійснення:

(i) коли L являє собою $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ або $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$, та a дорівнює 1, тоді кільце A являє собою інше, ніж незаміщений малеімід-1-ил; та

(ii) коли L являє собою $-(CH_2)_3-$, та a дорівнює 1, тоді кільце A являє собою інше, ніж заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил).

У деяких варіантах здійснення:

(i) коли L являє собою $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ або $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$, тоді кільце A являє собою інше, ніж незаміщений малеімід-1-ил;

(ii) коли L являє собою $-(CH_2)_3-$, тоді кільце A являє собою інше, ніж заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил); та

(iii) коли L являє собою $-(CH_2)_3-$, тоді кільце A являє собою інше, ніж необов'язково заміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл, (наприклад, інше, ніж незаміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл).

У деяких варіантах здійснення:

(i) коли L являє собою $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ або $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$, та a дорівнює 1, тоді кільце A являє собою інше, ніж незаміщений малеімід-1-ил;

(ii) коли L являє собою $-(CH_2)_3-$, та a дорівнює 1, тоді кільце A являє собою інше, ніж заміщений малеімід-1-ил (наприклад, інше, ніж 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил); та

(iii) коли L являє собою $-(CH_2)_3-$, та a дорівнює 0, тоді кільце A являє собою інше, ніж необов'язково заміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл, (наприклад, незаміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл.

У деяких варіантах здійснення, перші три амінокислоти у W" мають являти собою гліцин-треонін-фенілаланін (GTF).

У деяких варіантах здійснення, W" має включати 11 або більше амінокислот (наприклад, 12 або більше, 13 або більше, 14 або більше, 15 або більше, 16 або більше, 17 або більше, 18 або більше, 19 або більше, 20 або більше, 25 або більше, 30 або більше амінокислот).

У деяких варіантах здійснення, перші три амінокислоти у W" мають являти собою гліцин-треонін-фенілаланін (GTF); та W" має включати 11 або більше амінокислот (наприклад, 12 або більше, 13 або більше, 14 або більше, 15 або більше, 16 або більше, 17 або більше, 18 або більше, 19 або більше, 20 або більше, 25 або більше, 30 або більше амінокислот).

У певних з цих варіантів здійснення застосовують одне або більше з наступного. Кільце A являє собою незаміщений малеімід-1-ил, та L являє собою $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_5-C(O)NH-CH_2-$ або $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_6-$ (необов'язково, a дорівнює 1). Кільце A являє собою заміщений малеімід-1-ил (наприклад, 3,4-біс(2,4-дифторфеніл)-малеімід-1-ил), та L являє собою $-(CH_2)_3-$ (необов'язково, a дорівнює 1). Кільце A являє собою необов'язково заміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл, (наприклад, незаміщений N-[2-(1,3-діоксо-1H-бенз[de]ізохінолін-2(3H)-іл) (необов'язково, a дорівнює 0).

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою $(CH_2)_q$, q не дорівнює 3. У певних варіантах здійснення, коли кільце A є заміщеним за допомогою 2 R^b груп, обидві ці R^b групи не являють собою o, п-(ди-фтор)феніл, або кільце A є заміщеним за допомогою 2 o, п-(ди-фтор)фенільних груп, перша амінокислота у послідовності W" не являє собою валін, або коли кільце A є заміщеним за допомогою 2 o, п-(ди-фтор)фенільних груп, L не являє собою $(CH_2)_3$; або коли L являє собою $(CH_2)_3$, перша амінокислота у послідовності W" не являє собою валін.

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, m являє собою 5, X^1 являє собою -C(O)NH-, n та p кожен являє собою нуль, та X^2 являє собою CQ^1Q^2,

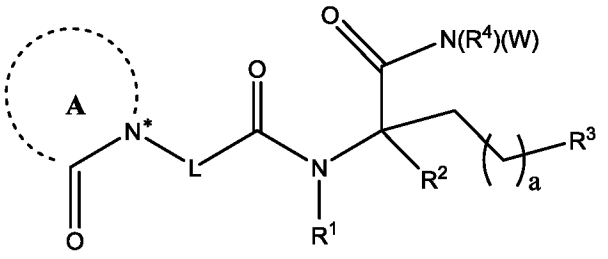
щонайменше один з Q^1 та Q^2 не являє собою H. У певних варіантах здійснення, коли L являє собою $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, m являє собою 5, X^1 являє собою -C(O)NH-, n та p кожен являє собою нуль, та X^2 являє собою CH_2, кільце A не являє собою –N-малеімід. У певних варіантах здійснення, коли L являє собою $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, m являє собою 5, X^1 являє собою -C(O)NH-, n та p кожен являє собою нуль, X^2 являє собою CH_2, та кільце A являє собою –N-малеімід, перша амінокислота у послідовності W" не являє собою гліцин.

У певних варіантах здійснення, коли L являє собою $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, m являє собою 2, X^1 являє собою -C(O)NH-, сума n та p дорівнює 5, та X^2 являє собою CQ^1Q^2, щонайменше один з Q^1 та Q^2 не являє собою H. У певних варіантах здійснення, коли L являє собою $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, m дорівнює 2, X^1 являє собою -C(O)NH-, сума n та p дорівнює 5, та X^2 являє собою CH_2, кільце A не являє собою –N-малеімід. У певних варіантах здійснення, коли L являє собою $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, m дорівнює 2, X^1 являє собою -C(O)NH-, сума n та p дорівнює 5, X^2 являє собою CH_2, та кільце A являє собою –N-малеімід, перша амінокислота у послідовності W" не являє собою аланін.

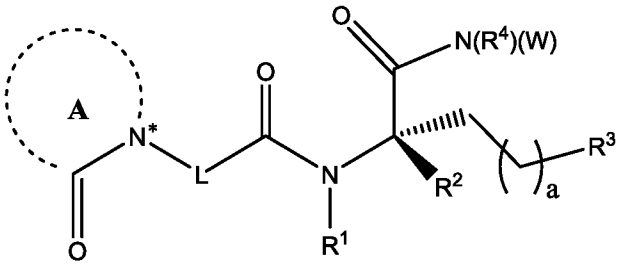
У певних варіантах здійснення, коли L являє собою $(CH_2)_q$, q не дорівнює 2; або коли L являє собою $(CH_2)_2$, кільце A не являє собою –N-малеімід; або коли L являє собою $(CH_2)_2$ та кільце A являє собою –N-малеімід, перша амінокислота у послідовності W" не являє собою аланін.

Кільце A

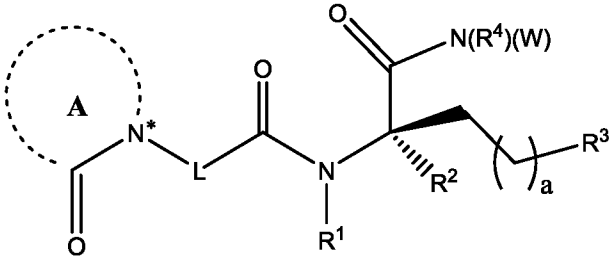
У деяких варіантах здійснення, G являє собою C(O). Як необмежуючий приклад, такі сполуки можуть включати ті, які мають формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB):



(I-A).

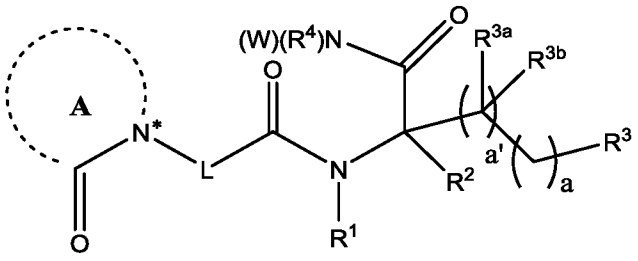


(I-AA)

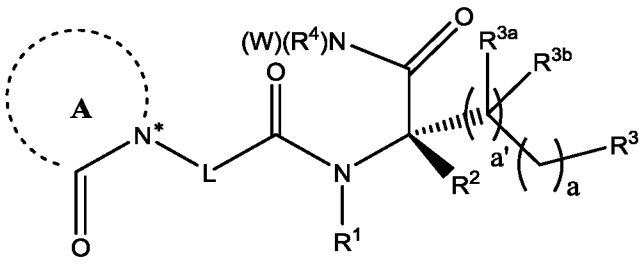


(I-AB)

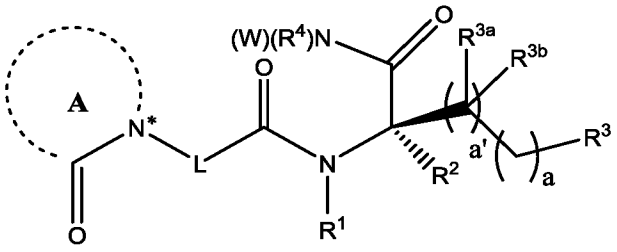
Додаткові необмежуючі приклади включають сполуки, що мають формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB):



(IA-A)

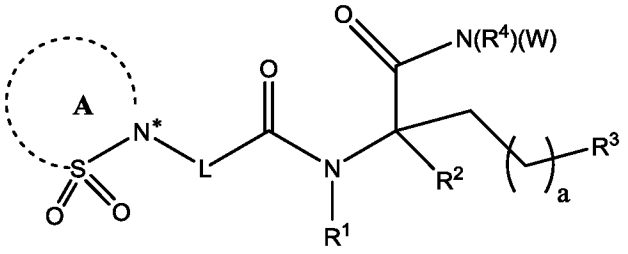


(IA-AA)

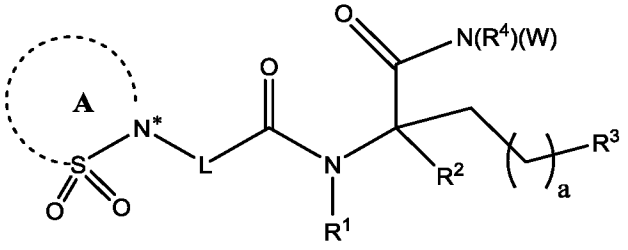


(IA-AB)

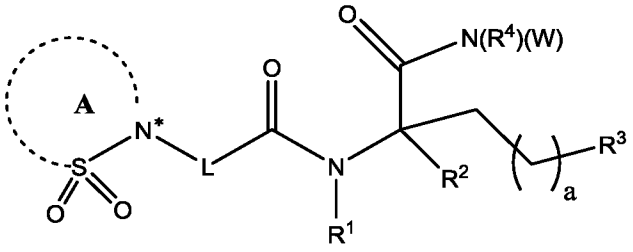
У деяких варіантах здійснення, G являє собою S(O) або SO_2. Як необмежуючий приклад, такі сполуки можуть включати ті, які мають формулу (I-B), (I-BA) або (I-BB):



(I-B).

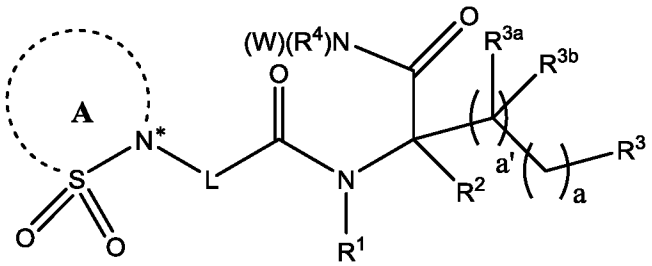


(I-BA)

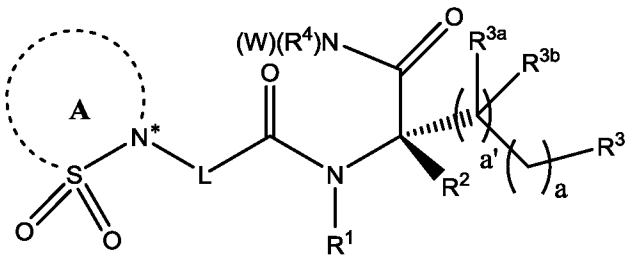


(I-BB)

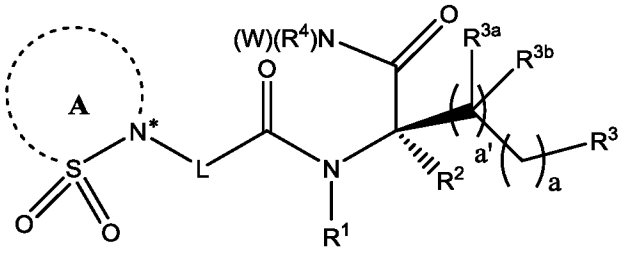
Додаткові необмежуючі приклади включають сполуки, що мають формулу (IA-B), (IA-BA) або (IA-BB):



(IA-B)



(IA-BA)



(IA-BB)

У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів.

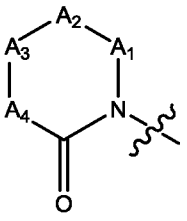
У певних з цих варіантів здійснення, кільце A є насиченим. У інших варіантах втілення, кільце A є ненасиченим. У певних з цих варіантів здійснення, кільце A включає 4-7 кільцевих атомів або 5-6 кільцевих атомів.

У певних варіантах здійснення, кільце A являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів.

У певних варіантах здійснення, кільце A являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 5 до 7 кільцевих атомів.

У певних варіантах здійснення, кільце A являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 5 до 6 кільцевих атомів.

У певних варіантах здійснення, кільце A має наступну формулу (III):



(III)

у якій:

A_1 являє собою зв'язок, A^{1A}-A^{1B}, C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$;

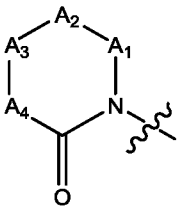
кожен з A^{1A} та A^{1B} незалежно являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$;

A_2 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$;

A_3 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$; O; S; SO_2, або $N(R^a)$;

A_4 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$; O; S; або $N(R^a)$; за умови, що A_3 та A_4 обидва не можуть являти собою O; S; або $N(R^a)$; або їх комбінацію.

У певних варіантах здійснення, кільце A має формулу (III):



(III)

у якій:

A_1 являє собою зв'язок, C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$;

A_2 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$;

A_3 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$; O; S; SO_2; або $N(R^a)$; та

A_4 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$; O; S; або $N(R^a)$; за умови, що A_3 та A_4 обидва не можуть являти собою O; S; або $N(R^a)$; або їх комбінацію.

У певних варіантах здійснення формули (III), A_1 являє собою інше, ніж зв'язок (тобто A_1 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$), та кільце A включає 6 кільцевих атомів (тобто кільце A являє собою 6-членне кільце).

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Наприклад, A_1 може являти собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_1 являє собою C(O).

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_2 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Наприклад, A_2 може являти собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_3 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Наприклад, A_3 може являти собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_3 являє собою O; S; SO_2; або $N(R^a)$.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_4 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Наприклад, A_4 може являти собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_4 являє собою O; S; або $N(R^a)$.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_2, A_3 та A_4 кожен незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$.

У певних варіантах здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший(інші) являє(являють) собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_2, A_3 та A_4 являє собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_3 являє собою O; S; SO_2; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_4 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_3 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_3 являє собою O. У ще інших варіантах здійснення, A_3 являє собою SO_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_2 та A_3 незалежно вибирають з групи, що складається з CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_4 являє собою O; S; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_3 незалежно вибирають з групи, що складається з CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_4 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_4 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_4 являє собою O.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), один або два (наприклад, один) з A_1, A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з CHR^b та $C(R^b)_2$, та інші являють собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2, A_3 та A_4 являє собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_3 являє собою O; S; SO_2; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_1 являє собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_3 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_3 являє собою O. У ще інших варіантах здійснення, A_3 являє собою SO_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2 та A_3 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_4 являє собою O; S; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_1 являє собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_4 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_4 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_4 являє собою O.

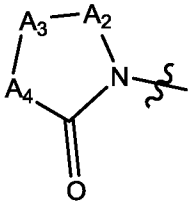
У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); та A_2, A_3 та A_4 кожен незалежно вибирають з групи, що складається з CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший(інші) являє/являють собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); та кожен з A_2, A_3 та A_4 являє собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); кожен з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_3 являє собою O; S; SO_2 або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_4 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_3 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_3 являє собою O. У ще інших варіантах здійснення, A_3 являє собою SO_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); A_2 та A_3 кожен незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_4 являє собою O; S; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_3 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_4 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_4 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_4 являє собою O.

У певних варіантах здійснення формули (III), A_1 являє собою зв'язок, та кільце A включає 5 кільцевих атомів (тобто кільце A являє собою 5-членне кільце), та кільце A має формулу (III-A):



(III-A).

У певних варіантах здійснення формули (III-A), A_2 являє собою C(=O). У інших варіантах втілення, A_2 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$; наприклад, A_2 може являти собою CH_2.

У певних варіантах здійснення формули (III-A), A_3 являє собою O; S; або $N(R^e)$. Наприклад, A_3 може являти собою S. Як інший приклад, A_3 може являти собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3 може являти собою NH).

У певних варіантах здійснення формули (III-A), A_4 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Наприклад, A_4 може являти собою CHR^b або $C(R^b)_2$. Як інший приклад, A_4 може являти собою CH_2.

У певних варіантах здійснення формули (III-A), A_2 являє собою C(=O); A_3 являє собою O; S; або $N(R^e)$; та A_4 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. У певних з цих варіантів здійснення, A_3 являє собою S. У інших варіантах втілення, A_3 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3 являє собою NH). У певних з цих варіантів здійснення, A_4 являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_4 являє собою CHR^b або $C(R^b)_2$.

У певних варіантах здійснення формули (III-A), A_2 являє собою C(=O); та кожен з A_3 та A_4 незалежно вибирають з CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. У певних з цих варіантів здійснення, кожен з A_3 та A_4 являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, один з A_3 та A_4 являє собою CH_2, та інший з A_3 та A_4 являє собою CHR^b або $C(R^b)_2$. У ще інших варіантах здійснення, кожен з A_3 та A_4 незалежно вибирають з CHR^b або $C(R^b)_2$.

У певних варіантах здійснення формули (III-A), A_2 являє собою CH_2, CHR^b, або $C(R^b)_2$, наприклад, A_2 може являти собою CH_2; та кожен з A_3 та A_4 незалежно вибирають з CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$ (наприклад, кожен з A_3 та A_4 являє собою CH_2).

У певних варіантах здійснення формули (III), A^1 являє собою A^{1A}-A^{1B}.

У певних із зазначених вище варіантів здійснення формули (III), кожен з A^{1A} та A^{1B} незалежно являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Як необмежуючий приклад, кожен з A^{1A} та A^{1B} може незалежно являти собою CH_2.

У певних варіантах здійснення формули (III) (коли A^1 являє собою A^{1A}-A^{1B}), A^2 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Як необмежуючий приклад, A^2 може являти собою CH_2.

У певних варіантах здійснення формули (III) (коли A^1 являє собою A^{1A}-A^{1B}), A^3 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Як необмежуючий приклад, A^3 може являти собою CH_2.

У певних варіантах здійснення формули (III) (коли A^1 являє собою A^{1A}-A^{1B}), A^4 являє собою CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. Як необмежуючий приклад, A^4 являє собою CH_2.

У певних із зазначених вище варіантів здійснення формули (III) та (III-A), у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як:

(i) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e;

(ii) -(C_{0-3} алкілен)-C_{6-10} арил, де зазначений арил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(iii) -(C_{0-3} алкілен)-гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, N(R^a), O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

(iv) -OH;

(v) -N(R^a)(R'');

(vi) C_{1-4} алкокси; та

(vii) C_{1-4} галоалкокси; та

(viii) -F.

У певних варіантах здійснення формули (III) та (III-A), у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як:

(i) C_{1-6} алкіл;

(iv) -OH;

(v) -N(R^a)(R'');

(vi) C_{1-4} алкокси;

(vii) C_{1-4} галоалкокси; та

(viii) -F.

У певних з описаних вище варіантів здійснення формули (III), у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e; феніл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; –OH; -F; -N(R^a)(R''); та C_{1-4} алкокси.

Необмежуючі приклади залишків кільця A, що мають формулу (III) або (III-A), виражені у табличному форматі у Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Приклад	A_1	A_2	A_3	A_4
III-1	Зв'язок	C(O)	S	CH2
III-2	CH2	CH2	CH2	CH2
III-3	Зв'язок	C(O)	NH	CH2
III-4	CH2	CH2	S	CH2
III-5	CH2	CH2	SO2	CH2
III-6	CH2-CH2	CH2	CH2	CH2
III-7	CH2	CH2	CH2	C(O)
III-8	CH2	CH2	O	CH2

У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 4 до 8 (наприклад, 4-7, 5-6) кільцевих атомів.

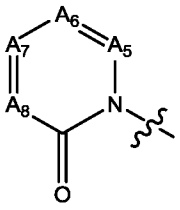
У певних варіантах здійснення, кільце A являє собою ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 4 до 7 кільцевих атомів.

У певних варіантах здійснення, кільце A являє собою ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 5 до 6 кільцевих атомів.

У певних варіантах здійснення, кільце A являє собою ненасичене моноциклічне кільце, яке включає 6 кільцевих атомів.

У певних варіантах здійснення, кільце A являє собою інше, ніж ненасичене моноциклічне кільце, яке включає 5 кільцевих атомів (наприклад, інше, ніж малеімід, наприклад, незаміщений або ди-заміщений малеімід).

У певних з цих варіантів здійснення, кільце A має формулу (IV):



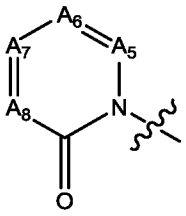
(IV),

у якій:

кожен з A_6, та A_7 незалежно вибирають з CH та CR^b; та

кожен з A_5 та A_8 незалежно являє собою N, CH або CR^b.

У певних з цих варіантів здійснення, кільце A має формулу (IV):



(IV),

у якій:

кожен з A_5, A_6 та A_7 незалежно вибирають з CH та CR^b; та

A_8 являє собою N, CH або CR^b.

У певних варіантах здійснення формули (IV), кожен з A_5, A_6, A_7 та A_8 незалежно вибирають з CH та CR^b. Наприклад, один або два з A_5, A_6, A_7 та A_8 являють собою незалежно вибраний CR^b, та інші являють собою CH. Як інший приклад, кожен з A_5, A_6, A_7 та A_8 являє собою CH.

У інших варіантах здійснення формули (IV), кожен з A_5, A_6 та A_7 незалежно вибирають з CH та CR^b, та A_8 являє собою N. Наприклад, один або два з A_5, A_6 та A_7 являють собою незалежно вибраний CR^b, та інші являють собою CH. Як інший приклад, кожен з A_5, A_6 та A_7 являє собою CH.

У додаткових інших варіантах здійснення формули (IV), A_5 являє собою N; та кожен з A_6, A_7 та A_8 незалежно вибирають з CH та CR^b (наприклад, один з A_6, A_7 та A_8 являє собою CR^b (наприклад, C-OH)).

У певних з описаних вище варіантів здійснення формули (IV), у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: R^{31}; C_{1-4} галоалкіл; –OH; $-N(R^a)(R'')$; C_{1-4} алкокси; та C_{1-4} галоалкокси.

У певних з описаних вище варіантів здійснення формули (IV), у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: R^{31}; –OH; $-N(R^a)(R'')$; C_{1-4} алкокси; та C_{1-4} галоалкокси.

У певних з описаних вище варіантів здійснення формули (IV), у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як:

(i) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e;

(ii) $-(C_{0-3}$ алкілен)-C_{6-10} арил, де зазначений арил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(iii) $-(C_{0-3}$ алкілен)-гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

(iv) -OH;

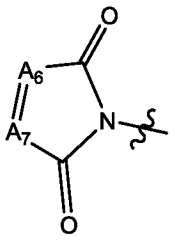
(v) $-N(R^a)(R'')$;

(vi) C_{1-4} алкокси;

(vii) C_{1-4} галоалкокси; та

(viii) -F.

У певних з цих варіантів здійснення, кільце A має формулу (V):



(V).

у якій:

кожен з A_6 та A_7 незалежно вибирають з CH та CR^b; та

A_8 являє собою N, CH або CR^b.

У інших варіантах здійснення формули (V), кожен з A_6 та A_7 являє собою CH. У інших варіантах здійснення формули (IV), A_6 та A_7 обидва не можуть являти собою CH.

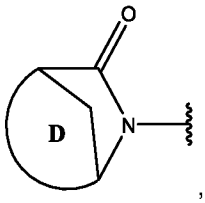
У певних варіантах здійснення формули (V), один з A_6 та A_7 являє собою CR^b, інший з A_6 та A_7 являє собою CH.

У інших варіантах здійснення формули (IV), кожен з A_6 та A_7 являє собою незалежно вибраний CR^b. У інших варіантах здійснення формули (IV), A_6 та A_7 обидва не можуть являти собою незалежно вибраний CR^b. У певних з цих варіантів здійснення, коли кожен з A_6 та A_7 являє собою незалежно вибраний CR^b, тоді обидва R^b замісники не можуть являти собою C_{6-10} арил (наприклад, феніл), заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c. Як інший приклад, обидва R^b замісники не можуть являти собою C_{6-10} арил (наприклад, феніл), заміщений за допомогою від 1 до 3 або від 1 до 2 незалежно вибраних R^c. Наприклад, обидва R^b замісники не можуть являти собою C_{6-10} арил (наприклад, феніл), заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних галогруп (наприклад, фтор). Як інший приклад, обидва R^b замісники не можуть являти собою C_{6-10} арил (наприклад, феніл), заміщений за допомогою від 1 до 3 або від 1 до 2 незалежно вибраних галогруп (наприклад, фтор). Наприклад, обидва R^b замісники не можуть являти собою дифторфеніл, наприклад, о, п-(ди-фтор)феніл.

У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 7 до 9 (наприклад, 7-8, наприклад, 7) кільцевих атомів.

У певних з цих варіантів здійснення застосовується (A) (наприклад, кожен з трьох суміжних кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C, CH, CR^b, CH_2, $C(R^b)H$, $C(R^b)_2$ та є конденсованими до другого кільця).

У певних з цих варіантів здійснення, кільце A має наступну формулу:



,

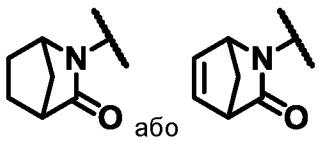
у якій D являє собою:

(c) C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

або

(d) гетероцикліл, що включає від 4 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

Як необмежуючі приклади зазначених вище варіантів здійснення, кільце A може являти собою:



або

.

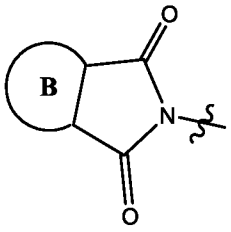
У деяких варіантах здійснення, кільце A являє собою насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 8 до 10 кільцевих атомів.

У певних з цих варіантів здійснення, кільце А є насиченим. У інших варіантах втілення, кільце А є ненасиченим.

У певних з цих варіантів здійснення застосовується (А) (наприклад, кожен з двох суміжних кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з C, CH та CR^b та є конденсованими до другого кільця). У інших варіантах втілення застосовується (В).

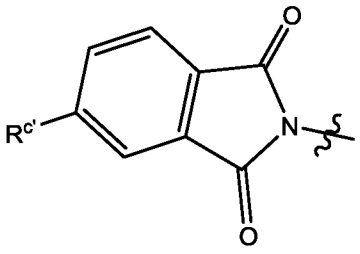
У певних варіантах здійснення, кільце А являє собою ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 8 до 10 кільцевих атомів. У певних з цих варіантів здійснення застосовується (А). У певних з цих варіантів здійснення, кільце А необов'язково додатково заміщене 1 оксо-групою.

У певних варіантах здійснення, застосовується (А), кільце А необов'язково додатково заміщене 1 оксо-групою, та кільце А має формулу (VI):



(VI).

У певних з цих варіантів здійснення, конденсоване кільце В являє собою конденсований C_{6-10} арил, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c. Наприклад, конденсоване кільце В може являти собою конденсований феніл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c. Як додатковий приклад, кільце А може мати формулу (VI-A):



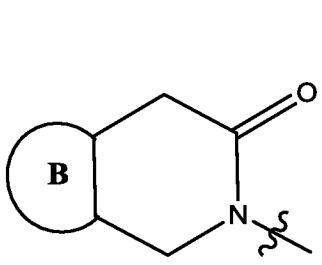
(VI-A)

у якій $R^{c'}$ являє собою H або R^c (наприклад, C_{1-6} алкіл, наприклад, CH_3).

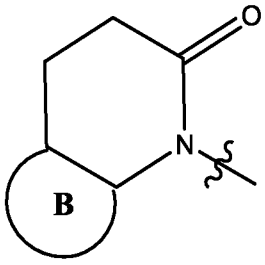
У певних варіантах здійснення формули (VI), кільце В являє собою конденсований C_{10} арил, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c (наприклад, незаміщений).

У певних варіантах здійснення формули (VI), кільце В являє собою конденсований гетероарил, що включає від 5 до 10 (наприклад, 6) кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 (наприклад, 1) кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c.

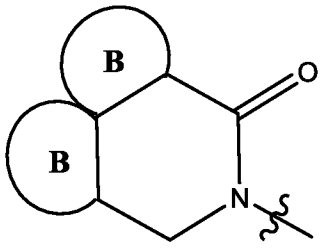
У певних варіантах здійснення, кільце А вибирають з одного з наступних:



,



, та



.

У певних зазначених вище варіантах здійснення, кожне конденсоване кільце В незалежно вибирають з таких як:

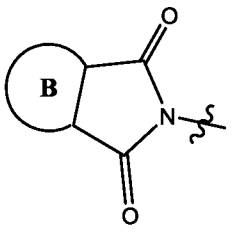
конденсований гетероарил, що включає від 5 до 10 (наприклад, 6) кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 (наприклад, 1) кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з N, N(R^a), O та S, де зазначений гетероарил є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c; та

конденсований C_{6-10} (наприклад, C_6) арил, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 (наприклад, від 1 до 2) незалежно вибраних R^c.

Як необмежуючий приклад, кожне конденсоване кільце B може являти собою незалежно конденсований C_{6-10} (наприклад, C_6) арил, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 (наприклад, від 1 до 2) незалежно вибраних R^c.

У певних варіантах здійснення, кільце A являє собою насичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 8-10 кільцевих атомів. У певних з цих варіантів здійснення застосовується (A). У інших варіантах втілення застосовується (B). У певних з цих варіантів здійснення, кільце A є необов'язково додатково заміщеним за допомогою 1 оксо-групи.

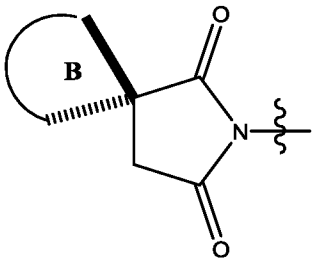
У певних варіантах здійснення застосовується (A), кільце A є необов'язково додатково заміщеним за допомогою 1 оксо-групи, та кільце A має формулу (VI):



(VI).

У певних з цих варіантів здійснення, конденсоване кільце B являє собою конденсований C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d. Наприклад, конденсоване кільце B може являти собою конденсований C_{3-6} циклоалкіл (наприклад, C_{3-4} циклоалкіл), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d (наприклад, R^d може являти собою C_{1-3} алкіл).

У інших варіантах втілення застосовується (B), кільце A є необов'язково додатково заміщеним за допомогою 1 оксо-групи та кільце A має формулу (VII):



(VII).

У певних з цих варіантів здійснення, спіро-конденсоване кільце B являє собою спіро-конденсований C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d. Наприклад, спіро-конденсоване кільце B являє собою спіро-конденсований C_{3-6} циклоалкіл (наприклад, C_{3-4} циклоалкіл), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d (наприклад, R^d може являти собою C_{1-3} алкіл).

Змінна L

У деяких варіантах здійснення, L має формула (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$.

У певних варіантах здійснення формули (VIII), m дорівнює від 2 до 6 (наприклад, m може являти собою 2).

У певних варіантах здійснення формули (VIII), m дорівнює 1.

У певних варіантах здійснення формули (VIII), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, X^1 може являти собою -N(H)C(O)-).

У певних варіантах здійснення формули (VIII), n+p>2. Наприклад, n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1). Як інший приклад, n+p>2 (наприклад, n+p=3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10).

У іншому варіанті здійснення, n+p>2.

У ще інших варіантах здійснення, n+p=0.

У певних варіантах здійснення формули (VIII), X^2 являє собою: -O-; -S-; або $-S(O)_t-$, у якій t являє собою 1 або 2. Наприклад, X^2 може являти собою -S-.

У певних варіантах здійснення формули (VIII), X^2 являє собою -C(Q^1)(Q^2)-.

У певних з цих варіантів здійснення, кожен з Q^1 та Q^2 незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4} алкілу. Наприклад, один з Q^1 та Q^2 може являти собою H, та інший з Q^1 та Q^2 може являти собою C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3). Наприклад, Q^1 може являти собою H; та Q^2 може являти собою C_{1-4} алкіл… Як інший приклад, кожен з Q^1 та Q^2 може являти собою H. Як додатковий приклад, кожен з Q^1 та Q^2 може являти собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл.

У інших варіантах втілення, Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-10} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу. Наприклад, Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу.

У певних зазначених вище варіантах здійснення, Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{4-6} (наприклад, C_4) циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^d.

У певних варіантах здійснення формули (VIII), X^2 являє собою:

(v) C_{6-10} арилен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vi) гетероарилен, який включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, N(R^a), O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d; або

(viii) гетероциклоалкілен, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N(R^a), O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d.

Наприклад, X^2 може являти собою:

(v) C_{6-10} арилен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або

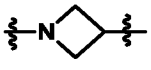
(vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

Як інший приклад, X^2 може являти собою:

(v) фенілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 (наприклад, 1-3, 1-2, 1) незалежно вибраних R^c; або

(vii) C_{3-6} циклоалкілен (наприклад, C_{3-4} циклоалкілен), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d (наприклад, R^d може являти собою C_{1-3} алкіл).

У певних варіантах здійснення формули (VIII), X^2 являє собою (viii) гетероциклоалкілен, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з N(R^a), O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d.

У певних варіантах здійснення формули (VIII), X^2 являє собою (viii) гетероциклоалкілен, який включає від 4 до 6 (наприклад, 4) кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 (наприклад, 1) кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N(R^a), O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d (наприклад, X^2 може являти собою ).

У деяких варіантах здійснення, L має формулу (IX): L має формулу (IX): -C(O)-(CH_2)$_n$-X^3-(CH_2)$_p$-. У певних з цих варіантів здійснення, n+p>2. Наприклад, n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1). Як інший приклад, n+p>2. У певних з цих варіантів здійснення, X^3 дорівнює -S-.

Необмежуючі L комбінації

[1] У певних варіантах здійснення формули (VIII):

m дорівнює від 2 до 6;

n+p>2; та

X^2 являє собою: -O-; -S-; або -S(O)$_t$-.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2.

У певних з цих варіантів здійснення, X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-).

У певних з цих варіантів здійснення, n+p>2.

У певних з цих варіантів здійснення, n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1).

У певних з цих варіантів здійснення X^2 являє собою -S-.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p>2.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p>2, та X^2 являє собою -S-.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1).

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-.

Наприклад, L може являти собою $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$.

[2] У певних варіантах здійснення формули (VIII):

m дорівнює від 2 до 6;

n+p>2; та

X^2 являє собою:

(i) $-C(Q^1)(Q^2)-$, у якій кожен з Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл; або Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-10} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу;

(v) C_{6-10} арилен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vi) гетероарилен, який включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, $N(R^a)$, O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d; або

(viii) гетероциклоалкілен, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2.

У певних з цих варіантів здійснення, X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-).

У певних з цих варіантів здійснення, n+p=0.

У певних з цих варіантів здійснення, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$.

У певних з цих варіантів здійснення, кожен з Q^1 та Q^2 являє собою H.

У певних з цих варіантів здійснення, Q^1 являє собою C_{1-4} алкіл.

У певних з цих варіантів здійснення, Q^2 являє собою C_{1-4} алкіл.

У певних з цих варіантів здійснення, кожен з Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3).

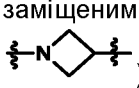
У певних з цих варіантів здійснення, Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу.

У певних з цих варіантів здійснення, X^2 являє собою:

(v) C_{6-10} арилен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або

(vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

У певних з цих варіантів здійснення, X^2 являє собою (viii) гетероциклоалкілен, що включає від 4 до 6 (наприклад, 4) кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 (наприклад, 1) кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з $N(R^a)$, O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d (наприклад, X^2 може являти собою


).

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=0.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3).

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: (v) C_{6-10} арилен (наприклад,

фенілен), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або (vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

[3] У певних варіантах здійснення формули (IX): n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^3 являє собою -S-.

[4] У певних варіантах здійснення формули (VIII):

m дорівнює 1;

n+p≤2; та

X^2 являє собою: -O-; -S-; $-S(O)_t-$ або $C(Q^1)(Q^2)$.

У певних з цих варіантів здійснення, n+p=2.

У певних з цих варіантів здійснення, X^2 являє собою –S-.

У певних з цих варіантів здійснення, n+p>2 (наприклад, n+p=0; або n+p=1).

У певних з цих описаних вище варіантів здійснення, X^2 являє собою $C(Q^1)(Q^2)$.

У певних з цих варіантів здійснення, кожен з Q^1 та Q^2 являє собою H.

У певних з цих варіантів здійснення, кожен з Q^1 та Q^2 являє собою C_{1-4} алкіл.

У певних з цих варіантів здійснення, Q^1 являє собою H; та Q^2 являє собою C_{1-4} алкіл.

Змінні R^1, R^2, $R^{2"}$ та R^4

У деяких варіантах здійснення, R^1 являє собою H. У деяких варіантах здійснення, R^2 являє собою H. У деяких варіантах здійснення, R^4 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення, два з R^1, R^2 та R^4 являють собою H.

У деяких варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення, R^2 являє собою незаміщений C_{1-3} алкіл (наприклад, метил).

У деяких варіантах здійснення, R^1 та R^4 являють собою H.

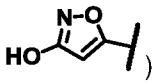
У деяких варіантах здійснення, $R^{2"}$ приймає значення, визначені відповідно до (AA).

У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1.

У певних з цих варіантів здійснення, кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

У певних з цих варіантів здійснення, кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою C_{1-3} алкіл (наприклад, метил).

У інших варіантах втілення, a" дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У інших варіантах втілення, R^3 являє собою карбоновокислотний ізостер. Необмежуючі приклади карбоновокислотних ізостерів включають некарбонові ациклічні кислоти, такі як фосфонова/фосфінова та сульфонова/сульфінова кислоти та сульфонаміди; модифіковані кислоти на вуглецевій основі, такі як гідроксамові кислоти, складні ефіри гідроксамової кислоти, ацилсечовини, ацилсульфонаміди та сульфонілсечовини; ізостери на основі необов'язково заміщеного гетероарилу та гетероциклілу, такі як сполуки на основі необов'язково заміщеного тетразолу, оксадіазол-5(4H)-тіону, тіадіазол-5(4H)-ону, оксатіадіазолу та його окислених форм, ізоксазолу, тіазолідиндіону, оксазолідиндіону, тетрамінової кислоти, та їх похідні; та ізостери на основі необов'язково заміщеного циклоалкілу та арилу, такі як сполуки на основі необов'язково заміщеного циклопентан-1,3-діону, фенолу та скварикової кислоти та їх похідних (наприклад, тетразоліл або амід). У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою амід. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою необов'язково заміщений тетразоліл (наприклад, незаміщений тетразоліл). У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою необов'язково заміщений ізоксазоліл (наприклад, ізоксазоліл, заміщений гідрокси-групою (наприклад, 

).

У деяких варіантах здійснення, a дорівнює 1-5 (наприклад, 1-4, 1-3, 1-2). У деяких варіантах здійснення, a дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 1. У інших варіантах втілення, a дорівнює 2. У ще інших варіантах здійснення, a дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1, 2 або 3 (наприклад, a=0; або a=1; або a=2).

Змінні W, W" та R^5

W являє собою пептид, що має формулу W'-R^5, у якій W" являє собою послідовність, що складається з 5-60 амінокислот, та R^5 являє собою C-кінцеву амінокислоту, складний ефір амінокислоти, або амід амінокислоти, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп (наприклад, 1-2 груп, вибраних з ацильної групи та ПЕГ групи). Як використано у цьому описі, "пептид" відноситься до ланцюгу амінокислотних мономерів (іноді називаються "залишками"), зв'язаних пептидними (амідними) зв'язками (або їх ізостеричною заміною), які мають N-кінцевий (N-R^4 у формулах (IAA), (IA) або (I)) та C-кінцевий амінокислотний залишок (R^5) на кожному з кінців пептиду. Термін пептид також включає модифіковані пептиди, включаючи, наприклад, будь-яку одну або більше з модифікацій, розкритих у цьому описі.

Складові амінокислоти та їх модифікації

У деяких варіантах здійснення, W включає одну або більше амінокислот природного походження, знайдених, наприклад, у поліпептидах та/або білках, що виробляються живими організмами, таких як Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M), Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q), Asp (D), Glu (E), Lys (K), Arg (R) та His (H).

У деяких варіантах здійснення, W включає одну або більше незалежно вибраних модифікацій, які присутні у так званих модифікованих пептидах. Такі модифікації включають, не обмежуючись наведеними: (i) включення лактамового містка; (ii) циклізацію типу голова-до-хвоста; (iii) одну або декілька альтернативних або неприродних (D або L) амінокислот, таких як синтетичні ненативні амінокислоти, замінені амінокислоти та D-амінокислоти; (iv) заміщення пептидних зв'язків; (v) направляючі групи; та подібні. У певних варіантах втілення, W включає одну модифікацію у будь-якому W" або R^5 компоненті. У інших варіантах втілення, W включає більше ніж одну незалежно вибрану модифікацію (наприклад, 2 незалежно вибрані модифікації, 3 незалежно вибрані модифікації, 4 незалежно вибрані модифікації, 5 незалежно вибраних модифікацій, 6 незалежно вибраних модифікацій, 7 незалежно вибраних модифікацій, 8 незалежно вибраних модифікацій, 9 незалежно вибраних модифікацій або 10 незалежно вибраних модифікацій, які з'являються у W" та/або R^5 компоненті (наприклад, тільки у W" компоненті; або тільки у R^5 компоненті; або у обох W" та R^5 компонентах).

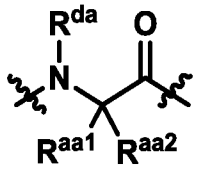
Необмежуючі приклади альтернативних або неприродних амінокислот включають такі як: D-амінокислоти; бета-амінокислоти; гомоцистеїн, фосфосерін, фосфотреонін, фосфотирозин, гідроксипролін, гама-карбоксиглутамат; гіппурова кислота, октагідроіндол-2-карбонова кислота, статин, 1,2,3,4,-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота, пеніциламін (3-меркапто-D-валін), орнітин, цитрулін, альфа-метил-аланін, пара-бензоїлфенілаланін, пара-аміно-фенілаланін, п-фторфенілаланін, фенілгліцин, пропаргілгліцин, саркозин та трет-бутилгліцин, діаміномасляна кислота, 7-гідрокси-тетрагідроізохінолін-карбонова кислота, нафтилаланін, біфенілаланін, циклогексилаланін, аміно-ізомасляна кислота, норвалін, норлейцин, трет-лейцин, тетрагідроізохінолін-карбонова кислота, піпеколінова кислота, фенілгліцин, гомофенілаланін, циклогексилгліцин, дегідролейцин, 2,2-діетилгліцин, 1-аміно-1-циклопентанкарбонова кислота, 1-аміно-1-циклогексанкарбонова кислота, аміно-бензойна кислота, аміно-нафтойна кислота, гамма-аміномасляна кислота, дифторфенілаланін, ніпекотинова кислота, альфа-аміномасляна кислота, тієніл-аланін, трет-бутилгліцин, трифторвалн; гексафторлейцин; фторовані аналоги; азид-модифіковані амінокислоти; алкін-модифіковані амінокислоти; ціано-модифіковані амінокислоти; та їх похідні (кожна з яких може являти собою, якщо прийнятно, незалежно D або L амінокислоти).

Необмежуючі приклади замін пептидного зв'язку включають сечовину, тіосечовину, карбамат, сульфонілсечовину, трифторетиламін, орто-(аміноалкіл)-фенілоцтову кислоту, пара-(аміноалкіл)-фенілоцтову кислоту, мета-(аміноалкіл)-фенілоцтову кислоту, тіоамід, тетразол, складний ефір боронової кислоти, олефінову групу та їх похідні.

Інші необмежуючі приклади модифікацій та/або залишків включають ПЕГілювання; глікозилювання; ГЕКілювання; ЕППілювання; ліпідування; ацетилювання; амідування; модифікації блокування кінцевих груп (наприклад, амідування С-кінці, введення С-кінцевого спиртового, альдегідного, складноефірного та тіоскладноефірного залишків); ціано-групи; фосфорилювання; циклізацію, кон'югування з направляючими залишками та/або агентами, які підвищують утримання у організмі (наприклад, агенти, такі як целюлоза, жирні кислоти, поліетиленгліколь (ПЕГ) або їх комбінації); введення ретро-інверсного пептидного фрагменту (тобто пептиду з обернення напрямку пептидного зв'язку на щонайменше одне положення).

У певних варіантах здійснення, W включає амінокислоти тільки природного походження. У інших варіантах втілення, W включає тільки альтернативні амінокислоти або амінокислоти неприродного походження. У ще інших варіантах здійснення, W включає одну або більше амінокислот природного походження та одну або більше альтернативних амінокислот або амінокислот неприродного походження. У певних зазначених вище варіантах здійснення, W включає тільки L амінокислоти; або W включає як D так і L амінокислоти; або W включає тільки D амінокислоти. Не бажаючи обмежуватися теорією, вважають, що включення D амінокислот може забезпечити підвищену in vivo або внутрішньоклітинну стабільність сполукам, розкритим у цьому описі.

У деяких варіантах здійснення, W включає амінокислотні залишки Формули ХАА:



XAA,

у якій кожен з R^{aa1} та R^{aa2} незалежно вибирають з таких як:

(a) H;

(b) C_{1-6} алкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 3 R^{ba};

(c) (C_{0-3} алкілен)-C_{3-10} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 R^{ba};

(d) (C_{0-3} алкілен)-гетероцикліл, де зазначений гетероцикліл включає від 3 до 10 кільцевих атомів, з яких 1-3 кільцеві атоми являють собою гетероатоми, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N(R^{da}), O та S, та де один або більше з гетероциклільних кільцевих атомів вуглецю є необов'язково заміщеними за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^{ba},

(e) (C_{0-3} алкілен)-C_6-C_{10} арил, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 R^{ca};

(f) (C_{0-3} алкілен)-гетероарил, де зазначений гетероарил включає від 5 до 10 кільцевих атомів, з яких 1-4 кільцеві атоми являють собою гетероатоми, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N, N(R^{da}), O та S, та де один або більше з гетероарильних кільцевих атомів вуглецю є необов'язково заміщеними за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^{ca};

АБО

(g) R^{aa1} та R^{da}, у групі –C(=O)CR^{aa1}(R^{aa2})N(R^{da})-, об'єднуються з утворенням кільця, що включає від 5 до 8 кільцевих атомів, де зазначене кільце включає: (a) від 1 до 6 кільцевих атомів вуглецю (на додаток до CR^{aa1}(R^{aa2})), кожен з яких є заміщеним за допомогою від 1 до 2 замісників, незалежно вибраних з H та C_{1-3} алкілу; та (b) від 0 до 3 кільцевих гетероатомів (на додаток до атому азоту, прикріпленого до R^{da}), кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з N(R^{da}), O та S;

у кожному випадку R^{ba} вибирають з групи, що складається з таких як: -C(=O)(OH); -C(=O)(C_{2-20} алкіл); -C(=O)NR'R''; -NHC(=NR")NR'R''; -C(=O)O(C_{2-20} алкіл); -S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} алкіл); оксо; F; C_{1-10} алкокси; C_{1-10} галоалкокси; азидо; -N(R^{ga})(R^{ha});

у кожному випадку R^{ca} незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: –OH; -SH; -F; -Cl; -Br; –NR'R''; C_{1-4} алкіл; C_{1-4} галоалкіл; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галоалкокси; -C(=O)O(C_{1-4} алкіл); -C(=O)(C_{1-4} алкіл); -C(=O)OH; -CON(R")(R''); -S(O)$_{1-2}$(NR'R''); -S(O)$_{0-2}$(C_{1-4} алкіл); ціано; -NR'C(=NR")NR'R"; C_{6-10} арил, необов'язково заміщений за допомогою 1-4 замісників, незалежно вибраних з гало-групи, C_{1-4} алкілу та C_{1-4} галоалкілу; та C_{3-6} циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних C_{1-4} алкілів;

у кожному випадку R^{da} незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: H, C_{1-6} алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; -C(O)(C_{1-4} алкіл); -C(O)O(C_{1-4} алкіл); -CON(R")(R''); -S(O)$_{1-2}$(NR'R''); -S(O)$_{1-2}$(C_{1-4} алкіл); -OH; та C_{1-4} алкокси; або R^{aa1} та R^{da}, у групі –C(=O)CR^{aa1}(R^{aa2}) N(R^{da})-, об'єднуються з утворенням кільця, що включає від 5 до 8 кільцевих атомів, як визначено вище;

у кожному випадку R^{ga} та R^{ha} незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: H; C_{1-4} алкіл; -C(=O)O(C_{2-20} алкіл); та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл); та

у кожному випадку R" та R'' незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: H та C_{1-4} алкіл; або R" та R'' разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють кільце, що включає від 3 до 8 кільцевих атомів, де зазначене кільце включає: (a) від 1 до 7 кільцевих атомів вуглецю, кожен з яких є заміщеним за допомогою від 1 до 2 замісників, незалежно вибраних з H та C_{1-3} алкілу; та (b) від 0 до 3 кільцевих гетероатомів (на додаток до атому азоту, прикріпленого до R" та R''), кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з N(H), O та S;

або їх C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

У деяких варіантах здійснення, W включає 25-45 амінокислотні залишки формули XAA, у якій R^{aa2} являє собою H; або їх C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

У певних з цих варіантів здійснення, R^{aa1} вибирають з групи, що складається з таких як:

- H;

- C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений за допомогою 1-2 замісників, вибраних з –NH_2, –OH, -SH, -SMe, -NH(C=NH)NH_2, CO2H та CO2NH_2;

- (C_1-C_6 алкілен)-феніл, необов'язково заміщений за допомогою 1-2 –OH;
- (C_1-C_6 алкілен)-індоліл; та
- (C_1-C_6 алкілен)-імідазоліл; або
- Raa1 та Rda, у групі –CH(Raa1)N(Rda)-, об'єднуються з утворенням піролідинового кільця.

Як необмежуючі приклади зазначеного вище, W може включати від 25 до 45 амінокислот природного походження, що зустрічаються, наприклад, у поліпептидах та/або білках, вироблених живими організмами, таких як Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M), Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q), Asp (D), Glu (E), Lys (K), Arg (R) та His (H); або їх C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

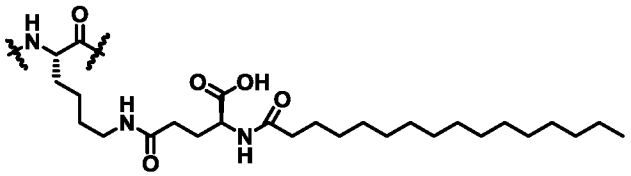
У певних варіантах здійснення, W включає від 1 до 2 (наприклад, 1) амінокислотних залишків формули XAA, у якій R^{aa2} являє собою H; R^{aa1} являє собою C_{1-6} алкіл, який є заміщеним за допомогою від 1 до 2 (наприклад, 1) R^{ba}; та

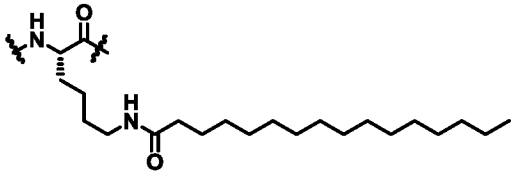
у кожному випадку R^{ba} незалежно вибирають з:

-N(R^{ga})(R^{ha});

або їх C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

Як необмежуючі приклади зазначеного вище, W може включають амінокислотний залишок, вибраний з:



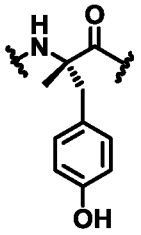


або їх C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

У певних варіантах здійснення, W включає від 1 до 2 (наприклад, 1) амінокислотних залишків формули XAA, у якій R^{aa2} являє собою C_{1-3} алкіл (наприклад, метил); та R^{aa1} являє собою інше, ніж H;

або їх C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

Необмежуючі приклади включають:



;

або його C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

Змінна W'

У деяких варіантах здійснення, W" являє собою послідовність, що складається з 20-60 (наприклад, 20-55, 20-50, 20-45, 20-40, 20-30, 20-35) амінокислот.

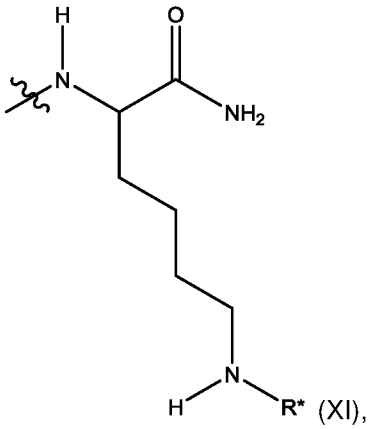
У деяких варіантах здійснення, W" являє собою послідовність, що складається з 30-60 (наприклад, 30-55, 30-50, 30-45, 30-40) амінокислот. У певних варіантах здійснення, W" являє собою послідовність, що складається з 25-45 (наприклад, 30-45) амінокислот. У певних варіантах здійснення, W" являє собою послідовність, що складається з 30-50 амінокислот. Наприклад, W" може являти собою послідовність, що складається з 30-45 амінокислот або з 30-40 амінокислот. У певних варіантах здійснення, W" може являти собою послідовність, що складається з 34, 35, 36, 37, 38 або 39 амінокислот; наприклад, 36 або 37 амінокислот; наприклад, 36 амінокислот. У певних варіантах здійснення, W" може являти собою послідовність, що складається з 25-28 амінокислот; наприклад, 26 або 27 амінокислот.

Змінна R^5

У деяких варіантах здійснення, R^5 являє собою амід C-кінцевої амінокислоти, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп. У інших варіантах втілення, R^5 являє собою C-кінцеву амінокислоту, яка є необов'язково заміщеною за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп.

У певних варіантах здійснення, R^5 являє собою C-кінцевий лізиловий залишок, наприклад, лізил-амідний залишок, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих

груп. Наприклад, R^5 може являти собою С-кінцевий L-лізил-амідний залишок, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп. У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI):



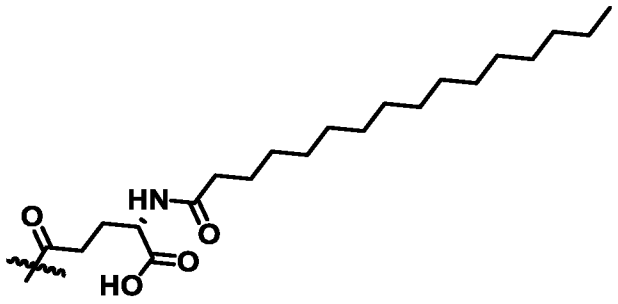
(XI),

у якій R* являє собою Н або модифікуючу групу. У певних з цих варіантів здійснення, формула (XI) являє собою L. У інших варіантах втілення, формула (XI) являє собою D.

У певних варіантах здійснення, R* являє собою Н.

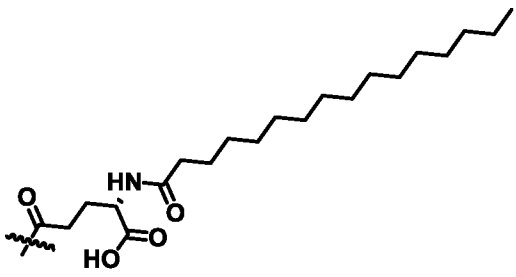
У певних варіантах здійснення, модифікуюча група (наприклад, R*) являє собою ацильну групу. Наприклад, ацильна група може являти собою C_{2-30} (наприклад, C_{2-20}, C_{2-10}, C_{2-6}) ацильну групу, яка є необов'язково заміщеною за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^f. У кожному випадку R^f вибирають з групи, що складається з таких як: -C(=O)(OH); -C(=O)(C_{2-20} алкіл); -C(=O)O(C_{2-20} алкіл); та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл); оксо; F; C_{1-10} алкокси; C_{1-10} галоалкокси; та -N(R^g)(R^h). У кожному випадку R^g та R^h незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: Н; C_{1-4} алкіл; -C(=O)(C_{2-20} алкіл); -C(=O)O(C_{2-20} алкіл); та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл).

У певних варіантах здійснення, модифікуюча група (наприклад, R*) являє собою C_{2-30} (наприклад, C_{2-20}, C_{2-10}, C_{2-6}) ацильну групу, яка є заміщеною за допомогою від 1 до 2 (наприклад, 2) незалежно вибраних R^f. У певних варіантах здійснення, у кожному випадку R^f можна незалежно вибрати з групи, що складається з таких як: -C(=O)(OH) та -N(R^g)(R^h); наприклад, у якій один з R^g та R^h незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: -C(=O)(C_{2-20} алкіл); -C(=O)O(C_{2-20} алкіл); та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл), наприклад, -C(=O)(C_{2-20} алкіл). Як приклад, модифікуюча група (наприклад, R*) може являти собою:

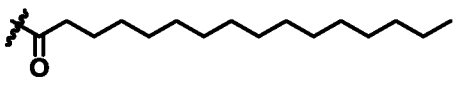


.

Як додатковий приклад, R* може являти собою:



або



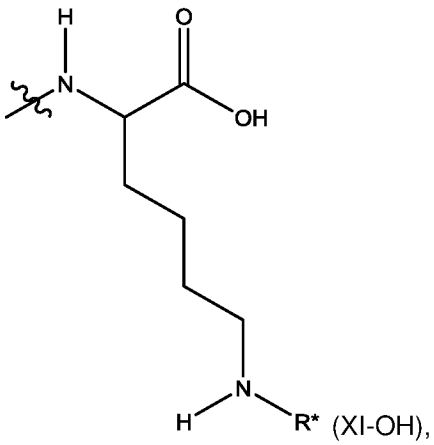
.

У деяких варіантах здійснення, R^5 являє собою С-кінцеву амінокислоту, яка є необов'язково

заміщеною за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп (наприклад, 1-2 груп, вибраних з ацильної групи та ПЕГ групи).

У певних варіантах здійснення, R^5 являє собою С-кінцевий лізин, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп (наприклад, 1-2 груп, вибраних з ацильної групи та ПЕГ групи). Наприклад, R^5 може являти собою С-кінцевий L-лізин, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп (наприклад, 1-2 груп, вибраних з ацильної групи та ПЕГ групи).

У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI-OH):



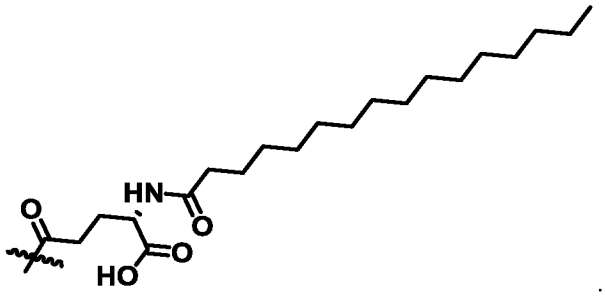
(XI-OH),

у якій R* являє собою Н або модифікуючу групу (наприклад, ацильну групу та ПЕГ групу). У певних з цих варіантів здійснення, формула (XI-OH) являє собою L. У інших варіантах втілення, формула (XI-OH) являє собою D.

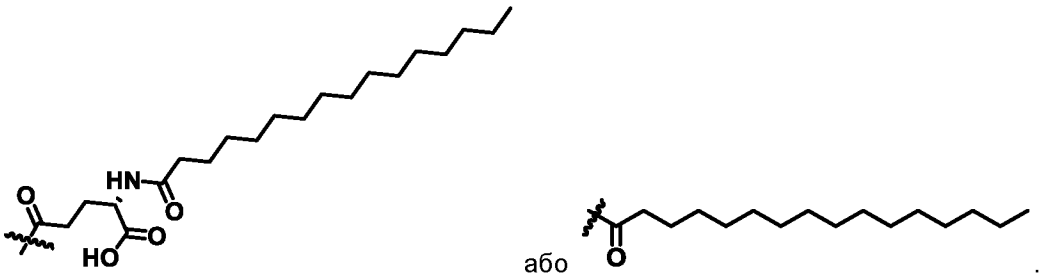
У певних варіантах здійснення формули (XI) та (XI-OH), R* являє собою Н.

У певних варіантах здійснення, модифікуюча група (наприклад, R*) являє собою ацильну групу. Наприклад, ацильна група може являти собою C_{2-30} (наприклад, C_{2-20}, C_{2-10}, C_{2-6}) ацильну групу, яка є необов'язково заміщеною за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^f. У кожному випадку R^f вибирають з групи, що складається з таких як: -C(=O)(OH); -C(=O)(C_{2-20} алкіл); -C(=O)O(C_{2-20} алкіл); та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл); оксо; F; C_{1-10} алкокси; C_{1-10} галоалкокси; та -N(R^g)(R^h). У кожному випадку R^g та R^h незалежно вибирають з групи, що складається з таких як Н; C_{1-4} алкіл; -C(=O)(C_{2-20} алкіл); -C(=O)O(C_{2-20} алкіл); та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл).

У певних варіантах здійснення, модифікуюча група (наприклад, R*) являє собою C_{2-30} (наприклад, C_{2-20}, C_{2-10}, C_{2-6}) ацильну групу, яка є заміщеною за допомогою 1-2 (наприклад, 2) незалежно вибраних R^f. У певних варіантах здійснення, у кожному випадку R^f можна незалежно вибрати з групи, що складається з -C(=O)(OH) та -N(R^g)(R^h); наприклад, у якій один з R^g та R^h незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: -C(=O)(C_{2-20} алкіл); -C(=O)O(C_{2-20} алкіл); та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкіл), наприклад, -C(=O)(C_{2-20} алкіл). Як приклад, модифікуюча група (наприклад, R*) може являти собою:



Як додатковий приклад, R* може являти собою:



Інші необмежуючі типові приклади ацильних модифікуючих груп представлені, наприклад, у Таблиці 2.

У інших варіантах втілення, модифікуюча група являє собою ПЕГ. Як використано у цьому описі, загальний термін "поліетиленгліколь" або "ПЕГ", відноситься до сумішей конденсаційних полімерів етиленоксиду та води, у лінійному або розгалуженому ланцюгу, представленому загальною формулою $H(OCH_2CH_2)_nOH$, у якій n дорівнює щонайменше 9. За відсутності подальшої характеристики, мається на увазі, що термін включає полімери етиленгліколю із середньою загальною молекулярною масою, вибраною у діапазоні від 5000 до 40000 Дальтон. "Поліетиленгліколь" або "ПЕГ" використовують у комбінації з чисельним суфіксом для того, щоб показати його приблизну середню молекулярну масу. Наприклад, ПЕГ-5000 відноситься до поліетиленгліколю, що має загальну середню молекулярну масу приблизно 5000. Як використано у цьому описі термін "ПЕГільований" або подібні терміни відноситься до сполуки, яка була модифікована з її природного стану шляхом зв'язування ПЕГ ланцюгу з пептидом. "ПЕГільований пептид" являє собою пептид, який має ПЕГ ланцюг, ковалентно прикріплений до цього пептиду.

У певних варіантах здійснення, R^5 являє собою С-кінцеву амінокислоту, вибрану з серіну, гліцину та аргініну.

У певних варіантах здійснення, R^5 являє собою амід С-кінцевої амінокислоти, вибраний з сериніл-амід, гліцил-амід та аргінініл-амід.

У певних варіантах здійснення, R^5 являє собою С-кінцевий гліцильний залишок (наприклад, С-кінцевий гліцин або С-кінцевий гліцил-амід).

У певних варіантах здійснення, R^5 являє собою С-кінцевий аргінінільний залишок (наприклад, С-кінцевий аргінін або С-кінцевий аргінінільний амід).

У певних варіантах здійснення, R^5 являє собою С-кінцевий серінільний залишок (наприклад, С-кінцевий серін або С-кінцевий серінільний амід).

Необмежуючі приклади W

У деяких варіантах здійснення, амінокислотна послідовність, присутня у W, являє собою, або включає, послідовність, яка присутня у нативних GLP-1-OH або $GLP\text{-}1\text{-}NH_2$. У інших варіантах втілення, амінокислотна послідовність, присутня у W, являє собою, або включає, послідовність, яка присутня у нативному GIP. У ще інших варіантах здійснення, амінокислотна послідовність, присутня у W, являє собою, або включає, гібридну послідовність, що має один або більше фрагментів (наприклад, функціональних фрагментів), які присутні у нативних GLP-1-OH або $GLP\text{-}1\text{-}NH_2$ та один або більше фрагментів (наприклад, функціональних фрагментів), які присутні у нативному GIP. Дане розкриття додатково розглядає варіації зазначених вище варіантів здійснення, наприклад, W являє собою, або включає, консервативно замінений варіант описаного вище, що означає, що один або більше амінокислотних залишків вихідного пептиду замінені іншими залишками, та що цей консервативно замінений пептид зберігає бажану біологічну активність. Приклади консервативних замін включають заміни амінокислот, які, як правило, не змінюють вторинну та/або третинну структуру сполук, розкритих у цьому описі, заміни, які не змінюють загальну або локальну гідрофобну властивість, заміни, які не змінюють загальний або локальний заряд, заміни залишками еквівалентного розміру бічного ланцюгу або заміни бічними ланцюгами з подібними реакційноздатними групами.

Дану амінокислоту можна замінити залишком, що має подібні фізіохімічні характеристики, наприклад, замінюючи один аліфатичний залишок на інший (наприклад, Ile, Val, Leu або Ala один на інший), або заміною одного полярного залишку на інший (наприклад, між Lys та Arg; Glu та Asp; або Gln та Asn). Інші такі консервативні заміни, наприклад, заміни цілих областей, що мають подібні гідрофобні характеристики або заміни залишків з однаковим об'ємом бічного ланцюгу, також входять у обсяг даного розкриття.

Амінокислоти можуть бути згруповані відповідно до подібностей у властивостях їх бічних ланцюгів [у A. L. Lehninger, у Biochemistry, друге вид., стор. 73-75, Worth Publishers, New York

(1975)]: (1) неполярні: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) незаряджені полярні: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) кислотні: Asp (D), Glu (E); (4) основні: Lys (K), Arg (R), His (H). Альтернативно, залишки природного походження можуть бути розділені на групи на основі загальних властивостей бічних ланцюгів: (1) гідрофобні: Норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp; (2) нейтральні гідрофільні: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln, Ala, Tyr, His, Pro, Gly; (3) кислотні: Asp, Glu; (4) основні: His, Lys, Arg; (5) залишки, які впливають на орієнтацію ланцюгу: Gly, Pro; (6) ароматичні: Trp, Tyr, Phe, Pro, His або гідроксипролін. Неконсервативні заміни означатимуть обмін члену одного з цих класів на інший клас.

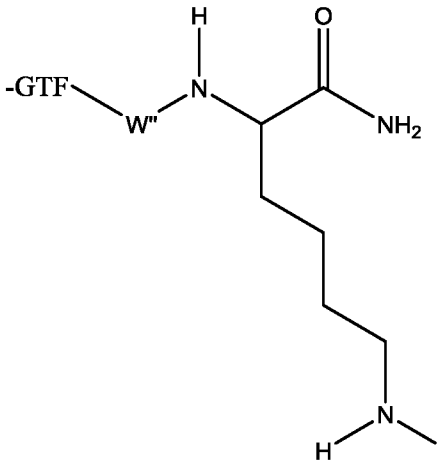
У певних варіантах здійснення, консервативні заміни для застосування у варіантах, розкритих у цьому описі, являють собою наступні: Ala на Gly або на Ser; Arg на Lys; Asn на Gln або на His; Asp на Glu або на Asn; Cys на Ser; Gln на Asn; Glu на Asp; Gly на Ala або на Pro; His на Asn або на Gln; Ile на Leu або на Val; Leu на Ile або на Val; Lys на Arg, на Gln або на Glu; Met на Leu, на Tyr або на Ile; Phe на Met, на Leu або на Tyr; Ser на Thr; Thr на Ser; Trp на Tyr або на Phe; Tyr на Phe або на Trp; та/або Phe на Val, на Tyr, на Ile або на Leu. Загалом, консервативні заміни охоплюють обмін залишками на залишки з подібними фізико-хімічними властивостями (тобто заміну гідрофобного залишку на іншу гідрофобну амінокислоту).

У ще інших варіантах здійснення, амінокислотна послідовність, присутня у W, являє собою, або включає, або ґрунтується на послідовності, яка присутня у пептиді, що має щонайменше 0,01 % GLP-1 рецептор-активаційної активності нативного GLP-1, наприклад, щонайменше 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %, 0,8 %, 1 %, 3 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % GLP-1 рецептор-активаційної активності нативного GLP-1-OH або GLP-1-NH_2 та/або щонайменше 0,01 % GIP рецептор-активаційної активності GIP, наприклад, щонайменше 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %, 0,8 %, 1 %, 3 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % GIP рецептор-активаційної активності нативного GIP.

Як використано у цьому описі, термін "нативний GLP-1" відноситься до пептиду, що містить послідовність людського GLP-1 (7-36 або 7-37), та термін "нативний GIP" відноситься до пептиду, що містить послідовність людського GIP (1-42). Як використано у цьому описі, мають на увазі, що загальне посилання на "GLP-1" або "GIP" за відсутності будь-якого додаткового позначення означає нативний GLP-1 або нативний GIP, відповідно.

У деяких варіантах здійснення, W має формулу (X): -GTF-W''-R^5, у якій W'' являє собою послідовність, що складається з 30-40 (наприклад, 31-36, 33) амінокислот.

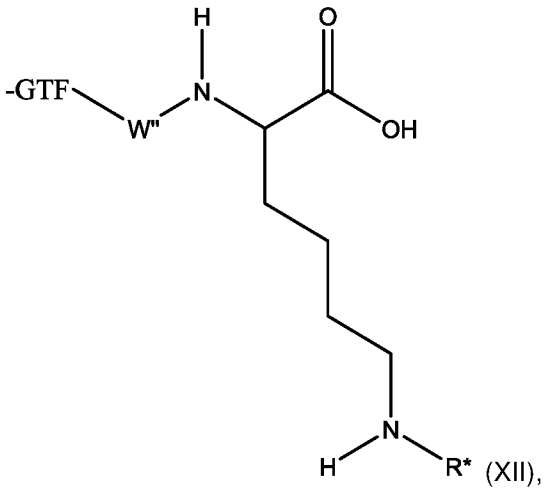
У певних варіантах здійснення, W має формулу (XII):



(XII),

у якій W'' являє собою послідовність, що складається з 30-40 (наприклад, 31-35, наприклад, 33) амінокислот, та R* являє собою H або модифікуючу групу (наприклад, ацильну групу та ПЕГ групу, як описано у цьому описі).

У певних варіантах здійснення, W має формулу (XII-OH):



(XII),

у якій W'' являє собою послідовність, що складається з 30-40 (наприклад, 31-35, наприклад, 33) амінокислот, та R* являє собою H або модифікуючу групу (наприклад, ацильну групу та ПЕГ групу, як описано у цьому описі).

У деяких варіантах здійснення, W має формулу (XIII):

-GTF-W'''-GPSSGAPPPS-R^5 (SEQ ID NO: 1); у якій W''' являє собою послідовність, що складається з 20-30 (наприклад, 21-25, наприклад, 23) амінокислот.

У деяких варіантах здійснення, W має формулу (XIV-AA):

GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)(Xaa14)(Xaa15)(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)(Xaa19)(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)(Xaa26)GPSSGAPPP(Xaa36)-R^5 (SEQ ID NO: 2A, яка вказана як SEQ ID NO: 35 у переліку послідовностей);

у якій:

Xaa3 являє собою F;

Xaa4 являє собою T або I (наприклад, T);

Xaa7 являє собою Y, V, L або K* (наприклад, Y);

Xaa9 являє собою I або S (наприклад, I);

Xaa10 являє собою Y, Y*, Q, A або (Aib) (наприклад, Y);

Xaa11 являє собою L, M або L* (наприклад, L);

Xaa12 являє собою D або E (наприклад, D);

Xaa13 являє собою K, G, R або E (наприклад, K);

Xaa14 являє собою Q або I (наприклад, Q);

Xaa15 являє собою A, H або R (наприклад, A);

Xaa16 являє собою A, Q або V (наприклад, A);

Xaa17 являє собою A, (Aib), K*, K або Q (наприклад, (Aib));

Xaa18 являє собою A, D, E, (Aib) або L (наприклад, A, D, E або L (наприклад, E));

Xaa19 являє собою F або A (наприклад, F);

Xaa20 являє собою V або I (наприклад, V);

Xaa21 являє собою N, A, Q, K* або E (наприклад, N);

Xaa24 являє собою I, L або V (наприклад, L);

Xaa25 являє собою A, K або I (наприклад, A);

Xaa26 являє собою Q-R, G-R-G-K*, Q або G (наприклад, G); та

Xaa36 являє собою S або відсутній (наприклад, S).

У деяких варіантах здійснення (наприклад, коли W має формулу (XIV-AA)), W має формулу (XIV):

GTF(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)QA(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F-(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS-R^5 (SEQ ID NO: 2);

у якій:

Xaa4 являє собою T або I (наприклад, T);

Xaa7 являє собою Y, V або L (наприклад, Y);

Xaa9 являє собою I або S (наприклад, I);

Xaa10 являє собою Y, Q або A (наприклад, Y);

Xaa11 являє собою L, M або L* (наприклад, L);

Xaa12 являє собою D або E (наприклад, D);

Xaa13 являє собою K, G або E (наприклад, K);

Xaa16 являє собою A або V (наприклад, A);

Xaa17 являє собою (Aib) або K (наприклад, (Aib));
Xaa18 являє собою E або L (наприклад, E);
Xaa20 являє собою V або I (наприклад, V);
Xaa21 являє собою N, A або E (наприклад, N);
Xaa24 являє собою L або V (наприклад, L); та
Xaa25 являє собою A або K (наприклад, A).

У певних варіантах здійснення, W має формулу (XIV-A):

GTF(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)QA(Xaa16)(Aib)-(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS-R^5 (SEQ ID NO: 3), у якій кожна з "Xaa" змінних є такою, як визначено у поєднанні із Формулою (XIV). У певних з цих варіантів здійснення, R^5 може приймати значення, визначені у цьому описі у іншому місці (наприклад, може мати формулу (XI); наприклад, D або L формулу (XI), та R* може приймати значення, визначені у цьому описі у іншому місці).

У певних варіантах здійснення, W має формулу (XIV-B):

GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R^5 (SEQ ID NO: 4). У певних з цих варіантів здійснення, R^5 може приймати значення, визначені у цьому описі у іншому місці (наприклад, може мати формулу (XI); наприклад, D або L формулу (XI), та R* може приймати значення, визначені у цьому описі у іншому місці).

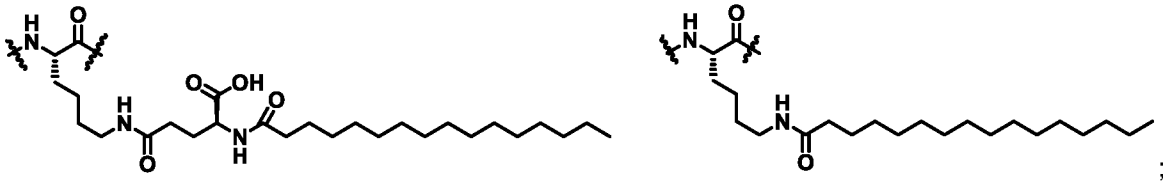
Як використано у цьому описі “(Aib)” відноситься до 2-аміноізомасляної кислоти (також відомої як α-аміноізомасляна кислота або α-метилаланін або 2-метилаланін).

Як використано у цьому описі, Y* відноситься до 2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-2-метилпропанової кислоти (наприклад, (S)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-2-метилпропанової кислоти). Як використано у цьому описі, L* відноситься до 2-аміно-2-метилпентанової кислоти (наприклад, (S)-2-аміно-2-метилпентанової кислоти),

або їх C-кінцевої амінокислоти або складного ефіру амінокислоти або аміду амінокислоти.

Як використано у цьому описі, K* являє собою лізиновий залишок, заміщений модифікуючою групою, або його C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

Необмежуючі приклади K* можуть включати амінокислотний залишок, вибраний з:



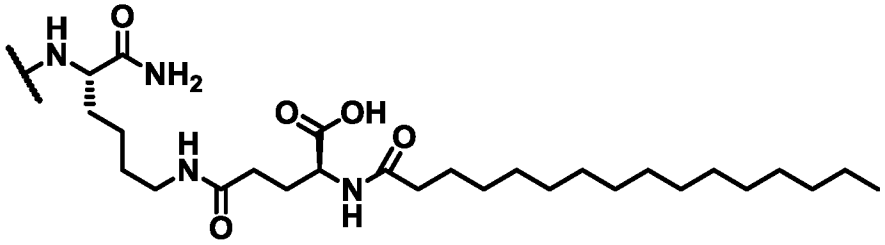
;

або їх C-кінцеву амінокислоту або складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти.

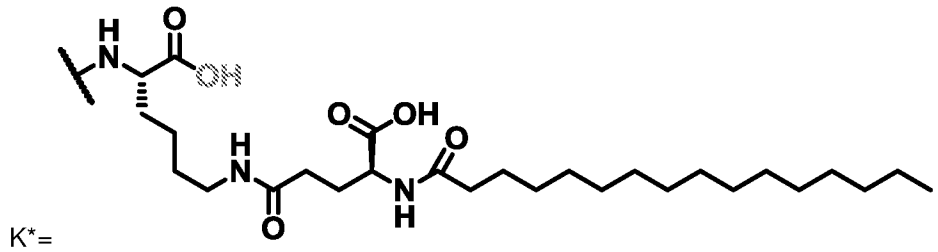
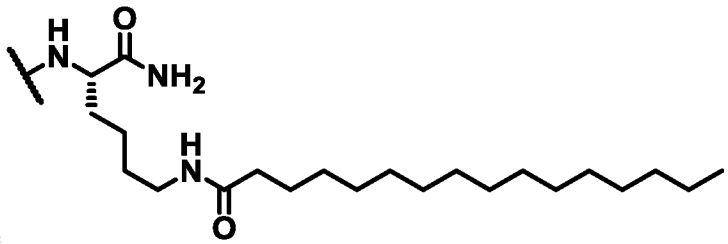
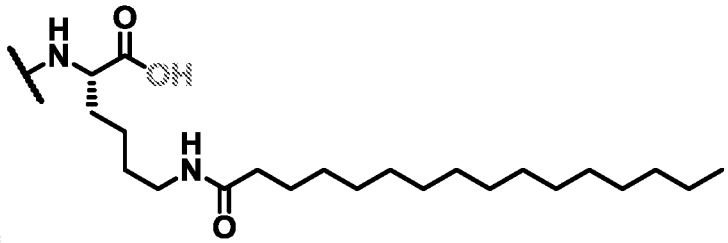
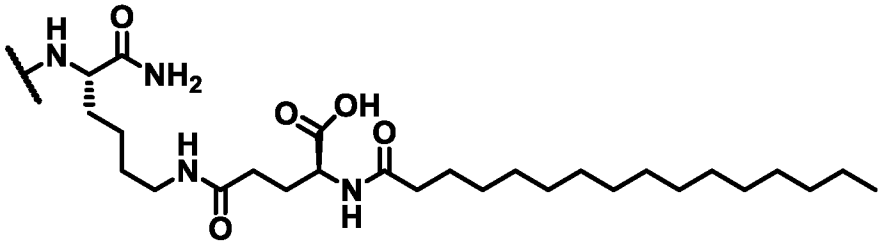
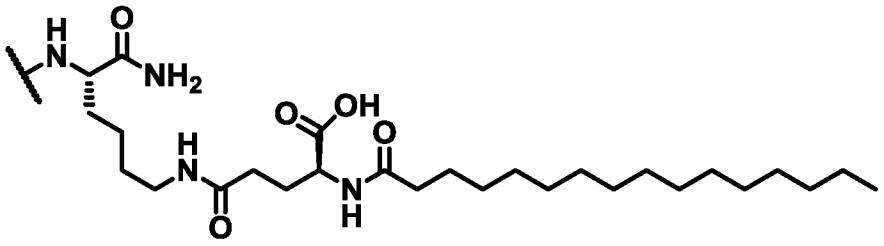
У деяких варіантах здійснення, W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34.

Наприклад, W може мати будь-яку з послідовностей, зображених у Таблиці 2.

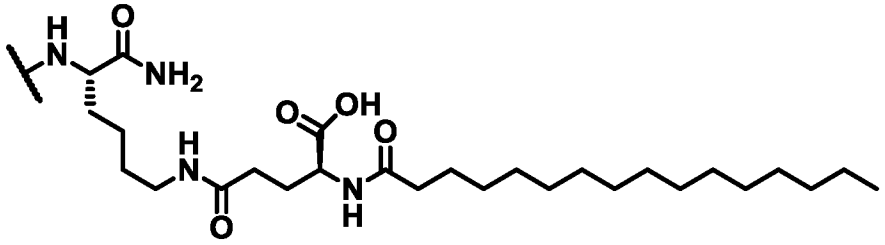
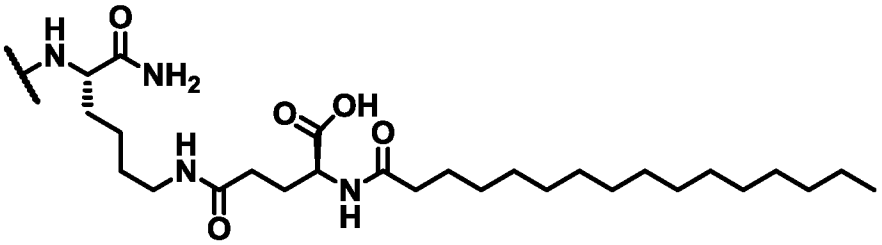
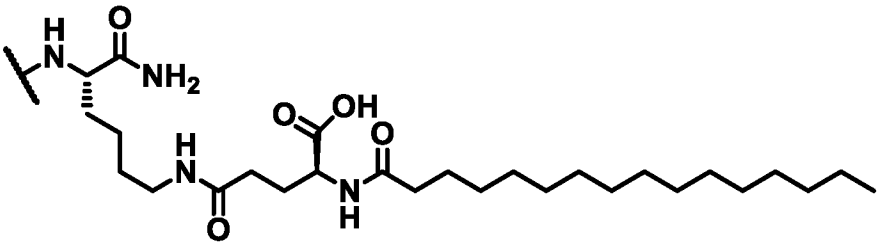
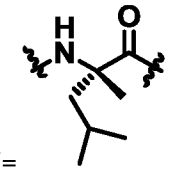
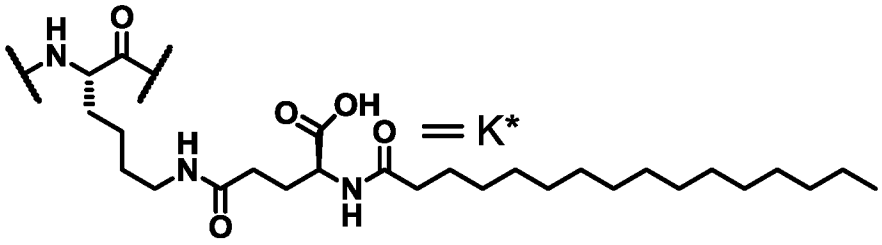
Таблиця 2

SEQ ID NO:	Послідовність
5	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK——NH_2
6	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*  K* =
7	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*

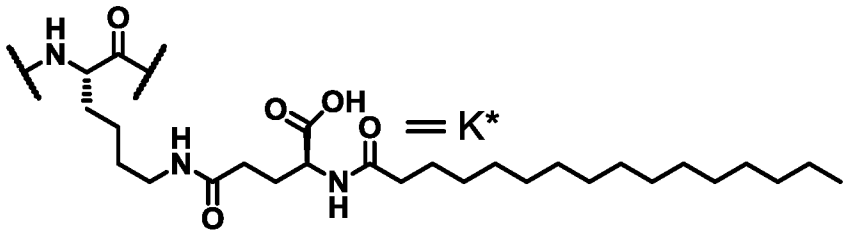
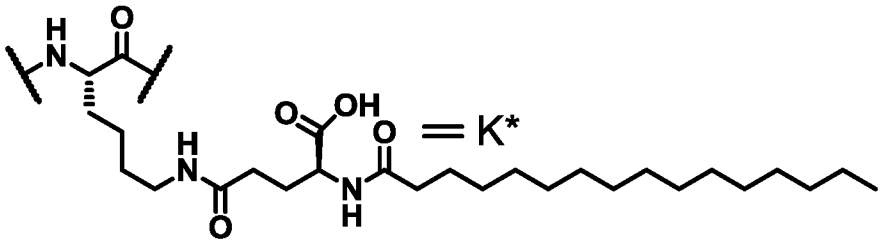
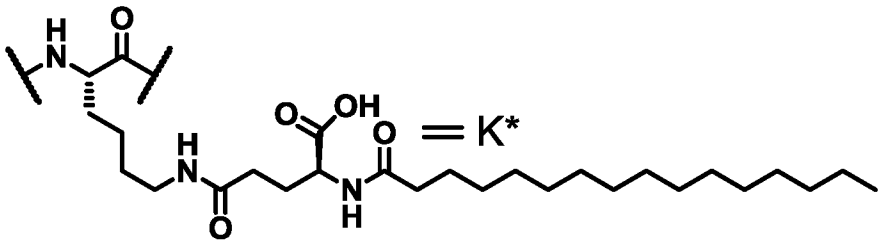
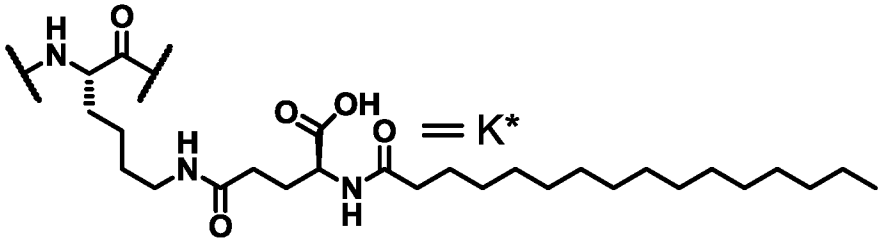
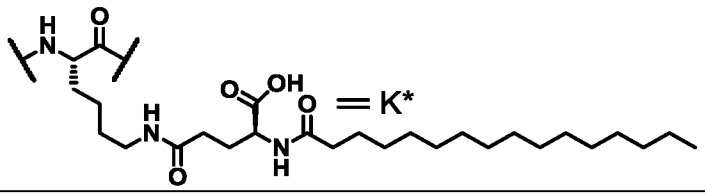
Таблиця 2

SEQ ID NO:	Послідовність
	 K*=
8	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*  K*=
9	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*  K*=
10	GTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPPSK*—NH_2  K*=
11	GTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQRGPSSGAPPPSK*—NH_2  K*=
12	GTFTSDLSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
13	GTFTSDYSIYLDEQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
14	GTFTSDYSIYLDKQAV(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
15	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)LFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
16	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFINWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
17	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVEWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
18	GTFTSDYSIYLDKQAV(Aib)EFINWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

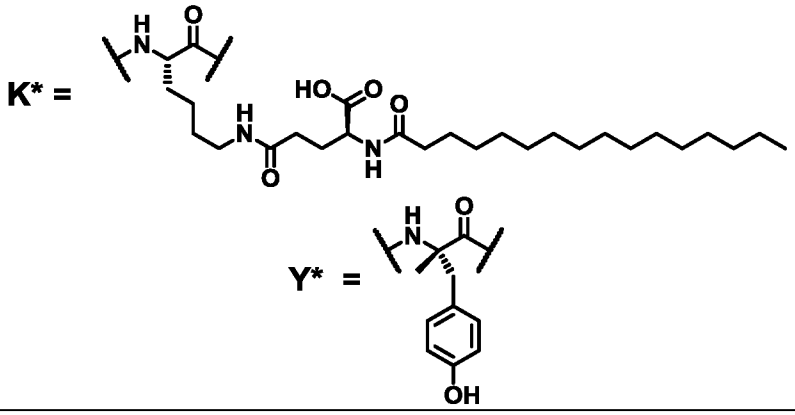
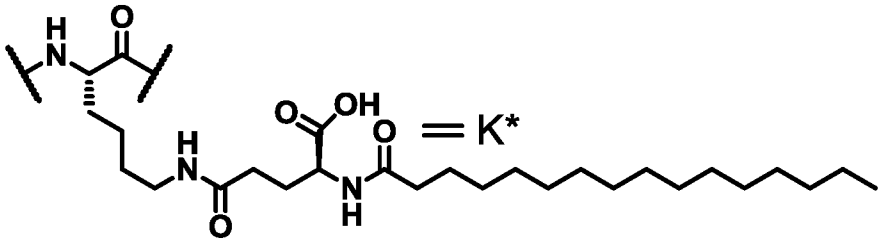
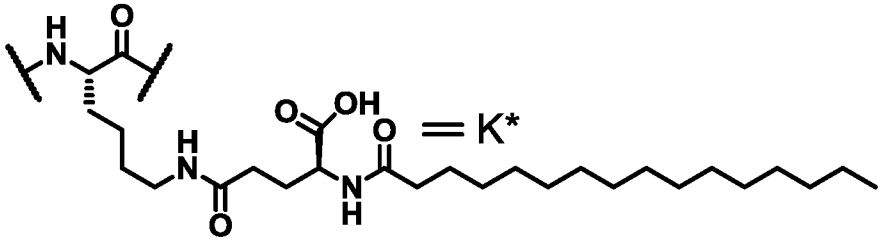
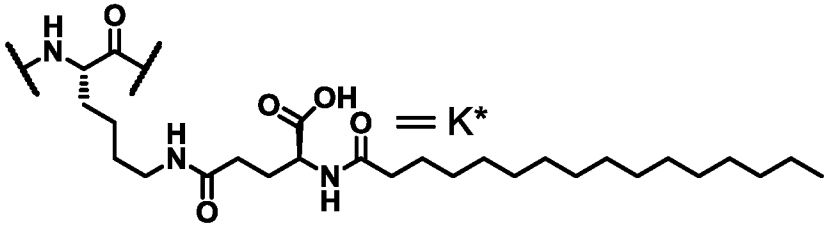
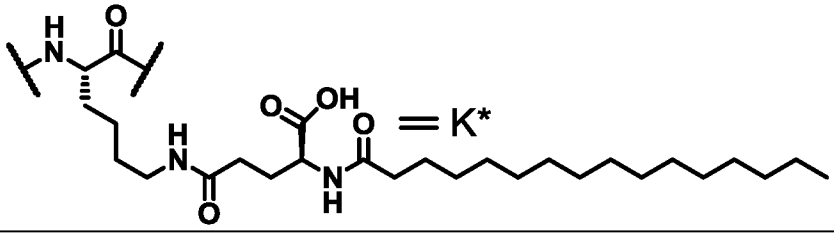
Таблиця 2

SEQ ID NO:	Послідовність
19	GTFTSDYSI[Q*]MDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2  K*=
20	GTFTSDYSI[A*]MDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2  K* =
21	GTFTSDYSIY[L*]DKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2  K*=  L*=
22	[G]TFTSDYSIYLD[R]QAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS–NH_2
23	[R]-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQA[V](Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2 Послідовність Ga  = K*
24	[R]-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFV[K*]WLLAGGPSSGAPPPSK–NH_2 Послідовність P_a

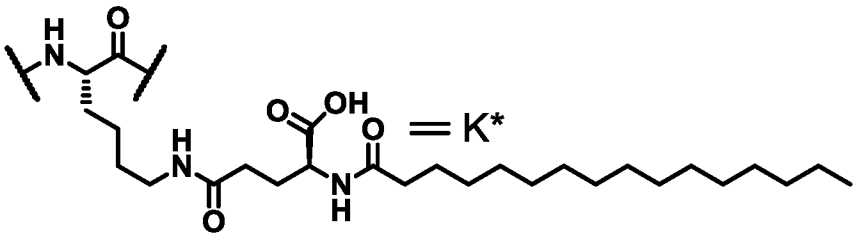
Таблиця 2

SEQ ID NO:	Послідовність
	
25	R-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGRGK*GPSSGAPPPS–NH_2 Послідовність Qa 
26	R-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQAAK*EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK-NH_2 Послідовність Ra 
27	R-N(H)–EGTFTSDK*SIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK–NH_2 Послідовність Sa 
28	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH_2 

Таблиця 2

SEQ ID NO:	Послідовність
29	GTFTSDYSI[Y*]LDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH_2 
30	GTFTSDYSIYLDKQA[V](Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH_2 
31	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFV[K*]WLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2 
32	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAG[R][Q][K*]GPSSGAPPPS—NH_2 
33	GTFTSDYSIYLDKQAA[K*]EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2 
34	GTFTSD[K*]SIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

Таблиця 2

SEQ ID NO:	Послідовність
	

У деяких варіантах здійснення, W представлений будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ. ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34).

У деяких варіантах здійснення, W представлений будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27; наприклад, SEQ ID 6).

У деяких варіантах здійснення, W представлений будь-якою з SEQ ID 28-29 (наприклад, 28, 29).

У певних варіантах здійснення, W має послідовність SEQ ID 6.

Необмежуючі комбінації Формул (IAA), (IA) та (I)

[1] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA або (I-AB), кільце A являє собою насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів, та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH.

[1A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), кільце A являє собою насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів, та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[2] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце A являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів, та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2, та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH.

[2A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), (IA-B), (IA-BA) або (IA-BB), кільце A являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів, та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[3] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце A являє собою насичене моноциклічне 6-членне кільце, що має формулу (III) (тобто A^1 не являє собою зв'язок), та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH.

[3A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), кільце

А являє собою насичене моноциклічне 6-членне кільце, що має формулу (III) (тобто A^1 не являє собою зв'язок), та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[4] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце А являє собою насичене моноциклічне 5-членне кільце, що має формулу (III-A) (тобто A^1 у формулі (III) являє собою зв'язок), та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH.

[4A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), кільце А являє собою насичене моноциклічне 5-членне кільце, що має формулу (III-A) (тобто A^1 у формулі (III) являє собою зв'язок), та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[5] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце А являє собою насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 (наприклад, 8-10) кільцевих атомів, та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH.

[5A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), кільце А являє собою насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 (наприклад, 8-10) кільцевих атомів, та L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$. У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), та R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[6] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце А являє собою насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів, L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV), (XIV-A), (XIV-B) або будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27, наприклад, SEQ ID 6). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2, та R^4 являє собою H, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI).

[6A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), кільце А являє собою насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів, L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, а дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, а" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[7] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце А являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів, L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений

формулою (X), (XII), (XIII), (XIV), (XIV-A), (XIV-B) або будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27, наприклад, SEQ ID 6). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI).

[7A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце A являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів, L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[8] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце A являє собою насичене моноциклічне 6-членне кільце, що має формулу (III) (тобто A^1 не являє собою зв'язок), L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV), (XIV-A), (XIV-B) або будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27, наприклад, SEQ ID 6). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI).

[8A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), кільце A являє собою насичене моноциклічне 6-членне кільце, що має формулу (III) (тобто A^1 не являє собою зв'язок), L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ. ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[9] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце A являє собою насичене моноциклічне 5-членне кільце, що має формулу (III-A) (тобто A^1 у формулі (III) являє собою зв'язок), L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV), (XIV-A), (XIV-B) або будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27, наприклад, SEQ ID 6). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI).

[9A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), кільце A являє собою насичене моноциклічне 5-членне кільце, що має формулу (III-A) (тобто A^1 у формулі (III) являє собою зв'язок), L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ. ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[10] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB), кільце A являє собою насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 (наприклад, 8-10) кільцевих атомів, L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W

представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV), (XIV-A), (XIV-B) або будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27, наприклад, SEQ ID 6). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI).

[10A] У деяких варіантах здійснення, сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB), кільце A являє собою насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 (наприклад, 8-10) кільцевих атомів, L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ. ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34). У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

[11] У деяких варіантах здійснення:

сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB);

кільце A являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів;

L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$,

W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV), (XIV-A), (XIV-B) або будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27, наприклад, SEQ ID 6); та

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсованим до фенілу; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3); або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: (v) C_{6-10} арилен (наприклад, фенілен), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або (vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI).

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-. Наприклад, L може являти собою $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$.

У певних з цих варіантів здійснення, будь-який з SEQ ID 5-27 (наприклад, SEQ ID 6) являє собою W.

[11A] У деяких варіантах здійснення:

сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB);

кільце A являє собою насичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 (наприклад, 4-8, 4-7, 5-6) кільцевих атомів;

L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та

W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34).

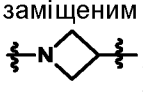
У певних варіантах здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них

прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою -C(Q^1)(Q^2)-, та Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3); або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: (v) C_{6-10} арилен (наприклад, фенілен), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або (vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

У певних варіантах здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: гетероциклоалкілен, який включає від 4 до 6 (наприклад, 4) кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 (наприклад, 1) кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N(R^a), O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d (наприклад, X^2 може являти собою ).

У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-. Наприклад, L може являти собою -$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-.

У певних з цих варіантів здійснення, будь-яка з SEQ ID 5-34 (наприклад, SEQ ID 6) являє собою W.

[12] У деяких варіантах здійснення:

сполука має Формулу (I-A), (I-AA) або (I-AB);

кільце A являє собою насичене моноциклічне 6-членне кільце, що має формулу (III) (тобто A^1 не являє собою зв'язок);

L має формулу (VIII): -$(CH_2)_m$-X^1-$(CH_2)_n$-X^2-$(CH_2)_p$-;

W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV), (XIV-A), (XIV-B) або будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27, наприклад, SEQ ID 6); та

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою -C(Q^1)(Q^2)-, та Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою -C(Q^1)(Q^2)-, та Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3); або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: (v) C_{6-10} арилен (наприклад, фенілен), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або (vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI).

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-. Наприклад, L може являти собою -$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-.

У певних з цих варіантів здійснення, будь-яка з SEQ ID 5-27 (наприклад, SEQ ID 6) являє собою W.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1, A_2, A_3 та A_4 кожен незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), один або два (наприклад,

один) з A_1, A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інші являють собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2, A_3 та A_4 являє собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_3 являє собою O; S; SO_2; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_1 являє собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_3 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_3 являє собою O. У ще інших варіантах здійснення, A_3 являє собою SO_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2 та A_3 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_4 являє собою O; S; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_1 являє собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_4 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_4 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_4 являє собою O.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); та кожен з A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b, або $C(R^b)_2$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший(інші) являє/являють собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); та кожен з A_2, A_3 та A_4 являє собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); кожен з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_3 являє собою O; S; SO_2; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_4 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_3 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_3 являє собою O. У ще інших варіантах здійснення, A_3 являє собою SO_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); A_2 та A_3 кожен незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b, та $C(R^b)_2$; та A_4 являє собою O; S; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_3 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_4 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_4 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_4 являє собою O. У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$.

[12A] У деяких варіантах здійснення:

сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB);

кільце A являє собою насичене моноциклічне 6-членне кільце, що має формулу (III) (тобто A^1 не являє собою зв'язок);

L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$; та

W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34).

У певних варіантах здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0,

X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3); або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: (v) C_{6-10} арилен (наприклад, фенілен), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або (vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

У певних варіантах здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: гетероциклоалкілен, який включає від 4 до 6 (наприклад, 4) кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 (наприклад, 1) кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: $N(R^a)$, O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d (наприклад, X^2 може являти собою).

У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-. Наприклад, L може являти собою $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$.

У певних з цих варіантів здійснення, будь-яка з SEQ ID 5-34 (наприклад, SEQ ID 6) являє собою W.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), один або два (наприклад, один) з A_1, A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інші являють собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2, A_3 та A_4 являє собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_3 являє собою O; S; SO_2; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_1 являє собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_3 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_3 являє собою O. У ще інших варіантах здійснення, A_3 являє собою SO_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2 та A_3 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_4 являє собою O; S; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_1 являє собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_4 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_4 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_4 являє собою O.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); та кожен з A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший(інші) являє/являють собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); та кожен з A_2, A_3 та A_4 являє собою CH_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); A_2 та A_4 кожен незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_3 являє собою O; S; SO_2; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_4 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_3 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_3

може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_3 являє собою O. У ще інших варіантах здійснення, A_3 являє собою SO_2.

У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), A_1 являє собою C(O); A_2 та A_3 кожен незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b та $C(R^b)_2$; та A_4 являє собою O; S; або $N(R^a)$. У певних з цих варіантів здійснення, один або два (наприклад, один) з A_2 та A_3 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CHR^b та $C(R^b)_2$, та інший (якщо прийнятно) являє собою CH_2. У інших варіантах втілення, A_2 та A_3 обидва являють собою CH_2. У певних з цих варіантів здійснення, A_4 являє собою $N(R^a)$ (наприклад, A_4 може являти собою NH). У інших варіантах втілення, A_4 являє собою O. У певних варіантах здійснення 6-членного кільця формули (III), кожен з A_1, A_2, A_3 та A_4 незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$.

[13] У деяких варіантах здійснення:

сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB);

кільце A являє собою насичене моноциклічне 5-членне кільце, що має формулу (III-A) (тобто A^1 у формулі (III) являє собою зв'язок);

L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$,

W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV), (XIV-A), (XIV-B) або будь-якою з SEQ ID 1-27 (наприклад, SEQ ID 5-27, наприклад, SEQ ID 6); та

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3); або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: (v) C_{6-10} арилен (наприклад, фенілен), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або (vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI).

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-. Наприклад, L може являти собою $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$.

У певних з цих варіантів здійснення, будь-яка з SEQ ID 5-27 (наприклад, SEQ ID 6) являє собою W.

[13A] У деяких варіантах здійснення:

сполука має Формулу (IA-A), (IA-AA) або (IA-AB);

кільце A являє собою насичене моноциклічне 5-членне кільце, що має формулу (III-A) (тобто A^1 у формулі (III) являє собою зв'язок);

L має формулу (VIII): $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, та

W представлений формулою (X), (XII), (XIII), (XIV-AA), (XIV), (XIV-A), (XIV-B), (XV) або будь-якою з SEQ ID 1-34 (наприклад, SEQ ID 5-27; наприклад, SEQ ID 5-29; (наприклад, SEQ ID 6); наприклад, SEQ ID 28-29; наприклад, SEQ ID 30-34).

У певних варіантах здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-6} циклоалкіл, який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d та необов'язково конденсований до фенілу; або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, X^2 являє собою $-C(Q^1)(Q^2)-$, та Q^1 та Q^2 являє собою незалежно вибраний C_{1-4} алкіл (наприклад, CH_3); або

m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0,

та X^2 являє собою: (v) C_{6-10} арилен (наприклад, фенілен), необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або (vii) C_{3-10} циклоалкілен, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d.

У певних варіантах здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), n+p=0, та X^2 являє собою: гетероциклоалкілен, який включає від 4 до 6 (наприклад, 4) кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 (наприклад, 1) кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: N(R^a), O та S; та який є необов'язково заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d (наприклад, X^2 може являти собою).

У певних варіантах здійснення, один, два або три з R^1, R^2 та R^4 являють собою H. У певних варіантах здійснення, R^3 являє собою -C(O)OH. У певних варіантах здійснення, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1). У певних варіантах здійснення, R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H, a дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад, 1), R^3 являє собою -C(O)OH, та R^5 має формулу (XI). У певних варіантах здійснення, a" дорівнює 1; кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H.

У певних з цих варіантів здійснення, m дорівнює 2-6 (наприклад, 2), X^1 являє собою -N(R")C(O)- (наприклад, -N(H)C(O)-), та n+p=2 (наприклад, кожен з n та p дорівнює 1), та X^2 являє собою -S-. Наприклад, L може являти собою -$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-.

У певних з цих варіантів здійснення, будь-яка з SEQ ID 5-34 (наприклад, SEQ ID 6) являє собою W.

Варіанти втілення комбінацій [1]-[13] також можуть включати будь-яку одну або більше з особливостей, зображених у Детальному описі та/або Формулі винаходу.

Варіанти втілення комбінацій [1A]-[13A] також можуть включати будь-яку одну або більше з особливостей, зображених у Детальному описі та/або Формулі винаходу.

Кваліфікований фахівець визнає, що деякі хімічні структури, розкриті у цьому описі, можуть бути представлені на папері однією або декількома іншими резонансними формами; або можуть існувати у одній або декількох інших таутомерних формах, навіть коли кінетично, фахівець визнає, що такі таутомерні форми представляють лише дуже невелику частину зразку такої сполуки(сполук). Такі сполуки розглядаються у межах цього розкриття, хоча такі резонансні форми або таутомери явно не представлені у цьому описі.

Фармацевтичні композиції та введення

Основні положення

У деяких варіантах здійснення, хімічну речовину (наприклад, сполуку або фармацевтично прийнятну сіль та/або гідрат та/або проліки цієї сполуки), яка модулює (наприклад, агонізує або частково агонізує або антагонізує) рецептор глюкагоно-подібного пептиду- 1 ("GLP- 1R") та/або рецептор шлункового інгібуючого поліпептиду ("GIPR"), вводять у вигляді фармацевтичної композиції, яка включає хімічну речовину та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, та необов'язково один або більше додаткових терапевтичних агентів, як описано у цьому описі.

У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини можуть бути введені у комбінації з однією або декількома звичайно використовуваними фармацевтичними допоміжними речовинами. Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини включають, не обмежуючись наведеними, такі як: іонообмінні смоли, глинозем, стеарат алюмінію, лецитин, самоемульгуючі системи доставки лікарських засобів (SEDDS), такі як d-α-токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат, поверхнево-активні речовини, що використовуються у фармацевтичних лікарських формах, такі як Твіни, полоксамери або інші подібні полімерні матриці для доставки, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, тріс, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, солі або електроліти, такі як сульфат протаміну, гідрофосфат натрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлоза натрію, поліакрилати, віск, поліетилен-поліоксипропілен-блок-полімери та ланолін. Циклодекстрини, такі як α-, β та γ-циклодекстрин, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксиалкілциклодекстрини, включаючи 2- та 3-гідроксипропіл-β-циклодекстрини, або інші солюбілізовані похідні також можуть бути використані для покращення доставки сполук, розкритих у цьому описі. Можуть бути одержані лікарські форми або композиції, що містять хімічну речовину, як розкрито у цьому описі, у інтервалі від 0,005 % до 100 %, а решта складається з нетоксичної допоміжної речовини. Розглянуті композиції можуть містити 0,001 %-100 % хімічної речовини, представленої у цьому описі, у одному варіанті здійснення 0,1-95 %, у

іншому варіанті здійснення 75-85 %, у додатковому варіанті здійснення 20-80 %. Фактичні способи одержання таких лікарських форм відомі або будуть очевидними для фахівців у цій галузі техніки; наприклад, дивись Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22-е видання (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Шляхи введення та компоненти композиції

У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, або їх фармацевтична композиція, можуть бути введені суб'єкту, якому це необхідно, за будь-яким прийнятним шляхом введення. Прийнятні шляхи введення включають, не обмежуючись наведеними, буккальний, шкірний, ендоцервікальний, внутрішньопазухований, ендотрахеальний, ентеральний, епідуральний, інтерстиціальний, внутрішньочеревний, внутрішньоартеріальний, внутрішньобронхіальний, інтрабурсальний, внутрішньомозковий, інтрацистернальний, внутрішньокоронарний, внутрішньошкірний, інтрадуктальний, інтрадуоденальний, інтрадуральний, внутрішньоепідермальний, внутрішньостравохідний, внутрішньошлунковий, внутрішньодесневий, внутрішньоклубовий, внутрішньолімфатичний, інтрамедулярний, інтраменінгеальний, внутрішньом'язовий, інтраоваріальний, інтраперітонеальний, інтрапростатичний, внутрішньолегеневий, інтрасинусовий, інтраспінальний, внутрішньосуглобний, інтратестикулярний, інтратекальний, внутрішньоканальний, внутрішньопухлинний, внутрішньоматковий, внутрішньосудинний, внутрішньовенний, назальний, назогастральний, пероральний, парентеральний, крізьшкірний, епідуральний, ректальний, дихальний (інгаляційний), підшкірний, під'язиковий, підслизовий, місцевий, трансдермальний, трансмукозальний, транстрахеальний, сечовідний, уретральний та вагінальний. У певних варіантах здійснення кращим способом введення є парентеральний (наприклад, внутрішньопухлинний).

Композиції можуть бути складені для парентерального введення, наприклад, для ін'єкцій внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним або навіть інтраперитонеальним шляхом. Як правило, такі композиції можуть бути приготовані як ін'єкційні препарати у вигляді рідких розчинів або суспензій; також можуть бути приготовані тверді форми, придатні для приготування розчинів або суспензій після додавання рідини перед ін'єкцією; та зазначені препарати також можуть бути емульговані. Одержання таких складів буде відоме фахівцям у даній галузі у світлі цього розкриття.

Фармацевтичні форми, придатні для ін'єкційного введення, включають стерильні водні розчини або дисперсії; склади, що включають кунжутну олію, арахісову олію або водний пропіленгліколь; та стерильні порошки для одержання стерильних ін'єкційних розчин або дисперсій безпосередньо перед введенням. Загалом, форма повинна бути стерильною та вона повинна бути рідкою до такої міри, що її легко вводити ін'єкцією. Вона також повинна бути стабільною в умовах виробництва та зберігання та повинна бути захищеною від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії та гриби.

Також носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь тощо), відповідні їх суміші та рослинні олії. Належна рухливість може бути забезпечена, наприклад, за допомогою покриття, такого як лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру частинок у випадку дисперсії, та за допомогою поверхнево-активних речовин. Запобігання дії мікроорганізмів може здійснюватися різними антибактеріальними та протигрибковими засобами, наприклад, такими як парабени, хлорбутанол, фенол, сорбінова кислота, тимерозал тощо. У багатьох випадках переважно включати ізотонічні агенти, наприклад, цукри або хлорид натрію. Тривале всмоктування ін'єкційних композицій може бути досягнуте шляхом використання у композиціях засобів, що затримують всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Стерильні розчини для ін'єкцій готують шляхом включення активних сполук у необхідній кількості у відповідний розчинник з різними іншими перерахованими вище інгредієнтами, якщо потрібно, з подальшою стерилізацією фільтруванням. Як правило, дисперсії готують шляхом включення різних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище та необхідні інші інгредієнти з перелічених вище. У випадку стерильних порошків для одержання стерильних розчинів для ін'єкцій переважними методами одержання є спосіб сушки у вакуумі та ліофільної сушки, що приводять до одержання порошку активного інгредієнта плюс будь-якого додаткового бажаного інгредієнта з його попередньо стерильно-фільтрованого розчину.

Фармакологічно прийнятні допоміжні речовини, що використовуються у ректальній композиції у вигляді гелю, крему, клізми або ректальних супозиторіїв, включають, без обмеження перерахованими, будь-який один або декілька з таких як: гліцериди какао-масла,

синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, ПЕГ (наприклад, мазі ПЕГ), гліцерин, гліцеринований желатин, гідровані рослинні олії, полоксамери, суміші поліетиленгліколів різної молекулярної маси та складні ефіри жирних кислот та поліетиленгліколю вазелін, безводний ланолін, олія печінки акули, сахаринат натрію, ментол, масло солодкого мигдалю, сорбіт, бензоат натрію, аноксид SBN, ефірна олія ванілі, аерозоль, парабени у феноксиетанолі, натрію метил п-оксибензоат, натрію пропіл п-оксибензоат, діетиламін, карбомери, карбополь, метилоксибензоат, макрогол-цетостеариловий ефір, кокоїл каприлокапрат, ізопропіловий спирт, пропіленгліколь, рідкий парафін, ксантанова камедь, карбокси--метабісульфіт, едетат натрію, бензоат натрію, метабісульфіт калію, екстракт кісточок грейпфрута, метил-сульфонілметан (МСМ), молочна кислота, гліцин, вітаміни, такі як вітамін А та Е, та ацетат калію.

У певних варіантах здійснення, супозиторії можуть бути приготовані змішуванням хімічних речовин, розкритих у цьому описі, з підходящими неподразнюючими допоміжними речовинами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла і, отже, плавляться у прямій кишці та вивільнюють активну сполуку. У інших варіантах втілення композиції для ректального введення мають форму клізми.

У інших варіантах втілення, сполуки, розкриті у цьому описі, або їх фармацевтична композиція є підходящими для місцевої доставки у травний або ШК тракт шляхом перорального введення (наприклад, твердих або рідких лікарських форм).

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, таблетки, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах хімічну речовину змішують з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, такими як цитрат натрію або дикальцію фосфат та/або: a) наповнювачі або розчинники, такі як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота, b) сполучні речовини, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідінон, сахароза, акацієва камедь, c) зволожуючі агенти, такі як гліцерин, d) дезінтегруючі агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати та карбонат натрію, e) агенти, що уповільнюють розчинення, такі як парафін, f) прискорювачі поглинання, такі як четвертинні амонійні сполуки, g) змочувальні агенти, такі як, наприклад, цетиловий спирт та моностеарат гліцерину, h) абсорбенти, такі як каолін та бентонітова глина, та i) змащувальні речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У випадку капсул, таблеток та пігулок лікарська форма може також містити буферизуючі агенти. Тверді композиції подібного типу можуть також використовуватися як наповнювачі у желатинових капсулах з м'яким та твердим наповненням, використовуючи такі допоміжні речовини, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі тощо.

У одному варіанті здійснення композиції мають форму одиничної лікарської форми, такої як пігулка або таблетка, таким чином, композиція може містити разом з хімічною речовиною, представленою у цьому документі, розріджувач, такий як лактоза, сахароза, дикальцію фосфат або подібні; змащувальний агент, такий як стеарат магнію та подібні; та сполучну речовину, таку як крохмаль, гумміарабік, полівінілпіролідин, желатин, целюлоза, похідні целюлози або подібні. У іншій твердій лікарській формі порошок, обкочені мікросфери, розчин або суспензія (наприклад, у пропіленкарбонаті, рослинних оліях, ПЕГ, полоксамері 124 або тригліцеридах) є капсульованими у капсулу (капсулу на желатиновій або целюлозній основі). Також передбачаються одиничні лікарські форми, у яких одна або декілька хімічних речовин, забезпечених у цьому документі, або додаткові активні речовини фізично розділені; наприклад, капсули з гранулами (або таблетки у капсулі) кожного лікарського засобу; двошарові таблетки; двокоміркові гелеві капсули тощо. Також передбачаються пероральні лікарські форми, покриті кишковорозчинною оболонкою або оболонкою з уповільненим вивільненням.

Інші фізіологічно прийнятні сполуки включають змочувальні агенти, емульгуючі агенти, диспергуючі агенти або консерванти, які особливо корисні для запобігання росту або дії мікроорганізмів. Різні консерванти добре відомі та включають, наприклад, фенол та аскорбінову кислоту.

У певних варіантах здійснення допоміжні речовини є стерильними та, як правило, не містять небажаних речовин. Ці композиції можна стерилізувати звичайними, добре відомими методами стерилізації. Для різних пероральних лікарських форм, таких як таблетки та капсули, стерильність допоміжних речовин не вимагається. Зазвичай достатньо стандарту USP/NF (стандарт фармакопеї США/Національний формуляр).

Очні композиції можуть включати, без обмеження перерахованими, один або декілька з будь-якого з наступних: віскогени (наприклад, карбоксиметилцелюлоза, гліцерин,

полівінілпіролідон, поліетиленгліколь); стабілізатори (наприклад, Pluronic (триблокспівполімери), циклодекстрини); консерванти (наприклад, бензалконію хлорид, ЕДТА, SofZia (борна кислота, пропіленгліколь, сорбіт та хлорид цинку; Alcon Laboratories, Inc.), пурит (стабілізований оксихлорний комплекс; Allergan, Inc.)).

Місцеві композиції можуть включати мазі та креми. Мазі являють собою напівтверді препарати, які, як правило, на основі вазеліну або інших похідних нафти. Креми, що містять вибраний активний агент, зазвичай являють собою в'язкі рідкі або напівтверді емульсії, часто або масло-у-воді, або вода-у-маслі. Основи крему, як правило, можна змивати водою, вони містять масляну фазу, емульгатор та водну фазу. Масляна фаза, яку також іноді називають "внутрішньою" фазою, зазвичай складається з вазеліну та жирного спирту, такого як цетиловий або стеариловий спирт; водна фаза, як правило, хоча і не обов'язково, перевищує об'єм масляної фази, та, як правило, містить змочувальний агент. Емульгатор у рецептурі крему, як правило, являє собою неіоногенну, аніонну, катіонну або амфотерну поверхнево-активну речовину. Як і для інших носіїв або несучих середовищ, мазева основа повинна бути інертною, стійкою, неподразнюючою та несенсибілізуючою.

У будь-яких зазначених вище варіантах здійснення, фармацевтичні композиції, описані у цьому документі, можуть включати одне або декілька із наступних: ліпіди, багатошарові везикули із зшивками між шарами, наночастинки або мікрочастинки на основі полі(D, L-молочно-ко-гліколева кислота) [PLGA] або поліангідриду, які біорозкладаються, та нанопористі частинки, на які нанесені ліпідні біошари.

Дозування

Дозування можуть змінюватися в залежності від потреб пацієнта, серйозності стану, який лікують, та певної сполуки, яку використовують. Відповідна доза для певної ситуації може бути визначена фахівцем, кваліфікованим у галузі медицини. У деяких випадках, загальна денна доза може бути розділена та введена частинами впродовж дня або шляхом забезпечення безперервної доставки.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, вводять у дозі від приблизно 0,0002 мг/кг до приблизно 100 мг/кг (наприклад, від приблизно 0,0002 мг/кг до приблизно 50 мг/кг; від приблизно 0,0002 мг/кг до приблизно 25 мг/кг; від приблизно 0,0002 мг/кг до приблизно 10 мг/кг; від приблизно 0,0002 мг/кг до приблизно 5 мг/кг; від приблизно 0,0002 мг/кг до приблизно 1 мг/кг; від приблизно 0,0002 мг/кг до приблизно 0,5 мг/кг; від приблизно 0,0002 мг/кг до приблизно 0,1 мг/кг; від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 50 мг/кг; від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 25 мг/кг; від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 10 мг/кг; від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 5 мг/кг; від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 1 мг/кг; від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 0,5 мг/кг; від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 0,1 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 25 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 5 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 1 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 0,5 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 0,1 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 1 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 0,5 мг/кг).

Схеми дозування

Наступні дози можуть бути введені на щоденній основі (наприклад, як одна доза або як дві або більше розділених доз) або на нещоденній основі (наприклад, через день, кожні два дні, кожні три дні, один раз на тиждень, два рази на тиждень, один раз на два тижні, один раз на місяць).

У деяких варіантах здійснення, період введення сполуки, розкритої у цьому описі становить 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 1 1 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів, 12 тижнів, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців або більше. У додатковому варіанті здійснення, період, протягом якого введення припиняють, становить 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів, 12 тижнів, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців або більше. У варіанті здійснення, терапевтичну сполуку вводять пацієнту впродовж періоду часу, який супроводжують окремим періодом часу. У іншому варіанті здійснення, терапевтичну сполуку вводять впродовж першого періоду, при цьому впродовж другого періоду, що супроводжує перший період, введення припиняють, за чим слідує третій період, коли починають введення терапевтичної сполуки, та потім йде четвертий період, що

супроводжує третій період, коли введення припиняють. У аспекті цього варіанту здійснення, період введення терапевтичної сполуки, що супроводжують періодом, коли введення припиняють, повторюють впродовж визначеного або невизначеного періоду часу. У додатковому варіанті здійснення, період введення становить 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів, 12 тижнів, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців або більше. У додатковому варіанті здійснення, період, протягом якого введення припиняють, становить 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів, 12 тижнів, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців або більше.

Способи лікування

Дане розкриття описує способи лікування суб'єкта (наприклад, людини), що має захворювання, розлад або стан, при якому модулювання активності GLP- 1R та/або GIPR (наприклад, пригнічене або порушене та/або підвищене або небажане GLP- 1R та/або GIPR сигналювання) є корисним для лікування основної патології та/або симптомів та/або прогресування захворювання, розладу або стану. У певних варіантах здійснення розкриті у цьому описі способи можуть включати або додатково включати лікування одного або декількох пов'язаних станів, супутніх захворювань або наслідків будь-якого одного або декількох станів, описаних у цьому документі.

У певних варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, викликають зниження рівня глюкози у крові (наприклад, знижують рівні глюкози у крові), сприяють синтезу інсуліну, стимулюють секрецію інсуліну, збільшують масу β-клітин, модулюють секрецію шлункової кислоти, модулюють випорожнення шлунку та/або зменшують вироблення глюкагону. У певних варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, стабілізують рівень глюкози у сироватці та рівень інсуліну у сироватці крові.

Показання

Ожиріння

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою ожиріння та стани, захворювання або розлади, пов'язані з ожирінням. Необмежуючі приклади ожиріння та станів, пов'язаних з ожирінням, включають симптоматичне ожиріння, просте ожиріння, дитяче ожиріння, патологічне ожиріння та абдомінальне ожиріння (центральне ожиріння, що характеризується абдомінальним відкладенням жиру). Необмежуючі приклади симптоматичного ожиріння включають гормональне ожиріння (наприклад, синдром Кушинга, гіротиреоідизм, інсулінома, діабет II типу повних, псевдогіпопаратироідизм, гіпогонадизм), гіпоталамічне ожиріння, спадкове ожиріння (наприклад, синдром Прадера-Віллі, синдром Лоренса-Муна-Бідля), та ожиріння, викликане лікарськими засобами, (наприклад, ожиріння, викликане стероїдами, фенотіазином, інсуліном, сульфонілсечовинним агентом або β-блокатором).

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад пов'язаний з ожирінням. Приклади таких станів, захворювань або розладів включають, без обмеження перерахованими, такі як: порушення толерантності до глюкози, діабет (наприклад, діабет типу 2, діабет повних), порушення ліпідного обміну, гіперліпідемія, гіпертензія, серцева недостатність, гіперурикемія, подагра, жирова атрофія печінки (включаючи неалкогольний стеатогепатит (NASH)), ішемічна хвороба серця (наприклад, інфаркт міокарда, стенокардія), інфаркт головного мозку (наприклад, тромбоз головного мозку, минущий церебральний ішемічний напад), захворювання кісток або суглобів (наприклад, остеоартроз колінного суглоба, остеоартроз тазостегнового суглобу, спондилітичний деформант, люмбаго), синдром апное під час сну, синдром гіповентиляції внаслідок ожиріння (синдром Піквікіана), менструальний розлад (наприклад, аномальний менструальний цикл, аномалія менструації та циклу, аменорея, аномальний менструальний симптом), синдром вісцерального ожиріння та метаболічний синдром. У певних варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, можуть бути використані для лікування суб'єктів, у яких проявляються симптоми як ожиріння, так і дефіциту інсуліну.

Діабет

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою діабет. Необмежуючі приклади діабету включають діабет типу 1, діабет типу 2 (наприклад, діабет типу 2, що лікується дієтою, діабет типу 2, що лікується сульфонілсечовиною, запущена стадія діабету типу 2, хронічний діабет типу 2, що лікується інсуліном), цукровий діабет (наприклад, неінсулінозалежний цукровий діабет, інсулінозалежний цукровий діабет), гестаційний діабет, діабет повних, аутоімунний діабет та діабет пограничного типу.

У деяких варіантах здійснення, стан, лікування або розлад пов'язаний з діабетом

(наприклад, ускладнення діабету). Необмежуючі приклади розладів, пов'язаних з діабетом, включають такі як: ожиріння, розлади, пов'язані з ожирінням, метаболічний синдром, невропатія, нефропатія (наприклад, діабетична нефропатія), ретинопатія, діабетична кардіоміопатія, катаракта, макроангіопатія, остеопенія, діабетична гіперосмолярна кома, інфекційне захворювання (наприклад, респіраторна інфекція, інфекція сечовивідних шляхів, шлунково-кишкова інфекція, інфекції шкіри та м'яких тканин, інфекція нижніх кінцівок), діабетична гангрена, ксеростомія, гіпакузія, цереброваскулярний розлад, діабетична кахексія, уповільнене загоєння ран, діабетична дисліпідемія, порушення периферичного кровообігу, фактори ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, захворювання коронарної артерії, захворювання периферичної артерії, цереброваскулярне захворювання, гіпертензія та фактори ризику, пов'язані з некерованим холестерином та/або рівнями ліпідів, та/або запаленням), NASH, перелом кістки та когнітивна дисфункція.

Інші необмежуючі приклади розладів, пов'язаних з діабетом, включають переддіабет, гіперліпідемію (наприклад, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, високий рівень ЛПНГ-холестеринемії, низький рівень ЛПВГ-холестеринемії, гіперліпемія після прийому їжі), метаболічний синдром (наприклад, метаболічний розлад, при якому активація GLP-1R є корисною, метаболічний синдром X), гіпертензія, порушення переносимості глюкози (IGT), резистентність до інсуліну та саркопенія.

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою діабет та ожиріння (діажиріння). У певних варіантах здійснення, сполуки, розкриті у цьому описі, також є корисними у покращенні терапевтичної ефективності метформіну.

Розлади метаболічно важливих тканин

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою розлад метаболічно важливої тканини.

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою жирову хворобу печінки. Жирові хвороби печінки включають, не обмежуючись наведеними, такі як: неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD), стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит (NASH), жирова хвороба печінки, що є результатом гепатиту, жирова хвороба печінки, що є результатом ожиріння, жирова хвороба печінки, що є результатом діабет, жирова хвороба печінки, що є результатом резистентності до інсуліну, жирова хвороба печінки, що є результатом гіпертригліцеридемії, абеталіпопротеїнемія, хвороби накопичення глікогену, хвороба Кристіана-Вебера, хвороба Вольмана, гостра жирова хвороба печінки вагітних та ліподистрофія.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD) являє собою цілий спектр захворювань, що виникають за відсутності зловживання алкоголем, та, як правило, характеризується наявністю стеатозу (жир у печінці). Вважають, що NAFLD пов'язана з цілим рядом станів, таких як, наприклад, метаболічний синдром (включаючи ожиріння, діабет та гіпертригліцеридемія) та резистентність до інсуліну. Це може викликати захворювання печінки у дорослих та дітей та у кінцевому рахунку може призвести до цирозу (Skelly та інш., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi та інш., Hepatology 2002; 35(2):373-9). Важкість NAFLD варіюється від відносно доброякісного ізольованого переважно макровезикулярного стеатозу (тобто неалкогольної жирової печінки або NAFL) до неалкогольного стеатогепатиту (NASH) (Angulo та інш., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl: S186-90). У певних варіантах здійснення суб'єкт є дитиною (наприклад, 6-16 років; або 6-12 років; або 6-10 років). У певних варіантах здійснення суб'єкт є дорослою людиною.

Інші необмежуючі приклади розладів у метаболічно важливих тканинах включають такі як: розлади суглобів (наприклад, остеоартрит, вторинний остеоартрит), стеатоз (наприклад, у печінці); жовчнокам'яна хвороба; розлади жовчного міхура; шлунково-стравохідний рефлюкс; апное уві сні; гепатит; жирова печінка; ураження кісток, що характеризується зміненим метаболізмом кісткової тканини, таким як остеопороз, включаючи постменопаузальний остеопороз, низька міцність кісток, остеопенія, хвороба Педжета, остеолітичний метастаз у хворих на рак, остеодистрофія при хворобі печінки, та зміненим метаболізмом кісткової тканини, пов'язаним з нирковою недостатністю та гемодіалізом, переломом кістки, хірургічною операцією на кістці, старінням, вагітністю, захистом від перелому кістки та недоїданням, синдром полікистозних яєчників; захворювання нирок (наприклад, хронічна ниркова недостатність, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертонічний нефросклероз, кінцева стадія хвороби нирок); м'язова дистрофія, стенокардія, гостра або хронічна діарея, дисфункція яєчок, дисфункція органів дихання, слабкість, статева дисфункція (наприклад, еректильна дисфункція) та геріатричний синдром. У різних варіантах застосування, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, можуть бути використані для лікування хірургічної травми шляхом поліпшення відновлення після операції та/або шляхом запобігання катаболічній

реакції, спричиненій хірургічною травмою.

Серцево-судинні захворювання

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою серцево-судинне захворювання. Необмежуючі приклади серцево-судинного захворювання включають такі як: застійна серцева недостатність, атеросклероз, артеріосклероз, ішемічна хвороба серця або захворювання периферичної артерії, інсульт, захворювання коронарної артерії, хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, гіпертензія, серцева недостатність, цереброваскулярні розлади (наприклад, інфаркт мозку), судинна дисфункція, інфаркт міокарда, підвищений артеріальний тиск (наприклад, 130/85 мм рт. ст. або вище), та протромботичний стан (характеризується для прикладу високим рівнем інгібітору активатора фібриногену або плазміногену у крові).

Неврологічні захворювання

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою неврологічний розлад (наприклад, нейродегенеративний розлад) або психіатричний розлад. Необмежуючі приклади неврологічних розладів включають такі як: мозкова резистентність до інсуліну, помірне когнітивне порушення (MCI), хвороба Альцгеймера (AD), хвороба Паркінсона (PD), неспокій, деменція (наприклад, сенільна деменція), травматичне ураження головного мозку, хорея Гентінгтона, пізня дискінезія, гіперкінезія, маніакальний синдром, захворювання Паркінсона, синдром Стіла-Річарда, синдром Дауна, міастенія гравіс, травма нервів, травма мозку, васкулярний амілоїдоз, геморагічний інсульт I з амілоїдозом, запалення мозку, атаксія Фридрейха, гострий розлад сплутаності свідомості, бічний аміотрофічний склероз (ALS), глаукома та опосередковані апоптозом дегенеративні захворювання центральної нервової системи (наприклад, хвороба Крейцфельда–Якоба, губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби (синдром коров'ячого сказу), синдром хронічного виснаження). Дивись, наприклад, US20060275288A1.

Необмежуючі приклади психіатричних розладів включають залежність від наркотиків/наркоманію (наркотики та амфетаміни та дефіцит уваги/гіперактивність (ADHD). Хімічні речовини, розкриті у цьому описі, можуть бути корисними для поліпшення поведінкової реакції на наркотики, що викликають залежність, зменшення залежності від наркотиків, запобігання рецидиву наркоманії та полегшення стану неспокою, спричиненого відсутністю даної речовини, що викликає звикання. Дивись, наприклад, US20120021979A1.

У певних варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, є корисними у покращенні навчання та пам'яті шляхом посилення пластичності нейронів та полегшення клітинної диференціації, а також у збереженні допамінових нейронів та рухової функції при захворюванні Паркінсона.

Пов'язані з інсуліном захворювання

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою порушення рівня глюкози натще (IFG), порушення глікемії натще (IFG), гіперглікемію, резистентність до інсуліну (порушений гомеостаз глюкози), гіперінсулінемію, підвищений рівень жирних кислот або гліцерину у крові, гіпоглікемічний стан, інсулінорезистентний синдром, парестезії, спричинені гіперінсулінемією, гіперліпідемію, гіперхолестеремію, порушення загоєння ран, резистентність до лептину, непереносимість глюкози, підвищений рівень глюкози натще, дисліпідемію (наприклад, гіперліпідемія, атерогенна дисліпідемія, що характеризується високим рівнем тригліцеридів та низьким рівнем холестерину ЛПВГ), глюкагоному, гіперурикацедемію, гіпоглікемію (наприклад, нічна гіпоглікемія) та супутню коматозну кінцеву точку, пов'язану з інсуліном.

У певних варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, можуть знижувати або уповільнювати прогресування пограничного типу, порушення глюкози натще або порушення глікемії натще у діабет.

Аутоімунні розлади

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою аутоімунний розлад. Необмежуючі приклади аутоімунних розладів включають розсіяний склероз, експериментальний аутоімунний енцефаломієліт, аутоімунний розлад асоціюється з імунним відторгненням, хворобою трансплантат проти хазяїна, увеїтом, невропатіями зорового нерву, невритом зорового нерву, поперечним мієлітом, запальним захворюванням кишечника, ревматоїдним артритом, анкілозуючим спондилітом, системним червоним вовчаком, міастенією та захворюванням Грейвса. Дивись, наприклад, US20120148586A1.

Розлади, пов'язані зі шлунком та кишечником

У деяких варіантах здійснення, стан, лікування або розлад являє собою розлад, пов'язаний з шлунком або кишечником. Необмежуючі приклади цих розладів включають виразки будь-якої

етіології (наприклад, виразкові хвороби, синдром Золлінгера-Еллісона, виразки, викликані лікарськими засобами, виразки, пов'язані з інфекціями чи іншими патогенами), розлади травлення, мальабсорбцію (порушення всмоктування), синдром короткої кишки, синдром глухої кишки, запальні захворювання кишечника (хвороба Крона та виразковий коліт), целіакію, гіпогаммаглобулінемічний спру, мукозит та діарею, викликані хіміотерапію та/або променевою терапією, запалення шлунково-кишкового тракту, синдром короткої кишки, виразковий коліт, травма слизової оболонки шлунку (наприклад, травма слизової шлунку, спричинена аспірином), пошкодження слизової оболонки тонкої кишки, та кахексію (наприклад, ракова кахексія, туберкульозна кахексія, кахексія, пов'язана із захворюваннями крові, кахексія, пов'язана з ендокринною хворобою, кахексія, пов'язана з інфекційним захворюванням, кахексія, спричинена синдромом набутого імунодефіциту).

Маса тіла

У деяких варіантах здійснення, хімічні речовини, розкриті у цьому описі, можуть бути використані для зниження маси тіла (наприклад, надлишкової маси тіла), запобігання збільшенню маси тіла, спричинення втрати маси, зменшення жирової маси тіла або зменшення споживання їжі суб'єктом (наприклад, суб'єктом, який цього потребує). У певних варіантах здійснення збільшення маси у суб'єкта може бути пов'язане із надмірним вживанням їжі або незбалансованими дієтами, або може являти собою збільшення маси, отримане від супутнього препарату (наприклад, сенсибілізатори інсуліну, що мають PPARγ агоністичну дію, такі як троглітазон, розиглітазон, англітазон, циглітазон, піоглітазон та подібні). З іншого боку, збільшення маси може являти собою збільшення маси до досягнення ожиріння, або може являти собою збільшення маси у суб'єкта з ожирінням. Збільшення маси також може являти собою збільшення маси, зумовлене ліками, або збільшення маси після відмови від куріння.

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою розлад харчової поведінки, такий як гіперфагія, імпульсивне переїдання, булімія або компульсивне харчування.

Запальні захворювання

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою запальний розлад. Необмежуючі приклади запальних розладів включають хронічний ревматоїдний артрит, деформуючий спондиліт, деформуючий артрит, люмбаго, подагру, післяопераційне або посттравматичне запалення, здуття живота, невралгію, ларингофарингіт, цистит, пневмонію, панкреатит, ентерит, запальні захворювання кишечника (включаючи запальні захворювання товстої кишки), запалення у метаболічно важливих тканинах, включаючи печінку, жир, підшлункову залозу, нирки та кишечник та прозапальний стан (наприклад, підвищені рівні прозапальних цитокінів або маркери запального типу С-реактивного білку у крові).

Рак

У деяких варіантах здійснення, стан, захворювання або розлад являє собою рак. Підходящі приклади раку включають такі як: рак молочної залози (наприклад, інвазивний протоковий рак молочної залози, неінвазивний протоковий рак молочної залози, запальний рак молочної залози), рак передміхурової залози (наприклад, гормонозалежний рак передміхурової залози, гормононезалежний рак передміхурової залози), рак підшлункової залози (наприклад, протоковий рак підшлункової залози), рак шлунку (наприклад, папілярна аденокарцинома, аденокарцинома слизової оболонки, аденосквамозна карцинома), рак легенів (наприклад, недрібноклітинний рак легенів, дрібноклітинний рак легенів, злоякісна мезотеліома), рак товстої кишки (наприклад, шлунково-кишкова стромальна пухлина), рак прямої кишки (наприклад, шлунково-кишкова стромальна пухлина), колоректальний рак (наприклад, сімейний колоректальний рак, спадковий неполіпозний колоректальний рак, шлунково-кишкова стромальна пухлина), рак тонкої кишки (наприклад, неходжкінська лімфома, шлунково-кишкова стромальна пухлина), рак стравоходу, рак дванадцятипалої кишки, рак язика, рак глотки (наприклад, рак носоглотки, рак ротоглотки, гіпофарингеальний рак), рак слинних залоз, пухлина мозку (наприклад, пінеальна астроцитома, пілоцитарна астроцитома, дифузна астроцитома, анапластична астроцитома), нейрилеммома, рак печінки (наприклад, первинний рак печінки, рак позапечінкової жовчної протоки), рак нирок (наприклад, рак ниркових клітин, перехідний рак ниркової балії та сечоводу), рак жовчної протоки, рак ендометрію, рак шийки матки, рак яєчників (наприклад, епітеліальний рак яєчників, екстрагонадна пухлина зародкових клітин, ембріонально-клітинна пухлина яєчників, злоякісна пухлина яєчників з низьким потенціалом), рак сечового міхура, рак уретри, рак шкіри (наприклад, внутрішньоочна (очна) меланома, клітинна карцинома Меркеля), гемангіома, злоякісна лімфома, злоякісна меланома, рак щитовидної залози (наприклад, медулярний рак щитовидної залози), рак паращитовидної залози, рак носової порожнини, рак придаткової пазухи носа, пухлина кісток (наприклад,

остеосаркома, пухлина Юінга, саркома матки, саркома м'яких тканин), ангіофіброма, саркома сітківки, рак статевого члена, пухлина яєчка, солідна пухлина у дітей (наприклад, пухлина Вільмса, дитяча пухлина нирки), саркома Капоші, саркома Капоші, спричинена СНІДом, пухлина верхньощелепної пазухи, фіброзна гістіоцитома, лейоміосаркома, рабдоміосаркома та лейкемія (наприклад, гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз).

Комбінаційна терапія

Дане розкриття включає як схеми монотерапії, так і схеми комбінованої терапії.

У деяких варіантах застосування, способи, розкриті у цьому описі, можна додатково включати введення однієї або декількох додаткових терапій (наприклад, одного або декількох додаткових терапевтичних засобів та/або одного або декількох терапевтичних режимів) у комбінації з введенням сполук, розкритих у цьому описі.

У деяких варіантах здійснення, розкриті у цьому описі способи включають введення сполуки, розкритої у цьому описі, у комбінації з однією або декількома дієтотерапіями (наприклад, дієтотерапія при діабеті), лікувальною фізкультурою, моніторингом цукру у крові та модифікаціями дієти.

У деяких варіантах здійснення, сполука, розкрита у цьому описі, може бути введена у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами.

Репрезентативні додаткові терапевтичні агенти включають, не обмежуючись наведеними, лікарські агенти проти ожиріння, терапевтичні засоби для лікування діабету, терапевтичні засоби для лікування діабетичних ускладнень, терапевтичні засоби для гіперліпідемії, антигіпертензивні засоби, діуретики, хіміотерапевтичні засоби, імунотерапевтичні засоби, протизапальні препарати, антитромботичні засоби, антиоксиданти, терапевтичні засоби для лікування остеопорозу, вітаміни, препарати проти деменції, препарати від еректильної дисфункції, терапевтичні препарати для частоти сечовипускання або нетримання сечі, терапевтичні засоби для NAFLD та терапевтичні засоби при лікування дизурії.

У деяких варіантах здійснення, один або більше додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, як лікарські агенти проти ожиріння. Необмежуючі приклади включають:

- інгібітори захоплення моноамінів (наприклад, трамадол, фентермін, сибутрамін, мазиндол, флуоксетин, тезофензин);
- агоністи серотонінових рецепторів 2C (наприклад, лорказерин);
- антагоністи серотонінових 6 рецепторів;
- модулятор H3-гістамінового рецептору;
- модулятор GABA (наприклад, топірамат), включаючи агоністи рецептору GABA (наприклад, габапентин, прегабалін);
- антагоністи нейропептиду Y (наприклад, велнеперит);
- антагоністи каннабіоїдного рецептору (наприклад, римонабант, таранабант);
- антагоністи греліну;
- антагоністи грелінового рецептору;
- інгібітори ферменту ацилювання греліну;
- антагоністи опіоїдного рецептору (наприклад, GSK-1521498);
- антагоністи орексинового рецептору;
- агоністи меланокортинового 4 рецептору;
- інгібітори 11β-гідроксистероїдної дегідрогенази (наприклад, AZD-4017, BVT-3498, INCB-13739);
- інгібітори панкреатичної ліпази (наприклад, орлістат, цетилістат);
- β3 агоністи (наприклад, N-5984);
- інгібітори діацилгліцерол ацилтрансферази 1 (DGAT1);
- інгібітори ацетилCoA карбоксилази (ACC);
- інгібітори ферменту стеароїл-CoA-десатурази;
- інгібітори мікросомального білку передачі тригліцеридів (наприклад, R-256918);
- інгібітори Na-глюкозного котранспортеру 2 (SGLT-2) (наприклад, JNJ-28431754, дапагліфлозин, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, ремогліфлозин);
- NFK інгібітори (наприклад, HE-3286);
- PPAR агоністи (наприклад, GFT-505, DRF-11605, гемфіброзил та фенофібрат);
- інгібітори фосфотирозинфосфатази (наприклад, ванадат натрію, тродусквемін);
- GPR119 агоністи (наприклад, PSN-821, MBX-2982, APD597);
- Активатори глюкокінази (наприклад, піпрагліатин, AZD-1656, AZD6370, TTP-355, сполуки, описані у W0006/112549, W0007/028135, W0008/047821, W0008/050821, W0008/136428 та W0008/156757);

- лептин, похідні лептину (наприклад, метрелептин), лікарські засоби, що покращують резистентність до лептину;
- CNTF (циліарний нейротрофічний фактор);
- BDNF (нейротрофічний фактор головного мозку);
- агоністи холецистокініну, амілінові препарати (наприклад, прамлінтид, AC-2307);
- агоністи нейропептиду Y (наприклад, PYY3-36, похідні PYY3-36, обінептид, TM-30339, TM-30335);
- препарати оксинтомодуліну (OXM);
- засоби, що пригнічують апетит (наприклад, ефедрин);
- FGF21 препарати (наприклад, тваринні FGF21 препарати екстрагували з підшлункових залоз великої рогатої худоби або свині; людські FGF21 препарати в основному синтезували, використовуючи Escherichia coli або дріжджі; фрагменти або похідні FGF21); та
- анорексигенні агенти (наприклад, P-57).

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, як протидіабетичні агенти. Необмежуючі приклади включають:

- інсулін та препарати інсуліну (наприклад, тваринні препарати інсуліну екстрагували з підшлункових залоз великої рогатої худоби або свині; людські препарати інсуліну в основному синтезували, використовуючи Escherichia coli або дріжджі; цинк-інсулін; протамін-цинк-інсулін; фрагмент або похідну інсуліну (наприклад, INS-1), пероральний препарат інсуліну, синтетичний людський інсулін);
- сенсибілізатори інсуліну (наприклад, піоглітазон або його сіль);
- бігуаніди (наприклад, метформін, буформін або його сіль (наприклад, гідрохлорид, фумарат, сукцинат));
- глюкагонові аналоги (наприклад, будь-який з глюкагонових аналогів, описаних, наприклад, у WO 2010/011439);
- агенти, які антагонізують дії або знижують секрецію глюкагону;
- агенти сульфонілсечовини (наприклад, хлорпропамід, толазамід, гліклазид, глімепірид, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, ацетогексамід, гліклопірамід, глібузол, глібурид);
- тіазолідиндіонові агенти (наприклад, розиглітазон або піоглітазон);
- інгібітори α-глюкозидази (наприклад, воглібоза, акарбоза, міглітол, еміглітат);
- секретогени інсуліну, такі як регулятори прандіальної глюкози (що іноді називають "швидкодіючими секретогенами"), наприклад, меглітиніди (наприклад, репаглінід та натеглінід);
- інгібітори холінестерази (наприклад, донепезил, галантамін, ривастигмін, такрин);
- антагоністи рецептору NMDA;
- подвійні агоністи рецептору GLP-1/GIP (наприклад, LBT-2000, ZPD1-70);
- GLP-1R агоністи (наприклад, ексенатид, ліраглутид, албіглутид, дулаглутид, AVE-0010, S4P та Boc5); та
- інгібітори дипептидил пептидази IV (DPP-4) (наприклад, вілдагліптин, дутогліптин, геміглiптин, алогліптин, саксагліптин, ситагліптин, лінагліптин, берберин, адогліптин, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, трелагліптин).

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, для лікування NAFL та NASH. Необмежуючі приклади включають такі як: гліцирризин, екстракт лимонника, аскорбінова кислота, глутатіон, силімарин, ліпоєва кислота та d-альфа-токоферол, аскорбінова кислота, глутатіон, комплекс вітамінів B, глітазони/тіазолідиндіони (наприклад, троглітазон, розиглітазон, піоглітазон), метформін, цистеамін, сульфонілсечовини, інгібітори альфа-глюкозидази, меглітиніди, вітамін E, тетрагідроліпстатин, білок розторопші, противірусні препарати та антиоксиданти.

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, для лікування ускладнень діабету. Необмежуючі приклади включають:

- інгібітори альдозоредуктази (наприклад, толрестат, епалрестат, зополрестат, фідарестат, CT-112, раніrестат, лідорестат);
- нейротрофічний фактор та агенти, що підвищують його (наприклад, NGF, NT-3, BDNF, агенти, що сприяють виробленню/секреції нейротрофічного фактору, описані yWO01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідазоліл)-5-[3-(2-метилфеноксил)пропіл]оксазол), сполуки, описані у WO2004/039365);
- PKC інгібітори (наприклад, рубоксистаурин мезилат);
- AGE інгібітори (наприклад, ALT946, N-фенацилтіазоліум бромід (ALT766), EXO-226,

піридорин, піридоксамін);

- інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (наприклад, дулоксетин);
- інгібітори натрієвих каналів (наприклад, лакозамід);
- поглиначі вільного кисню (наприклад, ліпоєва (тіоктова) кислота);
- церебральні вазодилататори (наприклад, тіапурид, мексилетин);
- агоністи сомастатинового рецептору (наприклад, BIM23190); та
- інгібітори регулюючої апоптотичні сигнали кінази-1 (ASK-1).

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, для лікування гіперліпідемії. Необмежуючі приклади включають:

- інгібітори HMG-COA редуктази (наприклад, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, пітавастатин або їх сіль (наприклад, натрієва сіль, кальцієва сіль));
- інгібітори сквален синтази (наприклад, сполуки, описані у WO97/10224, наприклад, N-[[(3R, 5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропіл)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагідро-4,1-бензоксазепін-3-іл]ацетил]піперидин-4-оцтова кислота);
- фібратні сполуки (наприклад, безафібрат, клофібрат, симфібрат, клінофібрат);
- аніоно-обмінна смола (наприклад, колестирамін);
- засоби з нікотинової кислоти (наприклад, нікомол, ніцеритрол, ніаспан);
- фітостероли (наприклад, сойстерон, гамма оризанол (γ-оризанол));
- інгібітори абсорбції холестерину (наприклад, зечіа);
- CETP інгібітори (наприклад, далцетрапіб, анацетрапіб); та
- препарати ω-3 жирної кислоти (наприклад, етилові складні ефіри 90 ω-3-жирної кислоти).

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, як анти-гіпертензивні агенти. Необмежуючі приклади включають:

- інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (наприклад, каптоприл, еналаприл, делаприл);
- антагоністи ангіотензину II (наприклад, кандесартан цилексетил, кандесартан, лосартан, лосартан калію, епросартан, валсартан, телмісартан, ірбесартан, тазосартан, олмесартан, олмесартан медоксоміл, азилсартан, азилсартан медоксоміл);
- антагоністи кальцію (наприклад, манідипін, ніфедипін, амлодипін, ефонідипін, нікардипін, цилнідипін); та
- β-блокатори (наприклад, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, піндолол).

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, як діуретики. Необмежуючі приклади включають:

- похідні ксантину (наприклад, теоброміну натрію саліцилат, теоброміну кальцію саліцилат);
- препарати тіазиду (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензоїлгідрохлортіазид, пенфлутіазид, політіазид, метиклотіазид);
- препарати антиальдостерону (наприклад, спіронолактон, триамтерен);
- інгібітори карбоангідрази (наприклад, ацетазоламід); та
- хлорбензолсульфонамідні агенти (наприклад, хлорталідон, мефрузид, індапамід).

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, як імунотерапевтичні агенти. Необмежуючі приклади включають такі як: мікробні або бактеріальні засоби (наприклад, похідні мураміл-дипептиду, піцибаніл); полісахариди, що мають імуностимулюючу активність (наприклад, лентинан, сизофіран, крестин); цитокіни, отримані за методами генної інженерії (наприклад, інтерферон, інтерлейкін (IL), такий як IL-1, IL-2, IL-12); та колонієстимулюючі фактори (наприклад, колонієстимулюючий фактор гранулоцитів, еритропоетин).

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів включають ті, що є корисними, наприклад, як антитромботичні агенти. Необмежуючі приклади включають: гепарини (наприклад, гепарин натрію, гепарин кальцію, еноксапарин натрію, далтепарин натрію); варфарин (наприклад, варфарин калію); антитромбінові засоби (наприклад, арагатробан, дабігатран); FXa інгібітори (наприклад, ривароксабан, апіксабан, едоксабан, YM150, сполуки, описані у WO02/06234, WO2004/048363, WO2005/030740, WO2005/058823 та WO2005/113504); тромболітичні засоби (наприклад, урокіназа, тисокіназа, альтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памітеплаза); та інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, тиклопідину гідрохлорид, клопідогрел, празугрел, E5555, SHC530348, цилостазол, етил ікосапентат, берапрост натрію, сарпогрелату гідрохлорид).

У деяких варіантах здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних агентів

включають ті, що є корисними, наприклад, для лікування остеопорозу. Необмежуючі приклади включають: альфакальцидол, кальцитріол, елькатонін, кальцитонін салмон, естріол, іпріфлавон, памідронат динатрію, алендронат натрію гідрат, інкадронат динатрію та ризедронат динатрію. Підходящі приклади вітамінів включають вітамін B1 та вітамін B12. Підходящі приклади лікарських засобів проти еректильної дисфункції включають апоморфін та сильденафіл цитрат. Підходящі приклади терапевтичних агентів для частого сечовипускання або нетримання сечі включають флаворксату гідрохлорид, оксибутиніну гідрохлорид та пропіверину гідрохлорид. Підходящі приклади терапевтичних агентів для лікування дизурії включають інгібітори ацетилхолінестерази (наприклад, дистигмін). Підходящі приклади протизапальних агентів включають нестероїдні протизапальні лікарські засоби, такі як аспірин, ацетамінофен, індометацин.

Інші додаткові терапевтичні агенти включають:

- агенти, які модулюють баланс глюкози у печінці (наприклад, інгібітори фруктози 1,6-бісфосфатази, інгібітори глікоген фосфорилази, інгібітори глікоген-синтаза-кінази, активатори глюкокінази);
- агенти, розроблені для лікування ускладнень пролонгованої гіперглікемії, такі як інгібітори альдоза-редуктази (наприклад, епалрестат та раніреста);
- агенти, що використовуються для лікування ускладнень, пов'язаних з мікро-ангіопатіями;
- протидисліпідемічні агенти, такі як інгібітори HMG-CoA редуктази (статини, наприклад, розувастатин);
- холестерин-знижуючі агенти;
- засоби, що посилюють секрецію жовчної кислоти (наприклад, холестирамін);
- інгібітори абсорбції холестерину (наприклад, рослинні стероли, такі як фітостероли);
- інгібітори транспортного білку холестеринових ефірів (CETP);
- інгібітори системи транспортування жовчних кислот у клубовій кишці (IBAT інгібітори);
- смоли, що зв'язують жовчні кислоти;
- нікотинова кислота (ніацин) та її аналоги;
- антиоксиданти, такі як пробукол;
- омега-3 жирні кислоти;
- антигіпертензивні агенти, включаючи антагоністи адренорецепторів, такі як бета блокатори (наприклад, атенолол), альфаблокатори (наприклад, доксазозин), та змішані альфа/бета блокатори (наприклад, лабеталол);
- агоністи адренорецепторів, включаючи альфа-2 агоністи (наприклад, клонідин);
- інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) (наприклад, лізиноприл);
- блокатори кальцієвих каналів, такі як дигідропіридини (наприклад, ніфедипін), фенілалкіламіни (наприклад, верапаміл), та бензотіазепіни (наприклад, дилтіазем);
- антагоністи рецепторів ангіотензину II (наприклад, кандесартан);
- антагоністи альдостеронового рецептору (наприклад, еплеренон);
- адренергетики центральної дії, такі як центральні альфа агоністи (наприклад, клонідин);
- діуретики (наприклад, фуросемід);
- модулятори гомостазу, включаючи антитромботичні засоби (наприклад, активатори фібринолізу), антагоністи тромбіну, інгібітори фактору VIIa, антикоагулянти (наприклад, антагоністи вітаміну K, такі як варфарин), гепарин та їх низькомолекулярні аналоги, інгібітори фактору Xa, та прямі інгібітори тромбіну (наприклад, аргатробан);
- антитромбоцитарні агенти (наприклад, інгібітори циклооксигенази (наприклад, аспірин));
- інгібітори рецептору аденозин-дифосфату (ADP) (наприклад, клопідогрель);
- інгібітори фосфодіестерази (наприклад, цилостазол);
- інгібітори глікопротеїну IIB/IIA (наприклад, тирофібан);
- інгібітори зворотного поглинання аденозину (наприклад, дипіридамол);
- норадренергічні агенти (наприклад, фентермін);
- серотонінергічні агенти (наприклад, сибутрамін);
- інгібітори діацил-гліцеролацилтрансферази (DGAT);
- агенти, які модифікують харчову поведінку;
- модулятори піруват дегідрогеназа-кінази (PDK);
- модулятори рецептору серотоніну;
- агенти, які модифікують передачу моноаміну, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI) (наприклад, флуоксетин), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (NARI), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну-серотоніну (SNRI), та інгібітори моноамінооксидази (MAOI) (наприклад, толоксатон та аміфламін);
- сполуки, описані у W0007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 та WO2008/099794;

- GPR40 агоністи (наприклад, фасигліфам або його гідрат, сполуки, описані у WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 та WO2008/001931);
- SGLT1 інгібітори;
- адипонектин або його агоніст;
- IKK інгібітори (наприклад, AS-2868);
- агоністи рецептору соматостатину;
- ACC2 інгібітори;
- Засоби, що полегшують кахексію, такі як інгібітори циклооксигенази (наприклад, індометацин), похідні прогестерону (наприклад, мегестролу ацетат), глюкокортикоїди (наприклад, дексаметазон), метоклопрамідні агенти, тетрагідроканнабінольні агенти, агенти для покращення метаболізму жирів (наприклад, ейкозапентаєнова кислота), гормони росту, IGF-1, антитіла проти викликаючого кахексію фактору TNF-α, LIF, IL-6, та онкостатин M;
- білки або пептиди, що модифікують метаболізм, такі як глюкокіназа (GK), білок, що регулює глюкокіназу (GKRP), роз'єднуючі білки 2 та 3 (UCP2 та UCP3), рецептор, що активується проліфератором пероксисом α (PPARα);
- MC4r агоністи;
- Агоніст інсулінового рецептору;
- PDE 5 інгібітори;
- інгібітори глікозилювання (наприклад, ALT-711);
- засоби, що промотують регенерацію нервових клітин (наприклад, Y-128, VX853, прозаптид);
- антидепресанти (наприклад, дезипрамін, амітриптилін, іміпрамін);
- протиепілептичні засоби (наприклад, ламотригін, трилептал, кеппра, зонегран, прегабалін, харкосерид, карбамазепін);
- антиаритмічні засоби (наприклад, мексилетин);
- ліганди ацетилхолінового рецептору (наприклад, ABT-594);
- антагоністи ендотелінового рецептору (наприклад, ABT-627);
- наркотичні анальгетики (наприклад, морфін);
- агоністи α2 рецептору (наприклад, клонідин);
- місцеві знеболюючі засоби (наприклад, капсаіцин);
- анксіолітичні засоби (наприклад, бензотіазепін);
- інгібітори фосфодіестерази (наприклад, сильденафіл);
- агоністи допамінового рецептору (наприклад, апоморфін);
- цитотоксичні антитіла (наприклад, антитіла, специфічні до Т-клітинного рецептору та IL-2 рецептору);
- анти-В-клітинні терапії (наприклад, анти-CD20 антитіла (наприклад, ритуксан), і-BLyS антитіло);
- засоби, що впливають на міграцію Т клітин (наприклад, анти-інтегрін альфа 4/бета 1 антитіло (наприклад, тисабрі);
- засоби, які діють на імунофіліни (наприклад, циклоспорин, такролімус, сіролімус, рапаміцин);
- інтерферони (наприклад, IFN-β);
- імуномодулятори (наприклад, глатирамер);
- TNF-зв'язуючі білки (наприклад, циркуючі рецептори);
- імуносупресанти (наприклад, мікофенолат); та
- метаглідасен, AMG-131, балаглітазон, MBX-2044, ривоглітазон, алеглітазар, чіглітазар, лобеглітазон, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, ексенатид, ексендин-4, мемантин, мідазолам, кетоконазол, етил ізозапентат, клонідин, азосемід, ізосорбід, етакринова кислота, піретанід, буметанід, етопозид.

У певних варіантах здійснення, другий терапевтичний агент або режим вводять суб'єкту перед контактуванням з або введенням хімічної речовини (наприклад, приблизно за одну годину або приблизно за 6 годин або приблизно за 12 годин або приблизно за 24 години або приблизно за 48 годин або приблизно за 1 тиждень або приблизно за 1 місяць).

У інших варіантах втілення, другий терапевтичний агент або режим вводять суб'єкту у приблизно той самий час з контактуванням з або введенням хімічної речовини. Як приклад, другий терапевтичний агент або режим та хімічну речовину доставляють суб'єкту одночасно у тій самій лікарській форму. Як інший приклад, другий терапевтичний агент або режим та хімічну речовину доставляють суб'єкту паралельно у окремих лікарських формах.

У ще інших варіантах здійснення, другий терапевтичний агент або режим застосовують до

суб'єкта після контактування з або введення зазначеної хімічної речовини (наприклад, приблизно через одну годину або приблизно через 6 годин або приблизно через 12 годин або приблизно через 24 години або приблизно через 48 годин або приблизно за 1 тиждень або приблизно за 1 місяць).

Вибір пацієнта

У деяких варіантах здійснення, способи, розкриті у цьому описі, додатково включають стадію визначення суб'єкта (наприклад, пацієнта), якому необхідне таке лікування (наприклад, за допомогою біопсії, ендоскопії або іншого підходящого способу, відомого у даній галузі).

Одержання сполук та біологічні дослідження

Як може оцінити кваліфікований фахівець, способи синтезу сполук формул, розкритих у цьому документі, будуть очевидні для фахівців у даній галузі техніки. Синтетичні хімічні перетворення та методології захисних груп (встановлення та зняття захисту), корисні для синтезу сполук, розкритих у цьому описі, відомі у даній галузі техніки, та включають, наприклад, такі, як описано у [R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene та RGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2-ге вид., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser та M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); та L. Paquette, ред., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)], та наступні їх видання.

У деяких варіантах здійснення, проміжні сполуки, корисні для одержання сполук, розкритих у цьому описі, можуть бути отримані, використовуючи хімічні реагенти, зображені у будь-якій одній або декількох з наступних Схем та необмежуючих прикладів.

A. Абревіатури:

AcOH=оцтова кислота

BOP=(бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфоніт гексафторфосфат

CDI=1,1-карбонілдіімідазол

DCC=N, N'-дициклогексилкарбодіімід

ДХМ=дихлорметан

DIAD=діізопропілазодикарбоксилат

DIPEA=N, N-діізопропілетиламін

DMAP=4-диметиламінопіридин

ДМФА=N, N-диметилформамід

ДМСО=диметилсульфоксид

EDC=1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид

ESI-MS=Іонізація електророзпиленням з мас-спектрометрією

Et_2O=діетиловий ефір

EtOAc=EtOAc

EtOH=етанол

HATU=1-[Біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиніум 3-оксид гексафторфосфат

HOSu=N-гідроксисукцинімід

ВЕРХ=високо ефективна рідинна хроматографія

РХ-МС=рідинна хроматографія- мас-спектрометрія

MeCN=Ацетонітрил

MeOH=Метанол

ЯМР=ядерний магнітний резонанс

Протонна губка=1,8-біс(диметиламіно)нафталін

TBAB=Тетрабутиламонію бромід

TBAF=Тетрабутиламонію фторид

TBAI=Тетрабутиламонію йодид

TBSCl=трет-Бутилдиметилсиліл хлорид

TEA=триетиламін

ТФОК=трифтороцтова кислота

АТФОК=ангідрид трифтороцтової кислоти

ТГФ=тетрагідрофуран

TIS=триізопропілсилан

TIPS=триізопропілсиліл

Т3Р=ангідрид пропілфосфорної кислоти

ТШХ=тонкошарова хроматографія

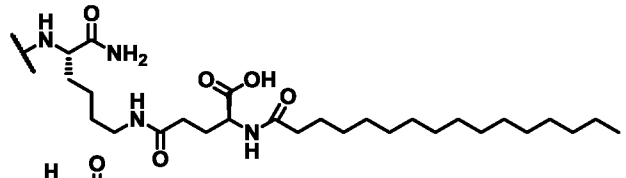
B. Пептидна послідовність сполук, описаних у цьому винаході (SEQ ID NOS 36-58 розкритий нижче, відповідно, по порядку):

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

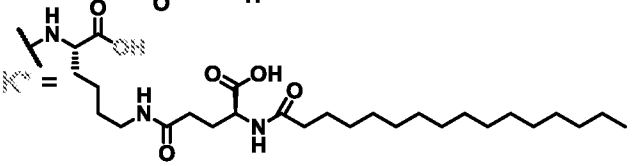
Послідовність A

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*

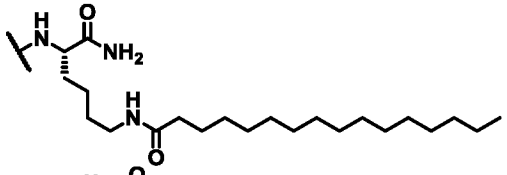
Послідовність Aa, K* =



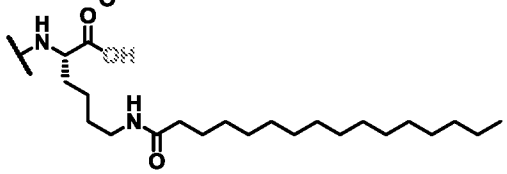
Послідовність Aa-OH, K* =



Послідовність Aa2, K* =

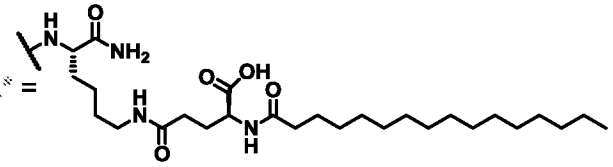


Послідовність Aa2-OH, K* =



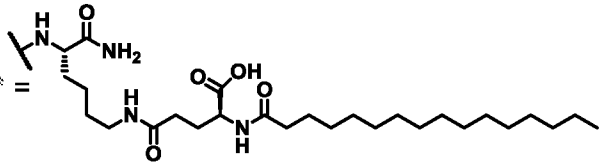
R-N(H)-(dE)GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*-NH_2

Послідовність Ba, K* =



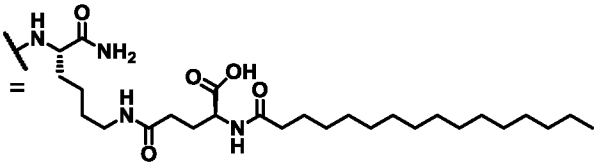
R-N(H)-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPPSK*—NH_2

Послідовність Ca, K* =



R-N(H)-EGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQRGPSSGAPPPSK*—NH_2

Послідовність Da, K* =



Послідовність E

Послідовність F

Послідовність G

Послідовність H

Послідовність I

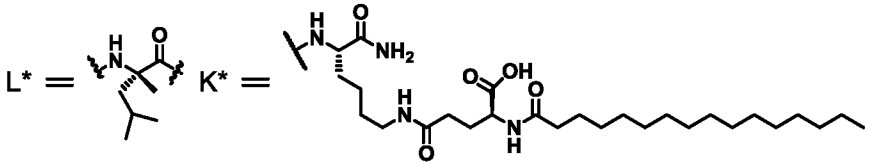
Послідовність J

Послідовність K

Послідовність La

Послідовність Ma

Послідовність Na



Послідовність O

R-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQAY(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*-NH_2

Послідовність Qa

R-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVK*WLLAGGPSSGAPPPSK–NH_2

Послідовність Pa

R-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGRGK*GPSSGAPPPS–NH_2

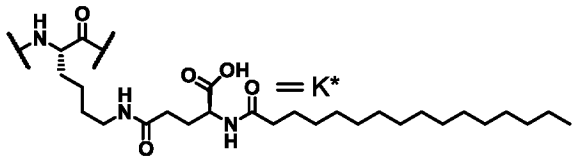
Послідовність Qa

R-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQAAK*EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK-NH_2

Послідовність Ra

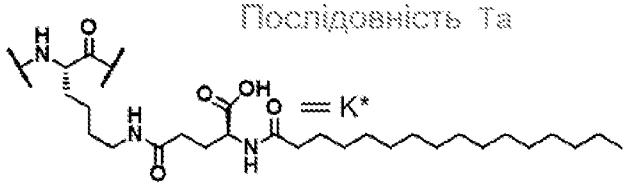
R-N(H)–EGTFTSDK*SIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK–NH_2

Послідовність Sa

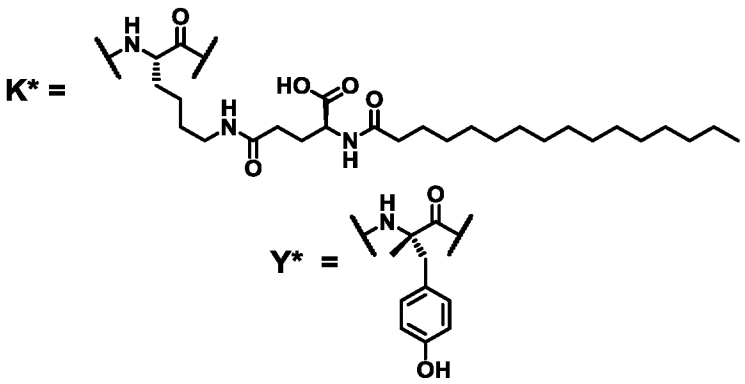


R-N(H)–GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH_2

Послідовність Ta

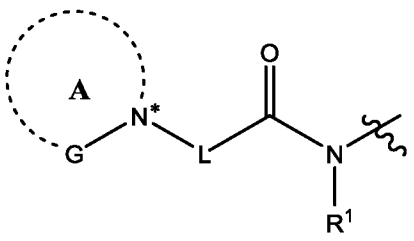


R-N(H)–EGTFTSDYSIY*LDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*-NH_2



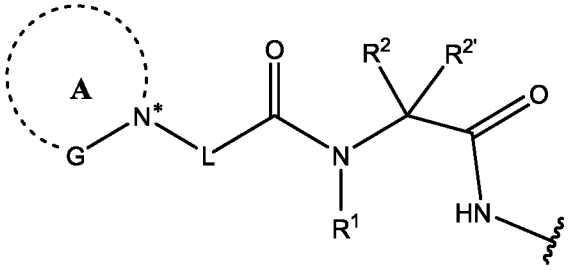
Послідовність ACa

У послідовностях, показаних вище, за винятком Послідовності Ta, R-N(H)$_2^+$ відноситься до



залишку у будь-якій з формул, показаних у цьому описі (де R^1 являє собою H).

У послідовності Та, представленої вище, відноситься до



залишку у будь-якій з формул, показаних у цьому описі (у якій R^4 являє собою H).

С. Синтез проміжних сполук до сполук, описаних у цьому винаході

Загальна процедура 1 (GP1): Одержання будівельних блоків з карбонової кислоти для пептидної N-кінцевої дериватизації

До аміну або солі аміну (1,0 еквів.) у ДМФА (1-2 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид, 3-метилглутаровий ангідрид, або 3,3-диметилглутаровий ангідрид (1,1-1,2 еквів.), а потім DIPEA (2-5 еквів.). Через 0,5-16 годин при кімнатній температурі, продукт реакції виділяли шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Jupiter 10 мкМ Proteo 90 Å РХ колонка, 250×21,2 мм, зі швидкістю потоку – 15 мл/хвил., H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК).

Загальна процедура 2 (GP2): Одержання біс-пентафторфеніл)складних ефірів

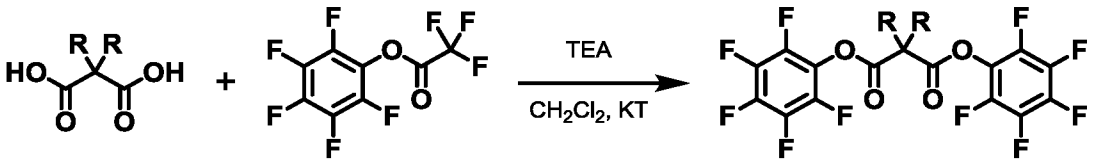


Схема 1

До суспензії дикарбонової кислоти (1,8-3,9 ммоль) та триетиламіну (2,1-3,0 еквів.) у ДХМ (5-20 мл) додавали пентафторфеніл-трифторацетат (2,0-2,1 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5-18 годин, потім концентрували та очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання бажаного дискладного ефіру.

Загальна процедура 3 (GP3): Одержання пентафторфеніл-складноефірних будівельних блоків з біс-(пентафторфеніл)складних ефірів (як показано у Схемі 2)

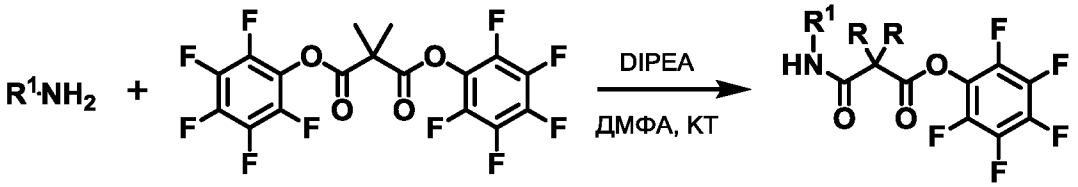


Схема 2

До аміну (0,1-0,4 ммоль) та біс-(пентафторфеніл)складного ефіру (1,0 еквів.) у ДМФА (1 мл) додавали DIPEA (3,0 еквів.). Через 3 години при кімнатній температурі, реакційну суміш очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Jupiter 10 мкМ Proteo 90 Å РХ колонка, 250×21,2 мм, зі швидкістю потоку – 15 мл/хвил., H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання бажаного продукту заміщення.

Синтез сполуки I-3 показаний у Схемі 3:

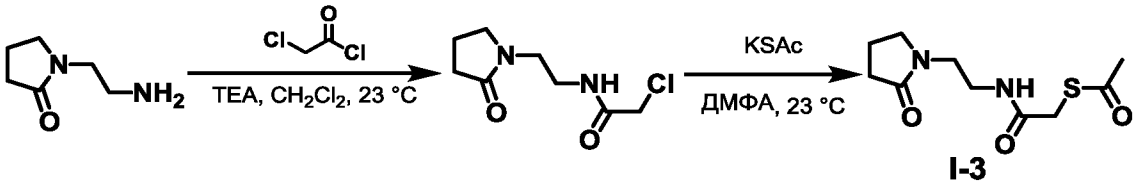


Схема 3

До розчину 1-(2-аміноетил)піролідин-2-ону (103,1 мг, 0,80 ммоль) та триетиламіну (0,11 мл, 1,0 еквів.) у ДХМ (2,3 мл) додавали хлорацетил хлорид (63,9 мкл, 1,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували до залишку, який знову розчиняли у ДМФА (2 мл). Додавали тіоацетат калію (137,7 мг, 1,0 еквів.) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, потім концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (0-15 % MeOH у ДХМ), що забезпечувало одержання сполуки I-3. ESI-MS знайдено 245,2, $C_{10}H_{17}N_2O_3S$ (MH^+) передбачає 245,1.

Синтез сполуки I-5 показаний у Схемі 4:

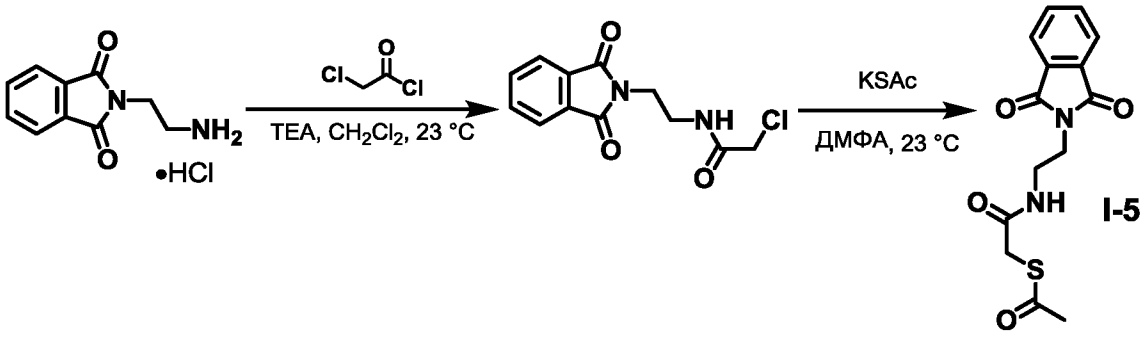
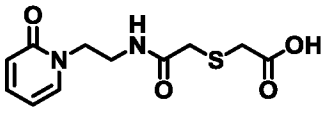


Схема 4

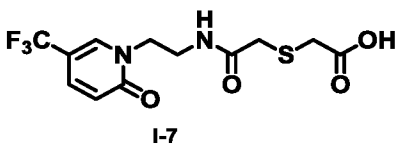
До розчину 1-(2-аміноетил)піролідин-2-ону (100,5 мг, 0,44 ммоль) та триетиламіну (61,8 мкл, 1,0 еквів.) у ДХМ (1,1 мл) додавали хлорацетил-хлорид (35,2 мкл, 1,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували до одержання залишку, який знову розчиняли у ДМФА (2 мл). Додавали тіоацетат калію (75 мг, 1,0 еквів.) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, потім концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (0-15 % MeOH у ДХМ), що забезпечувало одержання сполуки I-5 (69,3 мг, 51 %, 2 стадії). ESI-MS знайдено 307,2, $C_{14}H_{15}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 307,1.

I-6



Одержували відповідно до GP1. Вихід: 57,8 мг (64 %). ESI-MS знайдено 271,2, $C_{11}H_{15}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 271,1.

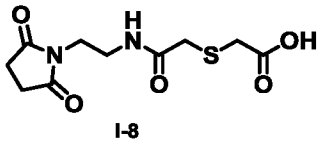
I-7



I-7

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 28,6 мг (69 %). ESI-MS знайдено 339,2, $C_{12}H_{14}F_3N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 339,1.

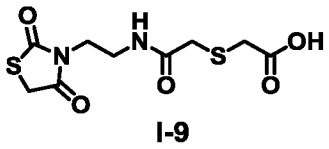
I-8



I-8

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 70,1 мг (100 %). ESI-MS знайдено 275,2, $C_{10}H_{15}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 275,1.

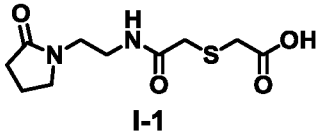
I-9



I-9

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 188,4 мг (73 %). ESI-MS знайдено 292,2, $C_9H_{13}N_2O_5S_2$ (MH^+) потрібно 292,1.

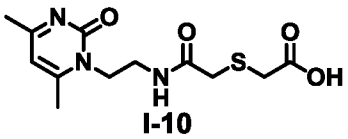
I-1



I-1

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 92,7 мг (68 %). ESI-MS знайдено 259,3, $C_{10}H_{15}N_2O_4S$ ($M\text{-}H^+$) потрібно 259,1.

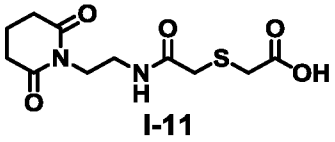
I-10



I-10

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 73 мг. ESI-MS знайдено 300,2, $C_{12}H_{18}N_3O_4S$ (MH^+) потрібно 300,1.

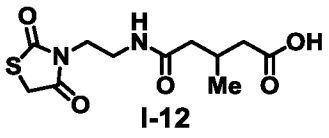
I-11



I-11

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 60,1 мг (87 %). ESI-MS знайдено 289,2, $C_{11}H_{17}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 289,1.

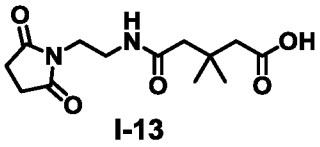
(±)-I-12



I-12

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 68,5 мг (98 %). ESI-MS знайдено 289,2, $C_{11}H_{17}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 289,1.

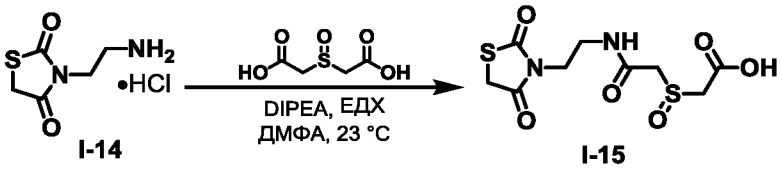
I-13



I-13

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 73,1 мг (95 %). ESI-MS знайдено 303,2, $C_{12}H_{19}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 303,1.

Синтез сполуки I-15 показаний у Схемі 5:

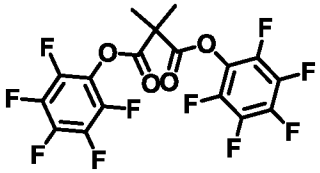


I-14 I-15

Схема 5

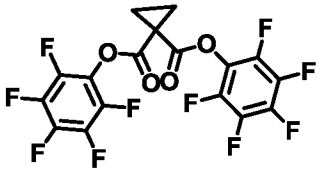
До розчину солі аміну I-14 (65 мг, 0,33 ммоль) та 2,2'-сульфінілдіоцтової кислоти (114 мг, 2,1 еквів.) у ДМФА (1 мл) додавали DIPEA (0,12 мл, 2,1 еквів.) та EDC (67 мг, 1,06 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Потім додавали додаткову кількість DIPEA (0,06 мл, 1,0 еквів.). Після ще 24 годин, очищення шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК) забезпечувало одержання 106,9 мг (кількісний вихід) I-15 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 306,9, $C_9H_{11}N_2O_6S_2$ ($M\text{-}H^+$) потрібно 307,0.

I-16



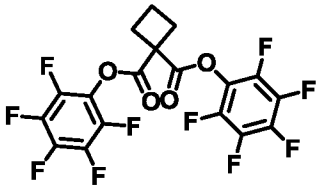
Складний діефір I-16: Одержували відповідно до GP2. Вихід: 1,16 г (65 %).

I-17



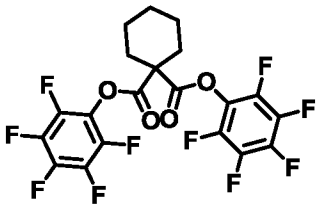
Складний діефір I-17: Одержували відповідно до GP2. Вихід: 599 мг (29 %)

I-18



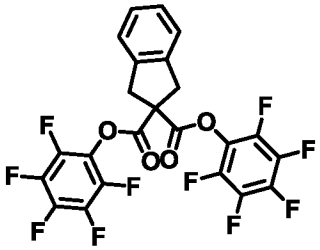
Складний діефір I-18: Одержували відповідно до GP2. Вихід: 778 мг (46 %)

I-19



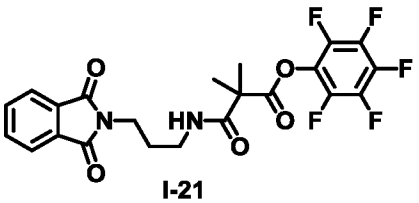
Складний діефір I-19: Одержували відповідно до GP2. Вихід: 569,8 мг (64 %).

I-20



Складний діефір I-20: Одержували відповідно до GP2. Вихід: 399,3 мг (48 %).

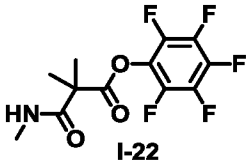
I-21



I-21

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 43,2 мг (50 %). ESI-MS знайдено 485,.1, $C_{22}H_{18}F_5N_2O_5$ (MH^+) потрібно 485,1.

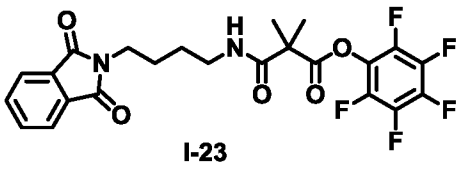
I-22



I-22

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 25,8 мг (33 %). ESI-MS знайдено 312,1, $C_{12}H_{11}F_5NO_3$ (MH^+) потрібно 312,1.

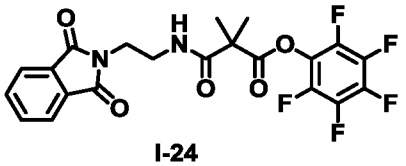
I-23



I-23

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 53,4 мг (55 %). ESI-MS знайдено 499,1, $C_{23}H_{20}F_5N_2O_5$ (MH^+) потрібно 499,1.

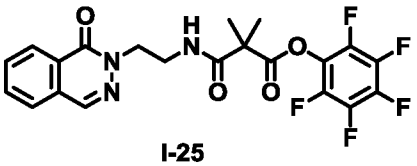
I-24



I-24

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 56,7 мг (58 %). ESI-MS знайдено 471,1, $C_{21}H_{16}F_5N_2O_5$ (MH^+) потрібно 471,1.

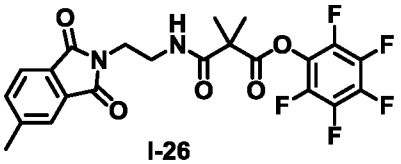
I-25



I-25

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 28,7 мг (33 %). ESI-MS знайдено 470,3, $C_{21}H_{17}F_5N_3O_4$ (MH^+) потрібно 470,1.

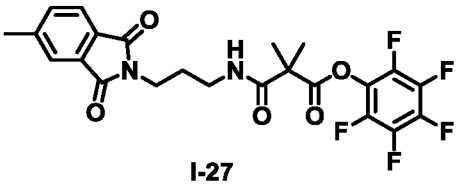
I-26



I-26

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 57,4 мг (86 %). ESI-MS знайдено 485,3, $C_{22}H_{18}F_5N_2O_5$ (MH^+) потрібно 485,1.

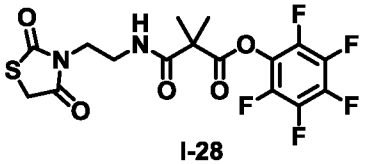
I-27



I-27

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 18,1 мг (27 %).

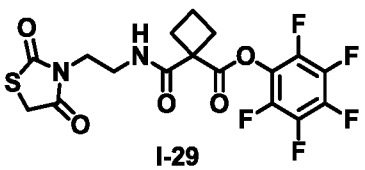
I-28



I-28

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 48 мг (33 %). ESI-MS знайдено 441,1, $C_{16}H_{14}F_5N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 441,1.

I-29

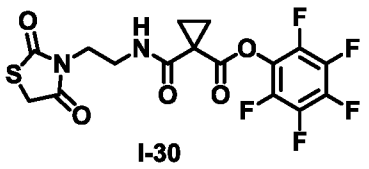


I-29

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-18. Вихід: 66,1 мг (59 %). ESI-MS

знайдено 453,1, $C_{17}H_{14}F_5N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 453,1.

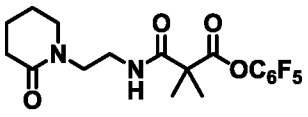
I-30



I-30

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-17. Вихід: 58,8 мг (48 %). ESI-MS знайдено 439,1, $C_{16}H_{12}F_5N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 439,1.

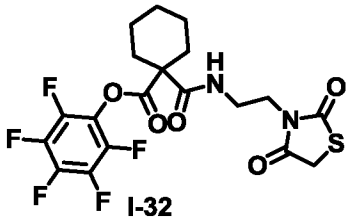
I-31



I-31

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-16. Вихід: 47,9 мг (61 %). ESI-MS знайдено 423,1, $C_{18}H_{20}F_5N_2O_4$ (MH^+) потрібно 423,1.

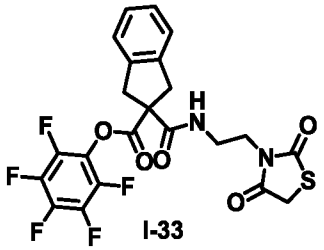
I-32



I-32

Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-19. Вихід: 40 мг (30 % вихід). ESI-MS знайдено 481,2, $C_{19}H_{18}F_5N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 481,1.

I-33



I-33

I-33: Одержували відповідно до GP3 зі складного діефіру I-20. Вихід: 8,6 мг (9 % вихід).

Синтез сполуки I-34 показаний у Схемі 6:

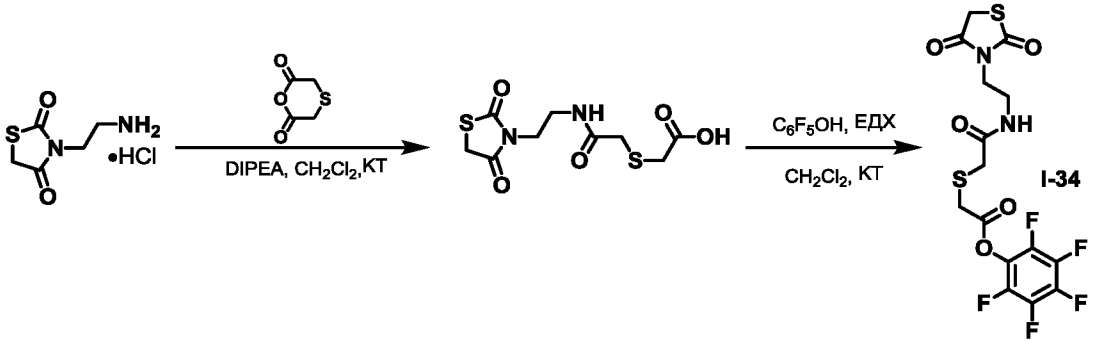


Схема 6

До суспензії 3-(2-аміноетил)тіазолідин-2,4-діону гідрохлориду (100 мг, 0,51 ммоль) та тіодигліколевий ангідрид (69 мг, 1,0 еквів.) у ДХМ (1 мл) додавали DIPEA (0,18 мл, 2,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім додавали пентафторфенол (98 мг, 1,0 еквів.), а потім EDC (100 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин, потім концентрували та очищували шляхом силікагелевої хроматографії (0-60 % EtOAc у гексанах), що забезпечувало одержання 69,1 мг (30 % вихід) сполуки I-34 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 459,1. $C_{15}H_{12}F_5N_2O_5S_2$ (MH^+) потрібно 459,0.

Синтез сполуки I-35 показаний у Схемі 7:

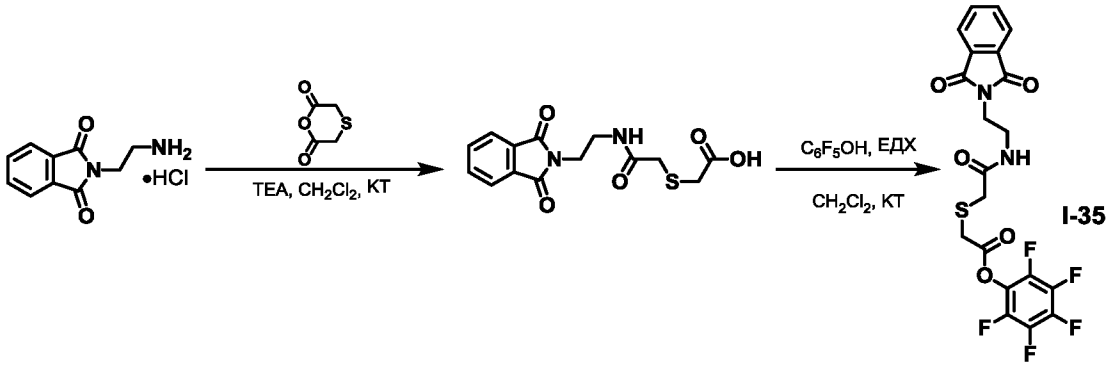


Схема 7

До суспензії 2-(2-аміноетил)ізоіндолін-1,3-діону гідрохлориду (200 мг, 0,82 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (122 мг, 1,05 еквів.) у ДХМ (5 мл) та ДМФА (2 мл) додавали TEA (0,27 мл, 2,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Додатковий тіодигліколевий ангідрид (23 мг, 0,2 еквів.) додавали для завершення реакції. Реакційну суміш концентрували та розбавляли за допомогою ДХМ (30 мл). Органічну фазу промивали за допомогою 1М HCl (30 мл) та водну фазу екстрагували назад за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ($MgSO_4$) та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (10:1 ДХМ/MeOH з 1 % AcOH), що забезпечувало одержання 400 мг проміжної кислоти. Цю кислоту знову розчиняли у ДХМ (5 мл). Потім додавали пентафторфенол (215 мг, 1,3 еквів.), а потім EDC (224 мг, 1,3 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години, та додавали додатковий пентафторфенол (108 мг, 0,65 еквів.) та EDC (112 мг, 0,65 еквів.). Після ще 30 хвилин, реакційну суміш концентрували та очищували шляхом силікагелевої хроматографії (0-100 % EtOAc у гексанах), що забезпечувало одержання 250 мг (58 % вихід, 2 стадії) сполуки I-35 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 489,1. $C_{20}H_{14}F_5N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 489,1.

Синтез сполуки I-36 показаний у Схемі 8:

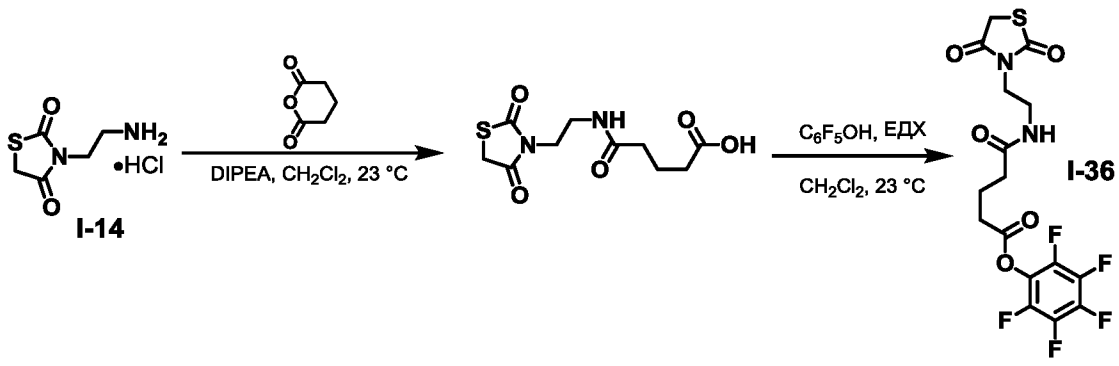


Схема 8

Сіль аміну I-14 (81 мг, 0,41 ммоль) та глутаровий ангідрид (49 мг, 1,04 еквів.) суспендували у ДХМ (4 мл), та додавали DIPEA (0,14 мл, 2,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин, після чого пентафторфенол (80 мг, 1,06 еквів.) та EDC (81 мг, 1,02 еквів.) додавали до гомогенного розчину. Через ще 4 години, реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) та промивали за допомогою 1М HCl (5 мл) та сольовим

розчином (8 мл). Органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (Гексани/EtOAc), що забезпечувало одержання 105 мг (58 % вихід) сполуки I-36 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 441,0. $C_{16}H_{14}F_5N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 441,1.

Синтез сполуки I-37 показаний у Схемі 9:

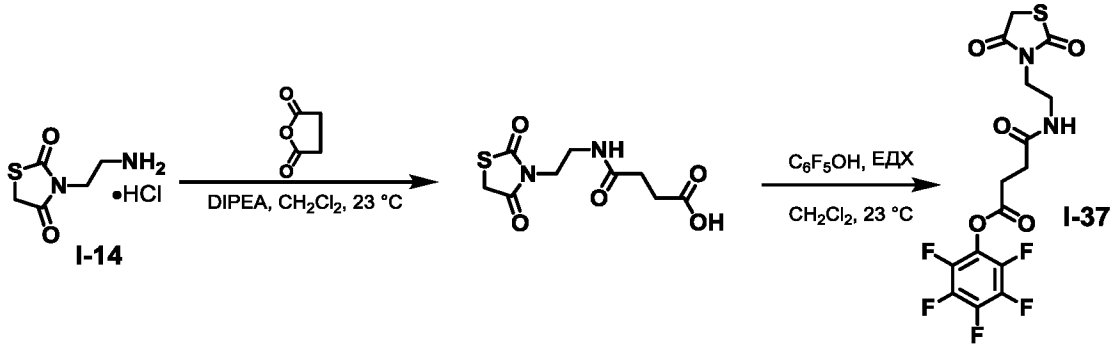


Схема 9

Сіль аміну I-14 (69 мг, 0,35 ммоль) та бурштиновий ангідрид (35 мг, 1,0 еквів.) суспендували у ДХМ (5 мл), та додавали DIPEA (0,12 мл, 2,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого пентафторфенол (80 мг, 1,24 еквів.) та EDC (74 мг, 1,1 еквів.) додавали до гомогенного розчину. Через ще 4 години, реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) та промивали за допомогою 1M HCl (5 мл) та сольовим розчином (8 мл). Органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (Гексани/EtOAc), що забезпечувало одержання 64 мг (43 % вихід) сполуки I-37 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 427,0. $C_{15}H_{12}F_5N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 427,1.

Синтез сполуки I-38 показаний у Схемі 10:

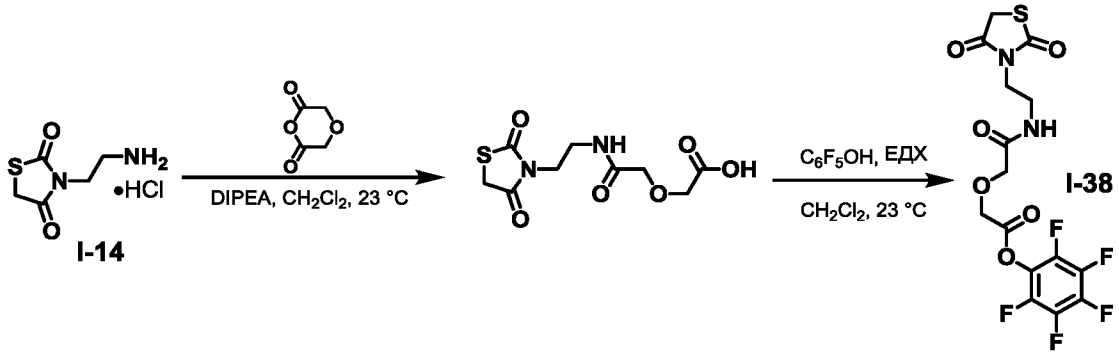


Схема 10

Сіль аміну I-14 (73 мг, 0,37 ммоль) та дигліколевий ангідрид (43 мг, 1,0 еквів.) суспендували у ДХМ (5 мл), та додавали DIPEA (0,14 мл, 2,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17 годин, після чого до гомогенного розчину додавали пентафторфенол (86 мг, 1,26 еквів.) та EDC (78 мг, 1,1 еквів.). Через ще 6 годин, реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) та промивали за допомогою 1M HCl (5 мл) та сольовим розчином (8 мл). Органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (гексани/EtOAc), що забезпечувало одержання 22 мг (14 % вихід) сполуки I-38 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 443,0. $C_{15}H_{12}F_5N_2O_6S$ (MH^+) потрібно 443,0.

Синтез сполуки I-39 показаний у Схемі 11:

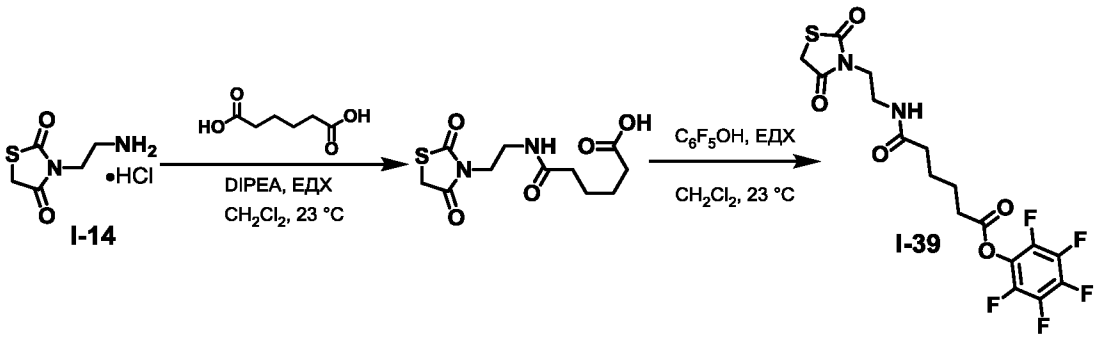


Схема 11

До суспензії солі аміну I-14 (99 мг, 0,50 ммоль), адипінової кислоти (73,7 мг, 1,0 еквів.) та EDC (98 мг, 1,02 еквів.) у ДХМ (5 мл) додавали DIPEA (0,27 мл, 3,1 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 60 годин, у цей момент до гомогенного розчину додавали пентафторфенол (98 мг, 1,06 еквів.) та додатковий EDC (102 мг, 1,05 еквів.). Через ще 4,5 години, реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) та промивали за допомогою 1M HCl (5 мл) та сольовим розчином (8 мл). Органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (гексани/EtOAc), що забезпечувало одержання 90 мг (39 % вихід) сполуки I-39 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 455,0. $C_{17}H_{16}F_5N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 455,1.

Синтез сполуки I-40 показаний у Схемі 12:

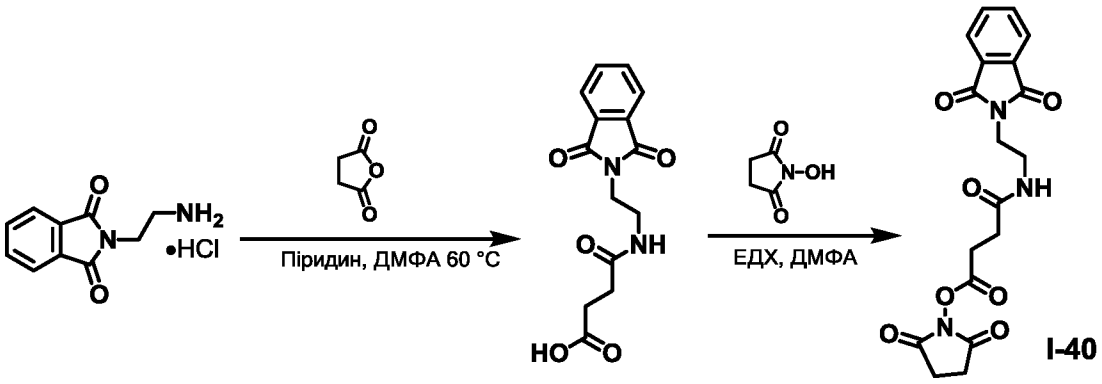


Схема 12

До суспензії 2-(2-аміноетил)ізоіндолін-1,3-діону гідрохлориду (74,3 мг, 0,33 ммоль) та бурштинового ангідриду (39,4 мг, 1,2 еквів.) у ДМФА (1,5 мл) додавали піридин (79 мкл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C впродовж 1 години, у цей момент ацилювання закінчилося. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали HOSu (75,5 мг, 2,0 еквів.), а потім EDC (125,8 мг, 2,0 еквів.) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш розбавляли насичений водним розчином NH_4Cl (8 мл) та H_2O (5 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×5 мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили ($MgSO_4$), та концентрували, що забезпечувало одержання білої твердої речовини. Силікагелева хроматографія (EtOAc) забезпечувала одержання 22,9 мг (18 % вихід) складного ефіру I-40.

Синтез сполуки I-41 показаний у Схемі 13:

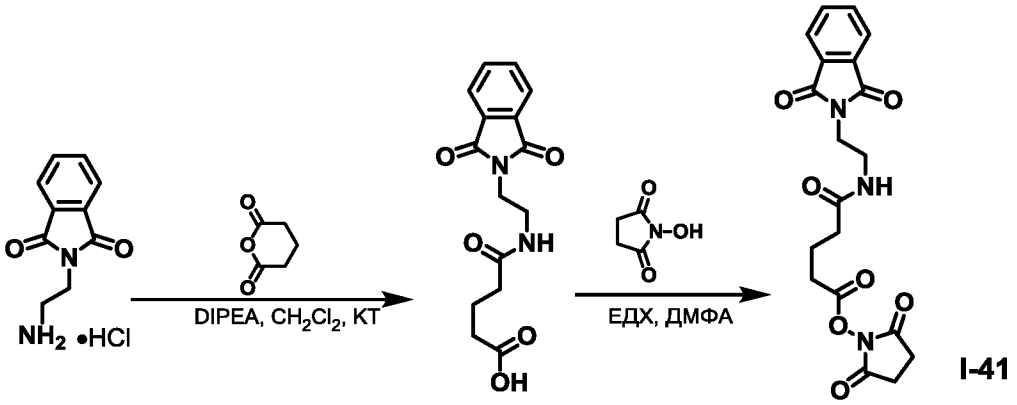


Схема 13

До розчину 2-(2-аміноетил)ізоіндолін-1,3-діону гідрохлориду (102,2 мг, 0,45 ммоль) та глутарового ангідриду (61,7 мг, 1,2 еквів.) у ДМФА (2 мл) додавали DIPEA (196 мкл, 2,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 22,5 годин при кімнатній температурі та додавали HOSu (103,8 мг, 2,0 еквів.), а потім EDC (172,8 мг, 2,0 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж ще 16 годин, потім розбавляли за допомогою H_2O (10 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ($MgSO_4$) та концентрували, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (EtOAc), що приводило до одержання 85,8 мг (47 % вихід, 2 стадії) сполуки I-41 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 402,3. $C_{19}H_{20}N_3O_7$ (MH^+) потрібно 402,1.

Синтез сполуки I-42 показаний у Схемі 14:

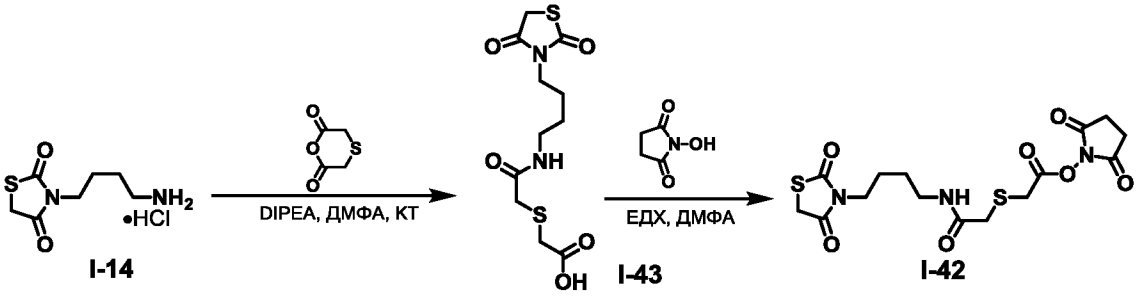


Схема 14

До солі аміну I-14 (63,4 мг, 0,28 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (44,7 мг, 1,2 еквів.), а потім DIPEA (123 мкл, 2,5 еквів.). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 годин, очищення шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК) забезпечувало одержання 70,5 мг (78 % вихід) карбонової кислоти I-43 у вигляді білої твердої речовини. Карбонову кислоту I-43 розчиняли у ДМФА (2 мл), та додавали HOSu (38 мг, 1,5 еквів.), а потім EDC (63,3 мг, 1,5 еквів.) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, потім піддавали препаративній ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 89,8 мг (98 % вихід) складного ефіру I-42 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 418,2. $C_{15}H_{20}N_3O_7S_2$ (MH^+) потрібно 418,1.

Синтез сполуки I-44 показаний у Схемі 15:

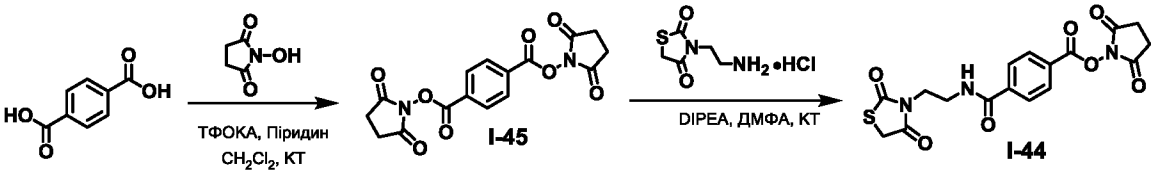


Схема 15

До суспензії терефталевої кислоти (216,7 мг, 1,304 ммоль) та HOSu (547,9 мг, 2,0 еквів.) у ДХМ (10 мл) додавали піридин (420 мл, 4,0 еквів.). Реакційну суміш охолоджували до 0-5 °С та додавали трифтороцтовий ангідрид (368 мл, 2,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, перемішували впродовж 16 годин, та потім концентрували. До залишку

додавали EtOH (20 мл) та цю суспензію фільтрували та сушили, що забезпечувало одержання сирого біс-N-гідроксисукцинімід-складного ефіру I-45 (403 мг, 86 % вихід), який переносили у наступну стадію без додаткового очищення.

До розчину 3-(2-аміноетил)тіазолідин-2,4-діону гідрохлориду (34,3 мг, 0,174 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали складний діефір I-45 (125,7 мг, 2,0 еквів.) та DIPEA (91 мл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 17 годин та потім очищували за допомогою ВЕРХ, що забезпечувало одержання 54 мг (76 % вихід) сполуки I-44.

Синтез сполуки I-48 показаний у Схемі 16:

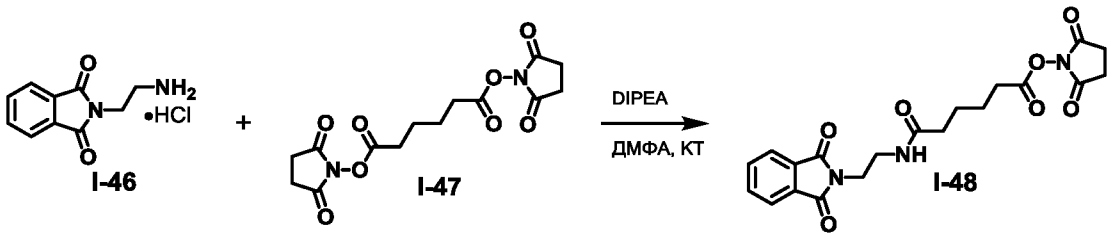


Схема 16

I-48: Адипінової кислоти біс-N-гідроксисукцинімід-складний ефір I-47 одержували як описано для складного діефіру I-45. Сполучення з гідрохлоридом аміну I-46, як описано у одержанні сполуки I-44, забезпечувало одержання 69,8 мг (69 % вихід) сполуки I-48 після очищення шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК).

Синтез сполуки I-51 показаний у Схемі 17:

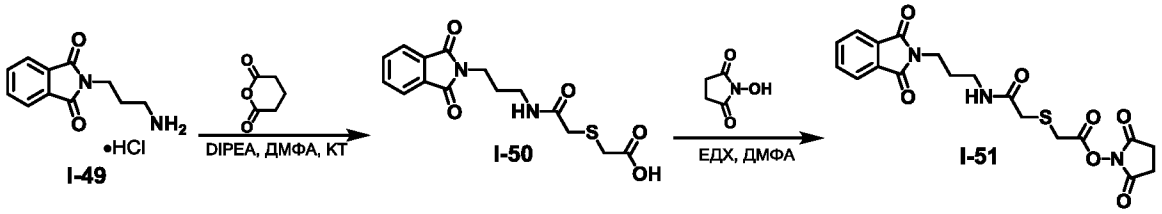


Схема 17

Використання процедури, аналогічної тій, що описана для одержання сполуки I-42, гідрохлориду аміну I-49 (85 мг, 0,353 ммоль) забезпечувало одержання 62,5 мг (38 % вихід, 2 стадії) сполуки I-51.

Синтез сполуки I-53 показаний у Схемі 18:

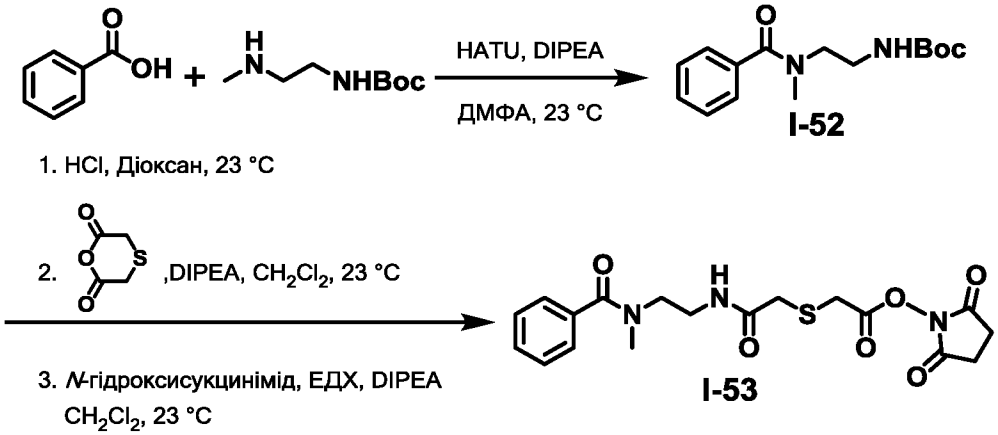


Схема 18

До розчину бензойної кислоти (66,2 мг, 0,54 ммоль) та трет-бутил (2-(метиламіно)етил)карбамату (97,5 мг, 1,03 еквів.) у ДМФА (3 мл) додавали HATU (216,8 мг, 1,05 еквів.) та DIPEA (0,1 мл, 1,06 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) та промивали водою (10 мл), 1М HCl (10 мл), 1М NaOH (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Об'єднані органічні екстракти

сушили (Na_2SO_4) та концентрували, що забезпечувало одержання проміжного аміду I-52 (130,8 мг), який далі розчиняли у 4M HCl у діоксані (3 мл). Через 1 годину, реакційну суміш концентрували, що забезпечувало одержання аміну зі знятим захистом у вигляді твердої речовини. Цей амін суспендували у ДХМ (3 мл) разом з тіодигліколевим ангідридом (60,4 мг, 0,97 еквів.) та додавали DIPEA (0,17 мл, 2,1 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин, у цей момент додавали HOSu (55,1 мг, 1,02 еквів.) та EDC (90 мг, 1,0 еквів.). Впродовж 16 годин, реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) та промивали за допомогою 1M HCl (2×10 мл) та сольовим розчином (8 мл). Органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (EtOAc), що забезпечувало одержання 34,5 мг (18 % вихід) сполуки I-53. ESI-MS знайдено 408,2. $C_{18}H_{22}N_3O_6S$ (MH^+) потрібно 408,1.

Синтез сполуки I-55 показаний у Схемі 19:

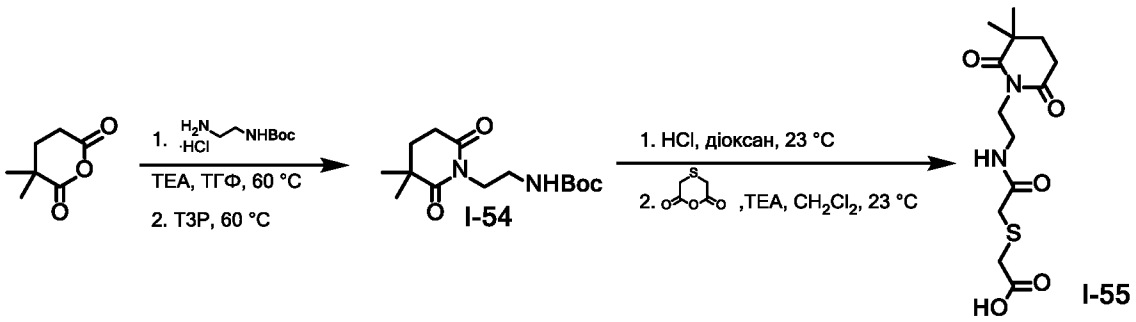


Схема 19

До розчину 3,3-диметилдигідро-2H-піран-2,6(3H)-діону (98,7 мг, 0,69 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату гідрохлориду (140 мг, 1,02 еквів.) у ТГФ (6 мл) додавали TEA (0,2 мл, 2,1 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C впродовж 48 годин. Додавали Т3Р (50 % розчин у EtOAc, 0,27 г, 0,6 еквів.), що супроводжували додаванням ТГФ (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C впродовж 8 годин, у цей момент додавали додатковий Т3Р (0,47 г, 1,1 еквів.) та реакційну суміш нагрівали до 60 °C впродовж ще 16 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) та промивали за допомогою H_2O (2×10 мл), насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (10 мл), 1M HCl (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання глутаріміду I-54 (59 мг, 30 % вихід).

Глутарімід I-54 (59 мг, 0,21 ммоль) розчиняли у 4M HCl у діоксані (3 мл). Через 2 години, реакційну суміш концентрували, що забезпечувало одержання білої твердої речовини. Цю тверду речовину та тіодигліколевий ангідрид (28,3 мг, 1,03 еквів.) розчиняли у ДХМ (3 мл), та додавали TEA (90 мкл, 3,1 еквів.). Через 25 хвилин, реакційну суміш концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 40,5 мг (62 % вихід) сполуки I-55. ESI-MS знайдено 317,2, $C_{13}H_{21}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 317,1.

Синтез сполуки I-56 показаний у Схемі 20:

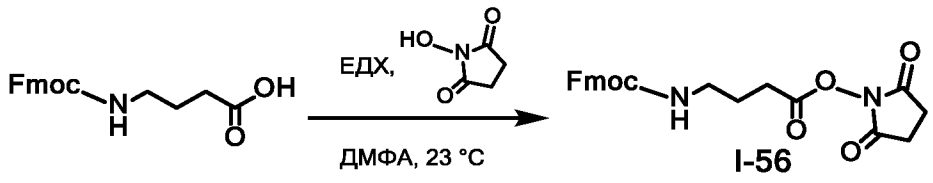


Схема 20

До розчину N-Fmoc-4-амінобутанової кислоти (111,3 мг, 0,34 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали HOSu (59,1 мг, 1,5 еквів.) та EDC (98,3 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 години та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 126,2 мг (87 % вихід) складного ефіру I-56 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-57 показаний у Схемі 21:

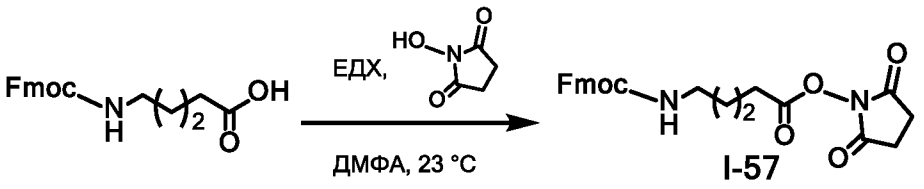


Схема 21

До розчину N-Fmoc-4-амінопентанової кислоти (106,4 мг, 0,31 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали HOSu (54,1 мг, 1,5 еквів.) та EDC (90,1 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 131,2 мг (96 % вихід) складного ефіру I-57 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-60 показаний у Схемі 22:

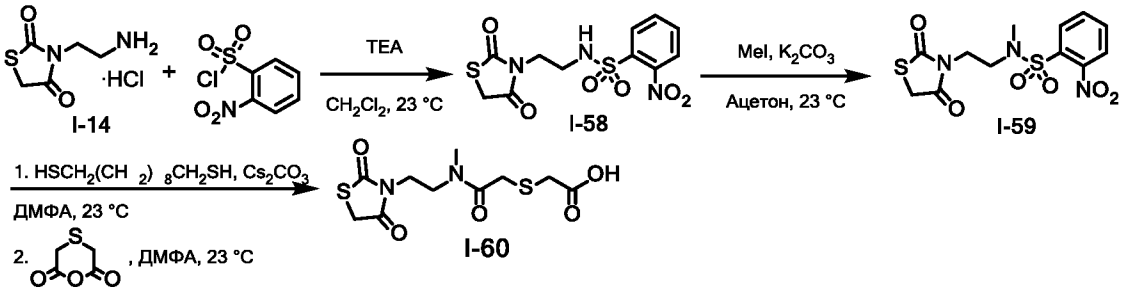


Схема 22

До розчину солі аміну I-14 (202,3 мг, 1,03 ммоль) та ТЕА (0,43 мл, 3,0 еквів.) у ДХМ (5 мл) додавали 2-нітробензолсульфоніл-хлорид (273,6 мг, 1,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, потім концентрували та залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії (40 % EtOAc у гексанах), що забезпечувало одержання сульфонаміду I-58 (217,7 мг, 61 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Сульфонамід I-58 (79,7 мг, 0,23 ммоль) розчиняли у ацетоні (3 мл). Додавали карбонат калію (65,5 мг, 2,0 еквів.), а потім метил-йодид (29 мкл, 2,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім обережно підкислювали додаванням 1М HCl (5 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×7 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ($MgSO_4$) та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ТШХ (5:1 толуол/MeCN, 3 елюювання), що забезпечувало одержання N-метилсульфонаміду I-59 (47,7 мг, 58 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

До N-метилсульфонаміду I-59 (47,7 мг, 0,13 ммоль) у ДМФА (1,6 мл) додавали 1,10-декандитіол (41,1 мг, 1,5 еквів.) та карбонат цезію (64,8 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин та потім фільтрували. Тіодигліколевий ангідрид (26,3 мг, 1,5 еквів.) додавали до фільтрату та реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та потім розбавляли за допомогою H_2O (0,5 мл). Суспензію проціджували центрифугуванням та надосадову речовину очищували безпосередньо шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 14,4 мг (35 % вихід) сполуки I-60. ESI-MS знайдено 307,1, $C_{10}H_{15}N_2O_5S_2$ (MH^+) потрібно 307,0.

Синтез сполуки I-61 показаний у Схемі 23:

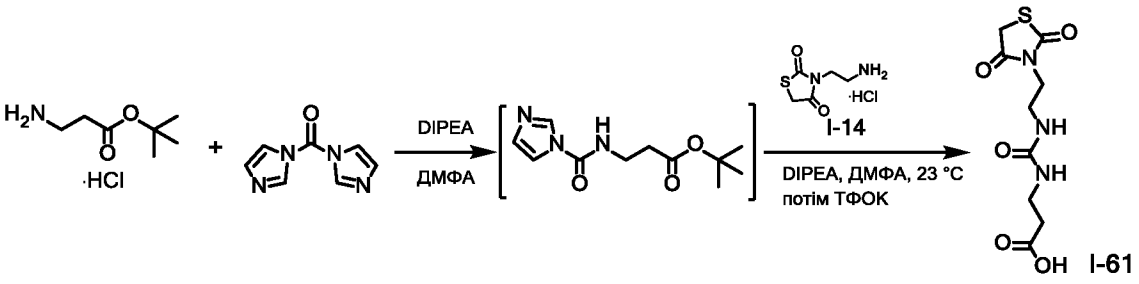


Схема 23

До розчину бета-аланін-трет-бутилового складного ефіру гідрохлориду (221,3 мг, 1,22 ммоль) та CDI (197,5 мг, 1,0 еквів.) у ДМФА (3 мл) додавали DIPEA (1,1 мл, 5,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, та додавали аміну гідрохлорид I-14 (239,5 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 40 °C впродовж 18 годин, та потім концентрували при зниженому тиску. ТФОК (5 мл) додавали до залишку. Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім концентрували при зниженому тиску, та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 17 мг (5 % вихід) сполуки I-61 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 276,3, $C_9H_{14}N_3O_5S$ (MH^+) потрібно 276,1.

Синтез сполуки I-62 показаний у Схемі 24:

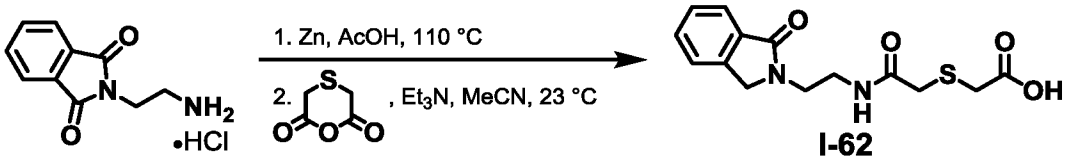


Схема 24

2-(2-Аміноетил)ізоіндолін-1,3-діону гідрохлорид (316,1 мг, 1,395 ммоль) розчиняли у льодяній AcOH (7 мл). Додавали цинковий пил (912,2 мг, 10 еквів.), та реакційну суміш нагрівали до 110 °C впродовж 18,5 годин, фільтрували гарячим, та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту відновлення (900 мг). Половину цього матеріалу розчиняли у MeCN (5 мл). Додавали тіодигліколевий ангідрид (120 мг, 0,91 ммоль), а потім триетиламін (486 мкл, 5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 20,4 мг (10 % вихід) сполуки I-62 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 309,2, $C_{14}H_{17}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 309,1.

Синтез сполуки I-64 показаний у Схемі 25:

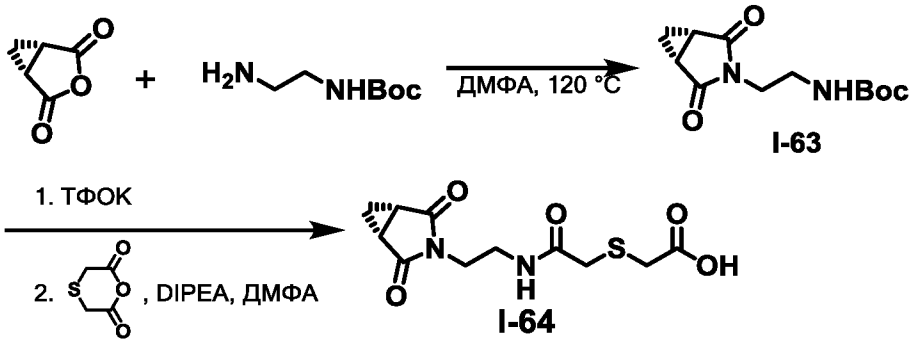


Схема 25

До розчину (1R, 5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (168,3 мг, 1,50 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали N-трет-бутилоксикарбоніл-етилендіамін (360,8 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, та потім нагрівали при 120 °C впродовж 4,5 годин. Реакційну суміш потім охолоджували та розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл). Цей розчин промивали насиченим водним розчином NH_4Cl (20 мл) та водою (3×20 мл). Об'єднані промивні рідини екстрагували назад за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили ($MgSO_4$), та концентрували, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (0-60 % EtOAc у гексанах), що забезпечувало одержання 174,3 мг (46 % вихід) карбамату I-63 у вигляді білої твердої речовини.

До 34,8 мг (0,137 ммоль) карбамату I-63 додавали ТФОК (1 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин та потім концентрували. Залишок знову розчиняли у ДМФА (0,8 мл), та додавали DIPEA (119,2 мкл, 5,0 еквів.), а потім тіодигліколевий ангідрид (21,7 мг, 1,2 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 31,6 мг (81 % вихід) сполуки I-64. ESI-MS знайдено 287,0, $C_{11}H_{15}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 287,1.

Синтез сполуки I-66 показаний у Схемі 26:

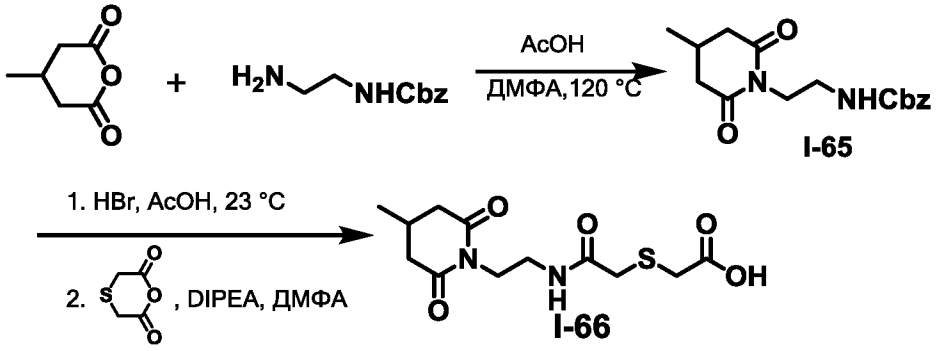


Схема 26

До розчину 3-метилглутарового ангідриду (247 мг, 1,93 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали N-бензоїлоксикарбоніл етилендіамін (374,4 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 години. Потім додавали AcOH (2 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C впродовж 21,5 годин та потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×5 мл). Об'єднані екстракти сушили ($MgSO_4$) та концентрували до одержання залишку. Очищення шляхом силікагелевої хроматографії (0-63 % EtOAc у гексанах) забезпечувало одержання карбамату I-65 (432,8 мг, 74 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Розчин HBr у AcOH (33 % об./об., 3 мл) додавали до карбамату I-65 (104 мг, 0,34 ммоль). Реакційну суміш обробляли ультразвуком впродовж 5 хвилин для солюбілізації твердих речовин та потім підтримували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин, після чого її концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з Et_2O (10 мл) та надосадову рідину відкидали. Залишок розчиняли у ДМФА (1,2 мл). Додавали DIPEA (179 мкл, 3,0 еквів.), а потім тіодигліколевий ангідрид (49,7 мг, 1,1 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 1,5 години та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 69 мг (67 % вихід) сполуки I-66. ESI-MS знайдено 303,3, $C_{12}H_{18}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 303,1.

Синтез сполуки (±)-I-67 показаний у Схемі 27:

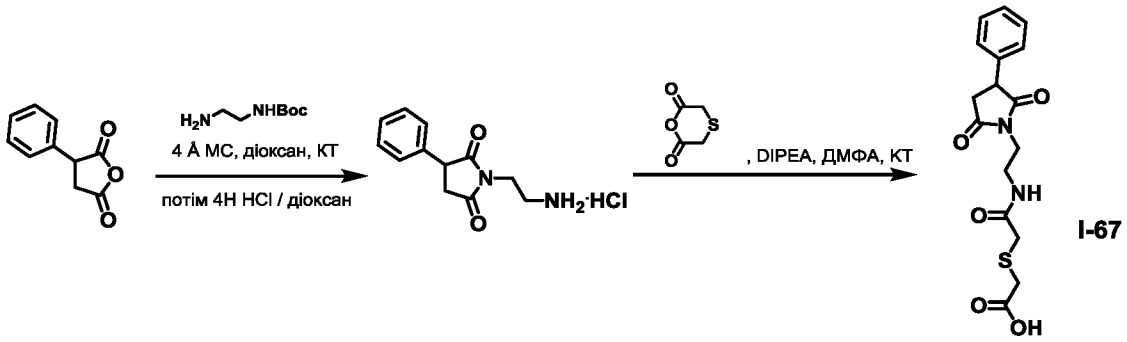
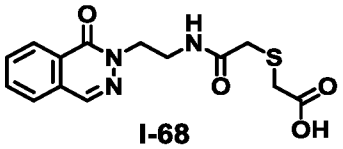


Схема 27

Розчин 3-фенілдигідрофуран-2,5-діону (71,2 мг, 0,40 ммоль) та (2-аміноетил)карбамат (64,1 мг, 1,0 еквів.) у 1 мл безводного діоксану перемішували над 4 Å молекулярними ситами впродовж 5,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли у 4н. HCl у діоксані (3 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 16 годин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого аміну гідрохлориду. Амін гідрохлорид (39 мг, 0,153 ммоль) перетворювали у 17,6 мг кислоти I-67 (33 % вихід), слідуючи GP1. ESI-MS: Знайдено 348,9, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ (MH^-) потрібно 349,1.

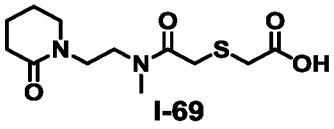
I-68



I-68

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 68,1 мг (97 %). ESI-MS знайдено 322,2, $C_{14}H_{16}N_3O_4S$ (MH^+) потрібно 322,1.

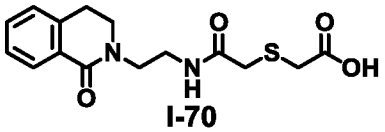
I-69



I-69

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 48,1 мг (55 %). ESI-MS знайдено 289,2, $C_{15}H_{19}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 289,1.

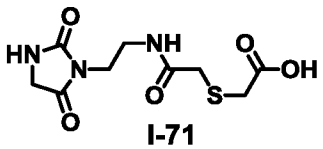
I-70



I-70

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 37,7 мг (73 %). ESI-MS знайдено 323,2, $C_{12}H_{21}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 323,1.

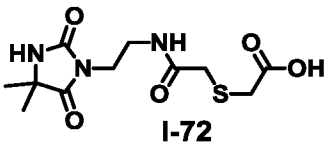
I-71



I-71

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 9,9 мг (20 %). ESI-MS знайдено 276,1, $C_9H_{14}N_3O_5S$ (MH^+) потрібно 276,1.

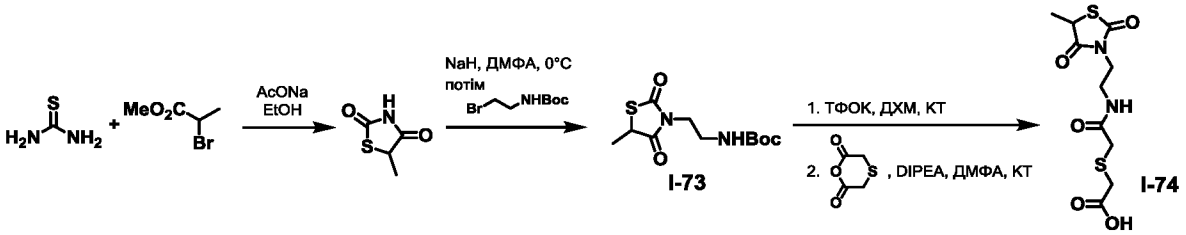
I-72



I-72

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 60 мг (88 %). ESI-MS знайдено 304,2, $C_{11}H_{18}N_3O_5S$ (MH^+) потрібно 304,1.

Синтез сполуки (±)-I-74 показаний у Схемі 28:



I-73

I-74

Схема 28

До розчину метил 2-бромпропаноату (200 мкл, 1,79 ммоль) у ТГФ (9 мл) додавали тіосечовину (177 мг, 1,3 еквів.) та ацетат натрію (293 мг, 2,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали при зрошенні зі зворотним холодильником впродовж 20 годин. Потім додавали 6н. HCl (4 мл). Реакційну суміш нагрівали при зрошенні зі зворотним холодильником впродовж ще 16 годин та потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Потім додавали воду, та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили (сульфат натрію), та концентрували. Отриманий залишок піддавали силікагелевій хроматографії (від 0 до 7 % MeOH у ДХМ), що забезпечувало одержання 235 мг 5-метилтіазолідин-2,4-діону у вигляді прозорого масла (>95 % вихід).

До розчину 5-метилтіазолідин-2,4-діону (112 мг, 0,854 ммоль) у ДМФА (6 мл) при 0 °C додавали гідрид натрію (41 мг 60 % дисперсії у мінеральному маслі, 1,2 еквів.), та отриману суспензію перемішували впродовж 30 хвилин. Потім додавали розчин трет-бутил (2-брометил)карбамату (304 мг, 1,6 еквів.) у ДМФА (1 мл) та реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж двох годин. Реакцію гасили додаванням 45 мл насиченого NH_4Cl розчину та потім екстрагували три рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що приводило до одержання 202 мг (86 % вихід) карбамату I-73. Зняття захисту з карбамату I-73 у суміші ТФОК/ДХМ (1:1 об./об.) впродовж 2 годин при кімнатній температурі супроводжували концентруванням реакційної суміші у вакуумі з одержанням сирої трифторацетатної солі, яку перетворювали у 99,9 мг кислоти I-74 (44 % вихід), слідуючи GP1. ESI-MS: Знайдено 305,1, $C_{10}H_{13}N_2O_5S_2$ $(M-H)^-$ потрібно 305,0.

Синтез сполуки I-74 показаний у Схемі 29:

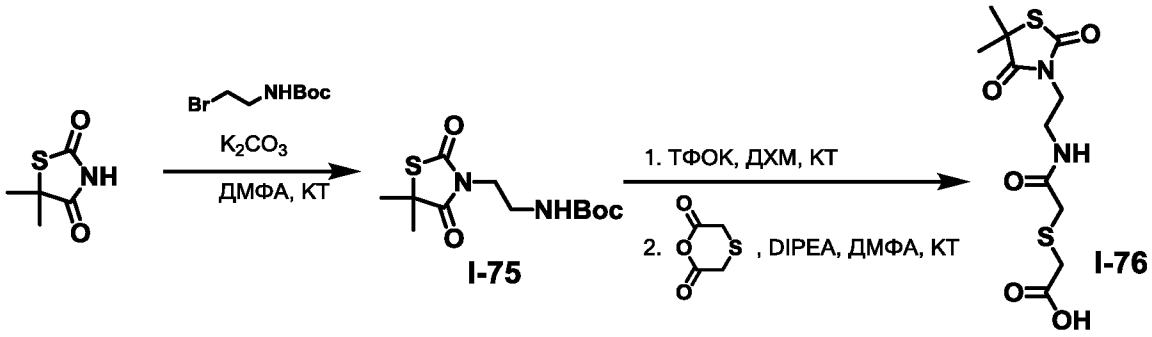


Схема 29

До розчину 5,5-диметилтіазолідин-2,4-діону (163 мг, 1,12 ммоль) та трет-бутил (2-брометил)карбамату (377 мг, 1,5 еквів.) у 5 мл безводного ДМФА додавали карбонат калію (309 мг, 2,0 еквів.), та отриману суспензію перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою 50 мл EtOAc. Органічну фазу промивали двічі водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що приводило до одержання 275 мг (83 % вихід) карбамату I-75. Зняття захисту з карбамату I-73 у суміші ТФОК/ДХМ (1:1 об./об.) впродовж двох годин при кімнатній температурі супроводжували концентруванням реакційної суміші у вакуумі з одержанням сирої трифторацетатної солі. Цю ТФОК сіль аміну (66 мг, прибл. 0,218 ммоль) перетворювали у 36 мг кислоти I-76 (52 % вихід), слідуючи GP1. ESI-MS: Знайдено 319,0, $C_{11}H_{15}N_2O_5S_2$ $(M-H)^-$ потрібно 319,1.

Синтез сполуки I-79 та I-80 показаний у Схемі 30:

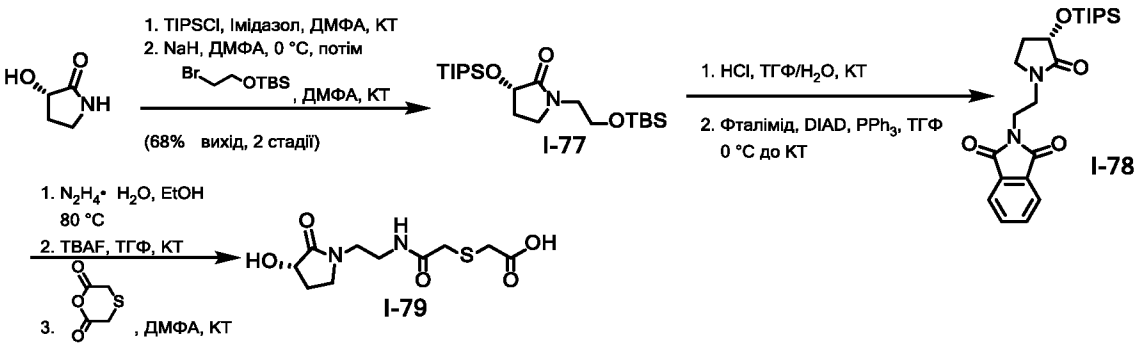


Схема 30

I-79: до розчину (S)-3-гідроксипіролідинону (488 мг, 4,83 ммоль) у ДМФА (10 мл), додавали імідазол (493 мг, 1,5 еквів.), а потім триізопропілсиліл хлорид (1,12 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Після закінчення реакції, реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) та промивали за допомогою H_2O (5×20 мл). Водні промивні розчини об'єднували та екстрагували назад за допомогою EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили ($MgSO_4$) та концентрували, що забезпечувало одержання безбарвного масла. Очищення шляхом силікагелевої хроматографії (12 г попередньо набита колонка, елюючи за допомогою 35-60 % EtOAc у гексанах) забезпечувало одержання 1,23 г (99 % вихід) TIPS-захищеного спирту у вигляді безбарвного масла.

Силіловий ефір потім розчиняли у ДМФА (7 мл). Цей розчин додавали до суспензії NaH (574 мг 60 % дисперсії у мінеральному маслі, 3,0 еквів.) у ДМФА (15 мл), який був попередньо охолоджений до 0-5 °C. Через 4 хвилини, додавали (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (1,37 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури. Через 1,5 години, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (20 мл), та розбавляли сольовим розчином (100 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×70 мл). Об'єднані EtOAc екстракти сушили ($MgSO_4$) та концентрували, що забезпечувало одержання безбарвного масла. Очищення шляхом силікагелевої хроматографії (24 г попередньо набита колонка, елюючи за допомогою 30 % EtOAc у гексанах) забезпечувало одержання 1,38 г (69 % вихід) біс-силілового ефіру I-77 у вигляді безбарвного масла. Цей біс-силіловий ефір розчиняли у ТГФ (12 мл). Потім додавали 1н. HCl (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім розбавляли за допомогою H_2O (100 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×60 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували, що забезпечувало одержання безбарвного масла. Очищення шляхом силікагелевої хроматографії (24 г попередньо набита колонка, елюючи за допомогою 80-100 % EtOAc у гексанах) забезпечувало одержання 0,85 г (85 % вихід) продукту зі знятим захистом. Цей силіловий ефір зі знятим захистом розчиняли у ТГФ (20 мл) у присутності трифенілфосфіну (1,11 г, 1,5 еквів.) та фталіміду (622 мг, 1,5 еквів.). Цей розчин охолоджували до 0-5 °C, та додавали DIAD (833 мкл, 1,5 еквів.). Через 1,5 години, реакційну суміш концентрували до одержання жовтого масла, яке очищували шляхом силікагелевої хроматографії (40 г попередньо набита колонка, елюючи за допомогою 44 % EtOAc у гексанах), що забезпечувало одержання 2,3 г фталіміду I-78 (~ 50 % чистий, з діізопропілгідразин-1,2-дикарбоксилатом як домішкою).

До розчину фталіміду I-78 (254 мг, 0,59 ммоль, ~ 50 % чистий, з діізопропілгідразин-1,2-дикарбоксилатом як домішкою) у EtOH (3 мл) додавали гідразину гідрат (183 мкл, 10,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 20 хвилин, охолоджували та концентрували. Залишок знову суспендували у MeOH (5 мл) та фільтрували. Фільтрат концентрували до одержання залишку та додавали TBAF (1 M у ТГФ, 1,2 мл, 2,0 еквів. у перерахунку на фталімід I-78). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 19 годин, потім концентрували. Залишок знову розчиняли у ДМФА (2 мл) та додавали тіодигліколевий ангідрид (78 мг, 1,0 еквів. у перерахунку на фталімід I-78). Через 2 години, реакційну суміш піддавали очищенню шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 10,6 мг бажаної карбонової кислоти I-79 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS: Знайдено 277,2, $C_{10}H_{17}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 277,1.

I-80: Аналогічну процедуру використовували для одержання енантіомеру, I-80. ESI-MS: Знайдено 277,2, $C_{10}H_{17}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 277,1.

Синтез сполуки I-82 показаний у Схемі 31:

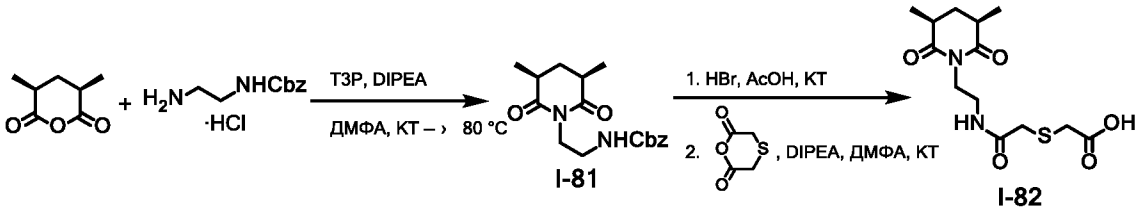


Схема 31

Суспензію (3R, 5S)-3,5-диметилдигідро-2H-піран-2,6(3H)-діону (102,8 мг, 0,723 ммоль), бензоїл (2-аміноетил)карбамату гідрохлориду (166,8 мг, 1,0 еквів.), T3P (50 % мас./об. розчин у ДМФА, 0,92 мл, 2,0 еквів.) та DIPEA (378 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім нагрівали при 80 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли сольовим розчином (10 мл), та потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ($MgSO_4$) та концентрували, що забезпечувало одержання масла, яке очищували шляхом силікагелевої хроматографії (12 г попередньо набита колонка, елюючи сумішшю 51 % EtOAc/гексани), що забезпечувало одержання іміду I-81 (77 мг, 33 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

До іміду I-81 (77 мг, 0,24 ммоль) додавали 33 % об./об. HBr/AcOH (3 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 1 години та потім концентрували. Залишок розтирали з Et_2O (10 мл) та Et_2O відкидали. Залишок, що залишився, розчиняли у ДМФА (1,5 мл). Додавали тіодигліколевий ангідрид (32 мг, 1,0 еквів. у перерахунку на імід I-81), а потім DIPEA (126 мкл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 20 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 59,4 мг (78 % вихід) сполуки I-82 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS: Знайдено 317,3, $C_{13}H_{21}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 317,1.

Синтез сполуки I-85 показаний у Схемі 32:

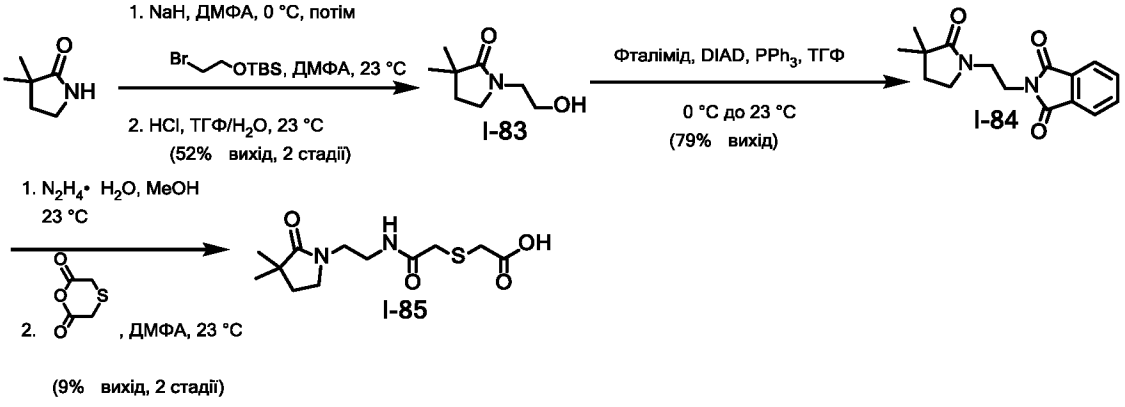


Схема 32

До суспензії 447,7 мг (5,0 еквів.) гідриду натрію (60 % дисперсія у мінеральному маслі) у ДМФА (5 мл), який був охолоджений до 0-5 °C, додавали розчин 2,2-диметилпіролідинону (253,3 мг, 2,238 ммоль) у ДМФА (7 мл). Реакційну суміш перемішували при 0-5 °C впродовж 10 хвилин та однією порцією додавали (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (642,5 мг, 1,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин при 0-5 °C, потім залишали нагрітися до кімнатної температури. Через 18 годин, реакційну суміш охолоджували до 0-5 °C, та реакцію гасили насиченим водним NH_4Cl (10 мл). Реакційну суміш розбавляли 50 % сольовим розчином (100 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили (Na_2SO_4), та концентрували, що забезпечувало одержання безбарвного масла, яке далі розчиняли у ТГФ (12 мл). Додавали водний розчин HCl (1M, 4 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (10 мл) та розбавляли сольовим розчином (50 мл), потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили (Na_2SO_4) та концентрували, що забезпечувало одержання безбарвного масла, яке очищували шляхом

силікагелевої хроматографії (гексани/ацетон 0-100 % градієнт), що забезпечувало одержання проміжного спирту I-83 (183,8 мг, 52 % вихід за 2 стадії) у вигляді безбарвного масла.

До розчину спирту I-83 (183,8 мг, 1,17 ммоль), фталіміду (258 мг, 1,5 еквів.) та трифенілфосфіну (460 мг, 1,5 еквів.) у ТГФ (6 мл), який охолодили до 0-5 °С, додавали DIAD (0,35 мл, 1,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та концентрували через 2,5 години. Очищення отриманого залишку шляхом силікагелевої хроматографії (EtOAc) забезпечувало одержання фталіміду I-84 (263,2 мг, 79 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

До розчину фталіміду I-84 (263,2 мг, 0,92 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали гідразину гідрат (0,29 мл, 10,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин та потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали за допомогою MeOH (10 мл). Об'єднаний фільтрат та промивну рідину концентрували до одержання залишку, який знову розчиняли у ДМФА (3 мл). Додавали тіодигліколевий ангідрид (121,5 мг, 1,0 еквів.) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (0-30 % MeCN/25 мМ NH_4OAc градієнт впродовж 35 хвилин), що забезпечувало одержання 22,8 мг (9 % вихід, 2 стадії) сполуки I-85 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS: Знайдено 289,2, $C_{12}H_{21}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 289,1.

Синтез сполуки I-87 показаний у Схемі 33:

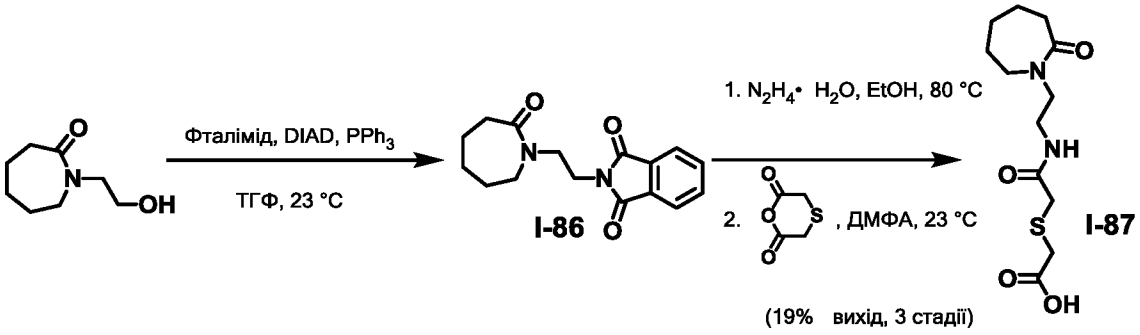


Схема 33

До розчину 1-(2-гідроксиетил)азепан-2-ону (97 мг, 0,62 ммоль), трифенілфосфіну (242,9 мг, 1,5 еквів.) та фталіміду (136,1 мг, 1,5 еквів.) у ТГФ (3 мл) при кімнатній температурі додавали DIAD (0,18 мл, 1,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та концентрували через 2,5 години. Очищення отриманого залишку шляхом силікагелевої хроматографії (EtOAc) забезпечувало одержання фталіміду I-86, який спів-елюювали з оксидом трифенілфосфіну. Фталімід розчиняли у EtOH (10 мл) та додавали гідразину гідрат (0,19 мл, 10 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 1,5 години та потім охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання залишку. Додавали ДМФА (3 мл), та одержану суспензію очищували шляхом центрифугування. Тіодигліколевий ангідрид (81,5 мг, 1,0 еквів.) додавали до надосадової рідини та реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК) забезпечувало одержання 34,1 мг (19 % вихід, 3 стадії) сполуки I-87 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS: Знайдено 289,2, $C_{12}H_{21}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 289,1.

Синтез сполуки I-89 та I-90 показаний у Схемі 34:

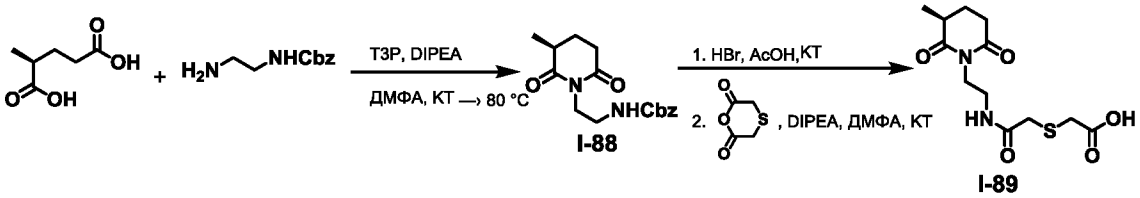


Схема 34

I-89: суспензію (S)-2-метилглутарової кислоти (68,5 мг, 0,469 ммоль), бензоїл (2-аміноетил)карбамату (91,1 мг, 1,0 еквів.), T3P (50 % мас./об. розчин у ДМФА, 1,5 мл, 5,0 еквів.), та DIPEA (817 мкл, 10,0 еквів.) у ДМФА (3 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 63 годин та потім нагрівали при 80 °С впродовж 4 годин. Реакційну суміш

охолоджували та розбавляли за допомогою EtOAc (10 мл) та насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (10 мл). Фази розділяли, та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ($MgSO_4$) та концентрували, що забезпечувало одержання безбарвного масла, яке очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання іміду I-88 (25,8 мг, 18 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

До іміду I-88 (25,8 мг, 0,085 ммоль) додавали 33 % об./об. HBr/AcOH (2 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 1 години та потім концентрували. Залишок розтирали з Et_2O (10 мл) та Et_2O відкидали. Залишок, що залишився, розчиняли у ДМФА (1 мл). Додавали тіодигліколевий ангідрид (13,4 мг, 1,2 еквів. у перерахунку на імід I-88), а потім DIPEA (74 мкл, 5,0 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 20,6 мг (81 % вихід) сполуки I-89 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS: Знайдено 303,2, $C_{12}H_{19}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 303,1.

I-90: аналогічну процедуру використовували для одержання енантіомерного будівельного блоку I-90. Вихід: 43 мг (62 %). ESI-MS: Знайдено 303,2, $C_{12}H_{19}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 303,1.

Синтез сполуки I-92 показаний у Схемі 35:

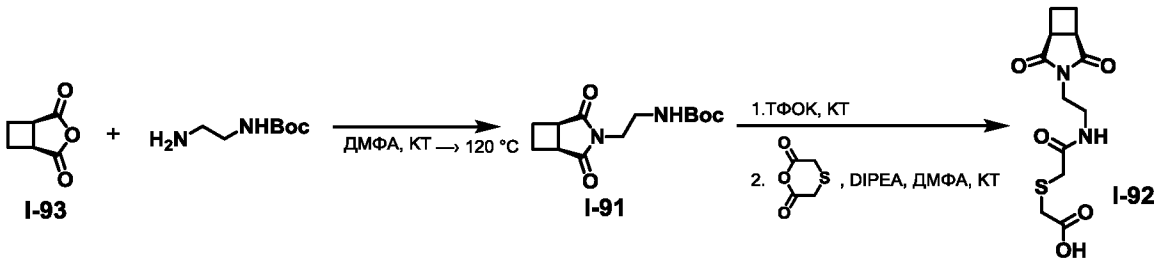


Схема 35

До розчину ангідриду I-93 (106,8 мг, 0,85 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали трет-бутил (2-аміноетил)карбамат (203,5 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 1,5 години та потім нагрівали при 120 °C впродовж 6 годин та 90 °C впродовж 60 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли за допомогою H_2O (10 мл), та потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×6 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ($MgSO_4$) та концентрували, що забезпечувало одержання коричневої твердої речовини, яку очищували шляхом силікагелевої хроматографії (12 г попередньо набита колонка, 63 % EtOAc/гексани), що забезпечувало одержання іміду I-91 (165,3 мг, 73 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

До іміду I-91 (43,3 мг (0,161 ммоль) додавали ТФОК (2 мл). Через 15 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували до одержання залишку, який знову розчиняли у ДМФА (1 мл). Додавали тіодигліколевий ангідрид (23,5 мг, 1,1 еквів. у перерахунку на імід I-91), а потім DIPEA (84 мкл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 24 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 42,4 мг (87 % вихід) сполуки I-92 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS: Знайдено 301,2, $C_{12}H_{17}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 301,1.

Синтез сполуки I-94 показаний у Схемі 36:

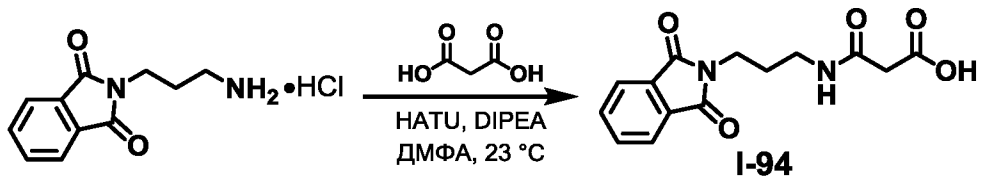


Схема 36

До розчину 2-(3-амінопропіл)ізоіндолін-1,3-діону гідрохлориду (49,8 мг, 0,207 ммоль), малонової кислоти (43,1 мг, 2,0 еквів.) та DIPEA (0,11 мл, 3,0 еквів.) у ДМФА (0,9 мл) додавали HATU (157,3 мг, 2,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 3 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 6,7 мг (11 % вихід) сполуки I-94 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS: Знайдено 291,1, $C_{14}H_{15}N_2O_5$ (MH^+) потрібно 291,1.

Синтез сполуки I-96 показаний у Схемі 37:

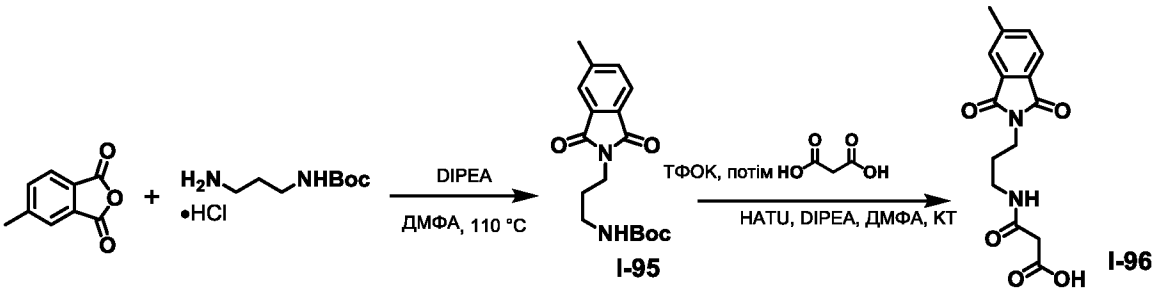


Схема 37

5-метилізобензофуран-1,3-діон (305 мг, 1,88 ммоль) розчиняли у ДМФА (5 мл). Додавали трет-бутил (3-амінопропіл)карбамату гідрохлорид (595 мг, 1,5 еквів.), а потім DIPEA (983 мкл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C впродовж 18 годин. Реакційну суміш потім охолоджували та розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл). EtOAc розчин промивали насиченим водним розчином NH_4Cl (20 мл) та H_2O (3×20 мл). Водні промивні розчини екстрагували назад за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили ($MgSO_4$), та концентрували до утворення твердої речовини, яку очищували шляхом силікагелевої хроматографії (39 % EtOAc/гексани), що забезпечувало одержання 481 мг (80 % вихід) проміжного карбамату I-95 у вигляді білої твердої речовини.

До карбамату I-95 (40,6 мг, 0,128 ммоль) додавали ТФОК (1 мл). Через 30 хвилин при кімнатній температурі, ТФОК видаляли у вакуумі. Додавали малонову кислоту (26,5 мг, 2,0 еквів.), а потім DIPEA (67 мкл, 3,0 еквів.) та HATU (97 мг, 2,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім очищували безпосередньо за допомогою ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 13,1 мг (34 % вихід) сполуки I-96. ESI-MS знайдено 305,3, $C_{15}H_{17}N_2O_5$ (MH^+) потрібно 305,1.

Синтез сполуки I-98 показаний у Схемі 38:

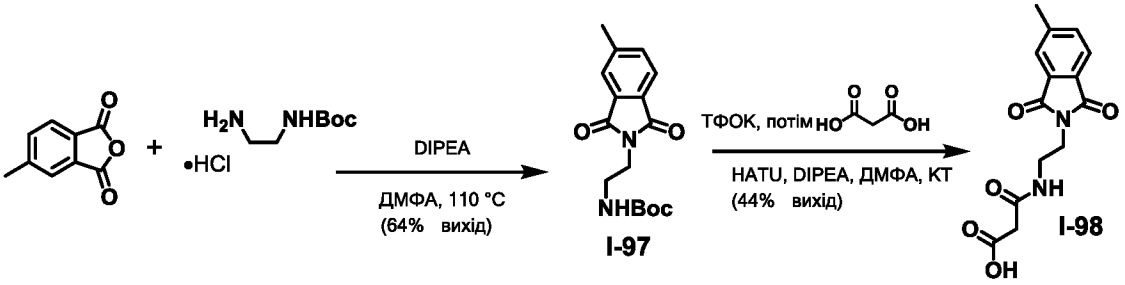


Схема 38

Використовуючи процедуру, аналогічну тій, що описана для одержання сполуки I-96, 295 мг (1,82 ммоль) 5-метилізобензофуран-1,3-діону забезпечували одержання 356,7 мг (64 % вихід) фталіміду I-97. Фталімід I-97 (44,2 мг, 0,145 ммоль) потім забезпечував одержання 18,5 мг (44 % вихід, 2 стадії) сполуки I-98. ESI-MS знайдено 291,2, $C_{14}H_{15}N_2O_5$ (MH^+) потрібно 291,1.

Синтез сполуки I-100 показаний у Схемі 39:

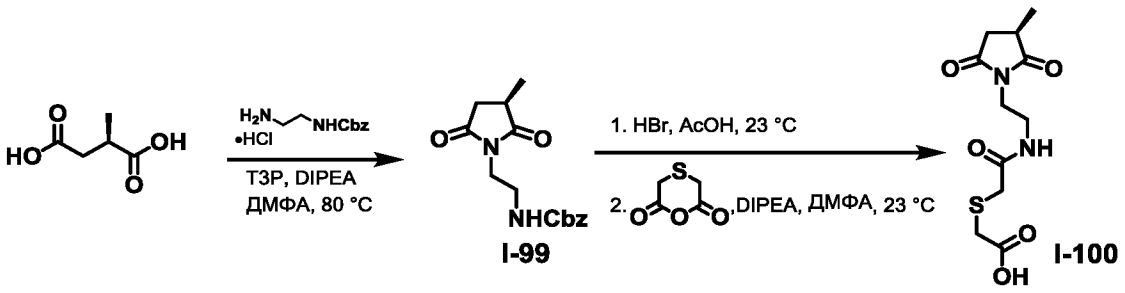


Схема 39

До (R)-2-метилбурштинової кислоти (174,5 мг, 1,32 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали бензоїл (2-аміноетил)карбамату гідрохлорид (304,7 мг, 1,0 еквів.), DIPEA (0,69 мл, 3,0 еквів.), та пропілфосфоновий ангідрид (50 % у ДМФА, 2,5 мл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до

80 °C впродовж 1,5 години, потім охолоджували та концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 48 мг (13 %) проміжного сукциніміду I-99. HBr (33 % розчин у AcOH, 2 мл) додавали до сполуки I-99. Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин, потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розтирали з Et_2O (10 мл) та потім знову розчиняли у ДМФА (0,7 мл). Додавали DIPEA (86 мкл, 3,0 еквів.), а потім тіодигліколевий ангідрид (21,8 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 3 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (0-100 % ацетонітрил у воді з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 15,3 мг (32 % вихід) сполуки I-100. ESI-MS знайдено 289,2, $C_{11}H_{17}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 289,1.

I-101: аналогічну процедуру використовували для синтезу енантіомерного будівельного блоку I-101. Вихід 16,2 мг (6 % вихід, 3 стадії). ESI-MS знайдено 289,2, $C_{11}H_{17}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 289,1.

Синтез сполуки I-104 показаний у Схемі 40:

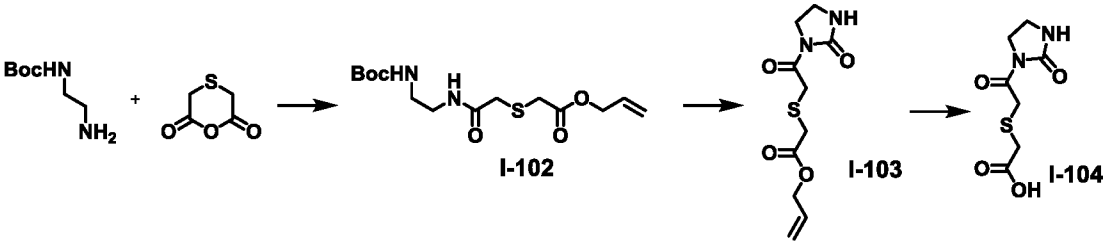


Схема 40

Розчин трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (415 мг, 2,6 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (376 мг, 1,1 еквів.) у 5 мл ДМФА обробляли за допомогою TEA (1,27 мл, 1,4 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 3 годин при кімнатній температурі, у цей момент додавали алілбромід (336 мкл, 1,5 еквів.) та реакційну суміш перемішували впродовж ще 72 годин. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою EtOAc (40 мл). Органічну фазу промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$, сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією (від 0 % до 70 % EtOAc у гексанах) забезпечувало одержання 250 мг сполуки I-102 у вигляді прозорого масла (75 % вихід). ESI-MS знайдено 331,2, $C_{14}H_{23}N_2O_5S$ $(M-H)^-$ потрібно 331,1.

Розчин I-102 (135 мг, 0,406 ммоль) у 1 мл діоксану обробляли за допомогою 3 мл суміші 4н. HCl/діоксан та перемішували впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та потім поміщали у високий вакуум на 8 годин, що забезпечувало одержання 112 мг проміжної гідрохлоридної солі, частину якої (84,1 мг, 0,313 ммоль) суспендували у 5 мл ДХМ, обробляли за допомогою DIPEA (223 мкл, 4,0 еквів.) та обробляли ультразвуком впродовж 5 хвилин. Отриману суспензію фільтрували через ватний фільтр, обробляли протонною губкою (201 мг, 3,0 еквів.), та додавали до розчину трифосгену (56 мг, 0,6 еквів.) у 5 мл ДХМ при 0 °C у атмосфері N_2. Після перемішування впродовж 4 годин при 0-5 °C, реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, та перемішування продовжували ще 24 години. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою 45 мл ДХМ. Органічну фазу промивали двічі 1М водним розчином $NaHSO_4$, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (0-100 % ацетонітрил у воді з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 32 мг сполуки I-103 у вигляді білої твердої речовини (31 % вихід). ESI-MS знайдено 259,2, $C_{10}H_{13}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 259,1

Розчин I-103 (42 мг, 0,161 ммоль) у 4 мл ДХМ обробляли за допомогою $Pd(PPh_3)_4$ (46,6 мг, 0,25 еквів.) та фенілсиланом (79 мкл, 4,0 еквів.) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі та залишок суспендували у 2,5 мл 3:1 об./об. ДМСО / H_2O та фільтрували з одержанням прозорого розчину, який потім очищували безпосередньо шляхом препаративної ВЕРХ (0-100 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 18,5 мг сполуки I-104 у вигляді білої твердої речовини (53 % вихід). ESI-MS знайдено 217,1, $C_7H_9N_2O_4S$ (MH^-) потрібно 217,0.

Синтез сполуки I-106 показаний у Схемі 41:

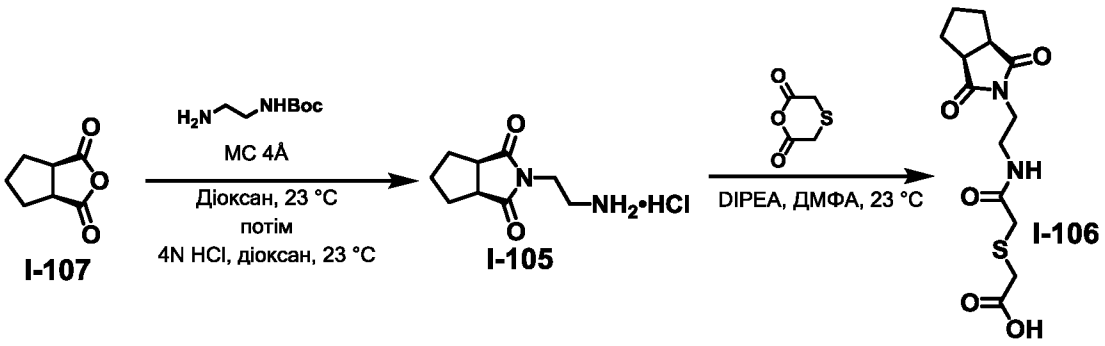


Схема 41

Розчин ангідриду I-107 (42 мг, 0,300 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (57.6 мг, 1,2 еквів.) у 3 мл безводного діоксану перемішували над 4 Å молекулярними ситами впродовж 1 години та потім фільтрували декантуванням. До надосадової рідини додавали 4н. хлорид водню у діоксані (2 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин та потім концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання сирої гідрохлоридної солі I-105. Зазначену сиру гідрохлоридну сіль перетворювали у 27,3 мг кислоти I-106 (29 % вихід за 3 стадії), використовуючи GP1. ESI-MS знайдено 312,9, $C_{13}H_{18}N_2O_5S$ (MH^-) потрібно 313,1.

Синтез сполуки I-109 показаний у Схемі 42:

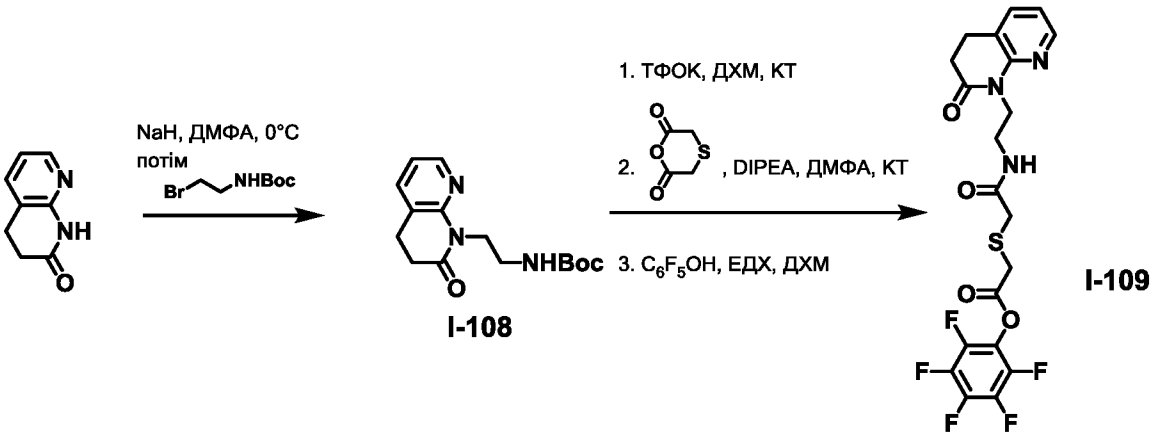


Схема 42

До розчину 3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону (106 мг, 0,714 ммоль) у 2,4 мл безводного ДМФА при 0 °C додавали гідрид натрію (34,4 мг 60 % дисперсії у мінеральному маслі, 1,2 еквів.), та отриману суспензію перемішували 10 хвилин. Двома порціями додавали трет-бутил (2-брометил)карбамат (176 мг, 1,1 еквів.) та цей розчин залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж двох годин. Реакцію гасили за допомогою 25 мл насиченого розчину хлориду амонію та потім екстрагували три рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало утворення 104 мг (50 % вихід) карбамату I-108. З карбамату I-108 (84 мг, 0,287 ммоль) знімали захист за допомогою суміші ТФОК/ДХМ (1:1 об./об.) впродовж двох годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирої трифторацетатної солі, яку розчиняли у 1 мл ДМФА та 5 мл ДХМ та обробляли розчином тіодигліколевого ангідриду (37 мг, 1,0 еквів. у перерахунку на карбамат I-108) та DIPEA (200 мкл, 4,0 еквів.) у 1 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин. Потім додавали розчин EDC (72 мг, 1,3 еквів.) та пентафторфенол (67 мг, 1,3 еквів.) у 1 мл ДМФА; перемішування продовжували впродовж 18 годин. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою 50 мл ДХМ. Органічну фазу промивали за допомогою 1 н. водним розчином $NaHSO_4$, потім сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували флеш-хроматографією (від 0 до 80 % етилацетату у гексанах), що забезпечувало одержання 97 мг складного ефіру I-109 (69 % вихід). ESI-MS знайдено 489,9, $C_{20}H_{15}F_5N_3O_4S$ $(M-H)^-$ потрібно 490,1.

Синтез сполуки I-111 показаний у Схемі 43:

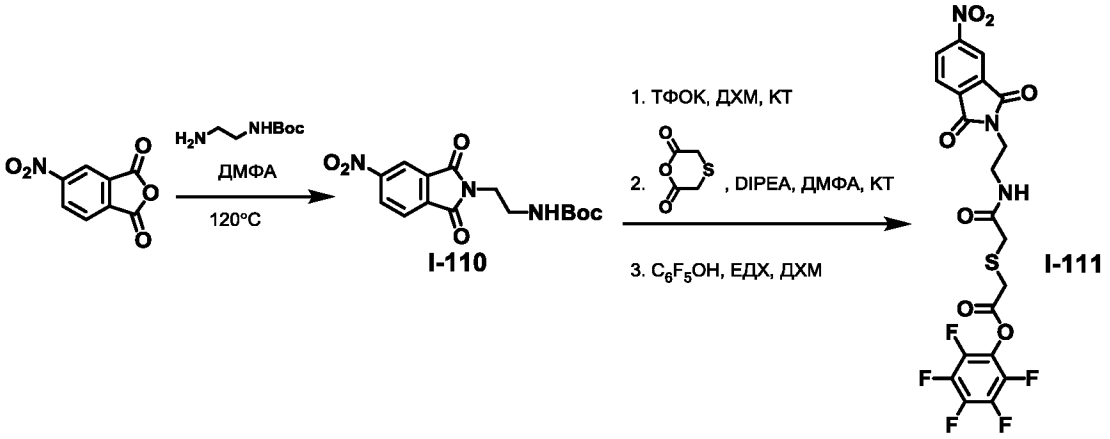


Схема 43

Розчин 5-нітроізобензофуран-1,3-діону (295 мг, 1,53 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (367 мг, 1,5 еквів.) у 9 мл безводного ДМФА перемішували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі та потім впродовж 2 годин при 120 °C. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури та розбавляли за допомогою 40 мл EtOAc. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином. Об'єднану органічну фазу потім сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску до утворення залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 302 мг (90 % вихід) карбамату I-110.

З карбамату I-110 (132 мг, 0,395 ммоль) знімали захист за допомогою суміші ТФОК/ДХМ (1:1 об./об.) впродовж двох годин при кімнатній температурі, та реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирої трифторацетатної солі. Зазначену сиру трифторацетатну сіль розчиняли у 4 мл ДМФА та обробляли розчином тіодигліколевого ангідриду (58,5 мг, 1,1 еквів. У перерахунку на карбамат I-110) та DIPEA (85 мкл, 1,2 еквів.) у 1 мл ДХМ. Реакційну суміш перемішували впродовж 18 годин та потім додавали розчин EDC (68 мг, 0,8 еквів.) та пентафторфенол (58 мг, 0,8 еквів.) у 1 мл ДМФА та перемішування продовжували впродовж 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою 30 мл ДХМ. Органічну фазу промивали за допомогою 1 н. водного розчину $NaHSO_4$ та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували флеш-хроматографією (від 0 до 60 % етилацетату у гексанах), що забезпечувало одержання 111 мг складного ефіру I-111 (46 % вихід). ESI-MS знайдено 533,8, $C_{20}H_{12}F_5N_3O_7S$ (MH^+) потрібно 534,0.

Синтез сполуки I-113 показаний у Схемі 44:

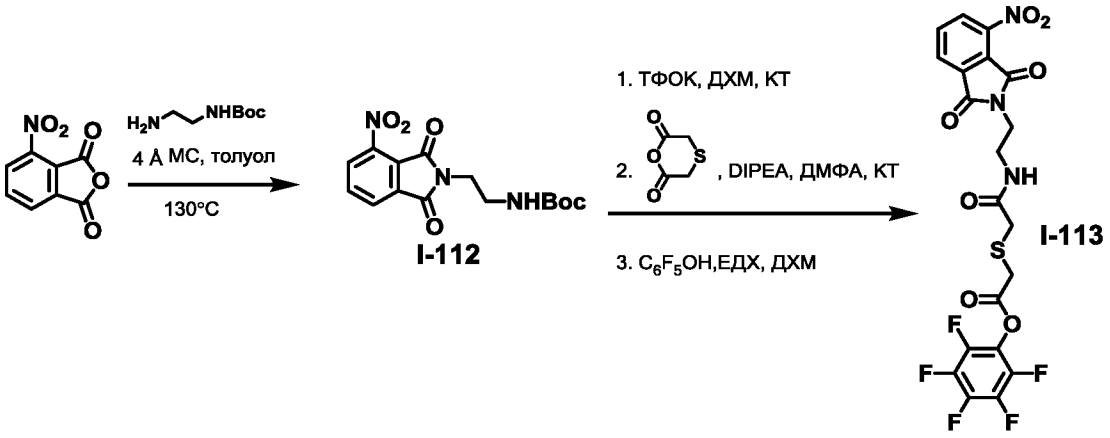


Схема 44

Суспензію 4-нітроізобензофуран-1,3-діону (145 мг, 0,765 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (184 мг, 1,5 еквів.) перемішували над 4 Å молекулярними ситами у запаяній пробірці при 130 °C впродовж 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, концентрували у

вакуумі, та очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 82 мг (32 % вихід) карбамату I-112, з якого знімали захист у суміші 1:1 ДХМ/ТФОК впродовж двох годин при кімнатній температурі, що супроводжували концентруванням у вакуумі з одержанням сирої трифторацетатної солі. Зазначену сіль розчиняли у 4 мл ДМФА та обробляли розчином тіодигліколевого ангідриду (32 мг, 0,24 ммоль) та DIPEA (48 мкл, 0,27 ммоль) у 1 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та потім додавали розчин EDC (68 мг, 0,32 ммоль) та пентафторфенол (58 мг, 0,32 ммоль) у 1 мл ДМФА; перемішування продовжували протягом однієї години. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою 30 мл ДХМ, та органічну фазу промивали за допомогою 1 н. $NaHSO_4$ та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували флеш-хроматографією (від 0 до 60 % етилацетату у гексанах), що забезпечувало одержання 50 мг сполуки I-113 (39 % вихід). ESI-MS знайдено 533,8, $C_{20}H_{12}F_5N_3O_7S$ (MH^+) потрібно 534,0.

Синтез сполуки I-115 показаний у Схемі 45:

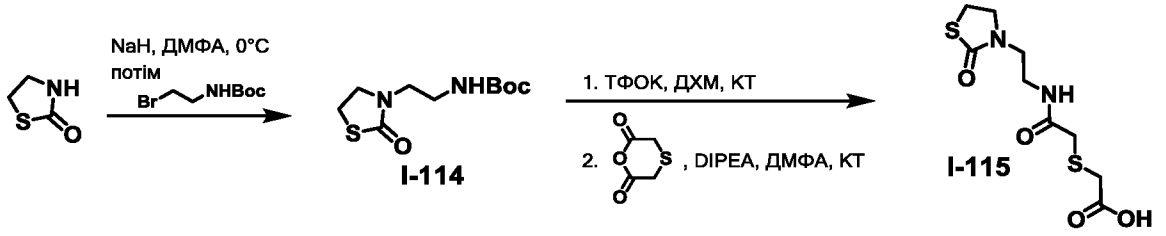


Схема 45

До розчину тіазолідин-2-ону (103 мг, 1,0 ммоль) у 2 мл безводного ДМФА при 0 °C додавали гідрид натрію (48 мг 60 % дисперсії у мінеральному маслі, 1,2 еквів.) та отриману суспензію перемішували впродовж 10 хвилин. Додавали трет-бутил (2-брометил)карбамат (356 мг, 1,6 еквів.) у 2 мл безводного ДМФА, та цей розчин залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж двох годин. Реакцію гасили додаванням 45 мл насиченого розчину хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагували три рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 125 мг (51 % вихід) карбамату I-114. З сполуки I-114 знімали захист у суміші ТФОК/ДХМ (1:1 об./об.) впродовж двох годин при кімнатній температурі, що супроводжували концентруванням у вакуумі з одержанням сирої трифторацетатної солі, яку перетворювали у 107 мг кислоти I-115 (76 % вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 279,1 $C_9H_{14}N_2O_4S_2$ (MH^+) потрібно 279,0.

Синтез сполуки I-118 показаний у Схемі 46:

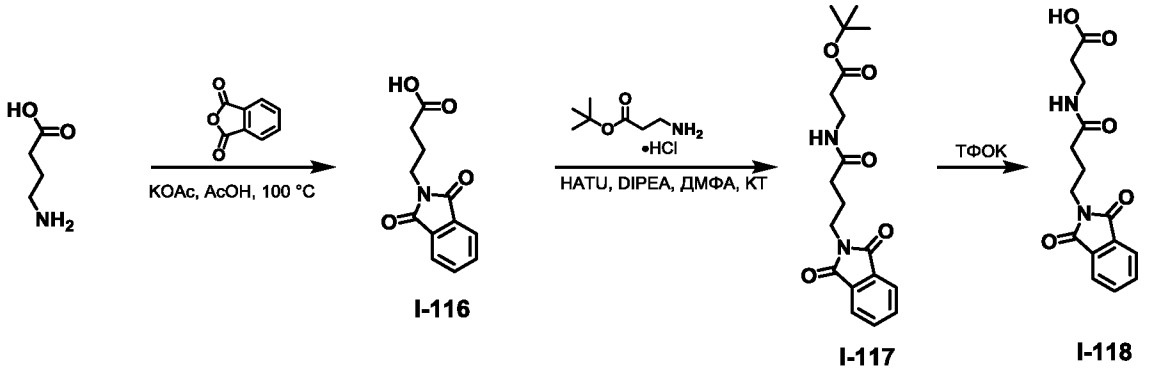


Схема 46

До 4-амінобутанової кислоти (100 мг, 0,97 ммоль) у AcOH додавали фталевий ангідрид (151 мг, 1,05 еквів.) та ацетат калію (286 мг, 3,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 16 годин, коли РХ-МС аналіз показав повне утворення фталіміду I-116. Реакційну суміш охолоджували та концентрували. Отриманий залишок переносили у EtOAc; органічний екстракт промивали за допомогою 1M HCl, сушили, та концентрували, що забезпечувало одержання сирого фталіміду I-116, який знову розчиняли у ДМФА. Додавали HATU (400 мг, 1,1 еквів.), а потім DIPEA (607 мкл, 3,5 еквів.) та гідрохлорид β-аланін-трет-бутилового складного

ефіру (200 мг, 1,1 еквів.) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, поки закінчення реакції не підтвердили за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш концентрували до одержання залишку, який переносили у EtOAc та органічний екстракт промивали за допомогою 1М HCl, сушили та концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 167 мг (48 % вихід, 2 стадії) фталіміду I-117. З трет-бутилового складного ефіру фталіміду I-117 знімали захист, що забезпечувало одержання сполуки I-118, використовуючи ТФОК перед сполученням зі зв'язаним зі смолою пептидом, МС (ESI) m/z розрах. для $C_{15}H_{15}N_2O_5$ $[M-H]^-$: 303,1; знайдено 302,9.

Синтез сполуки I-120 показаний у Схемі 47:

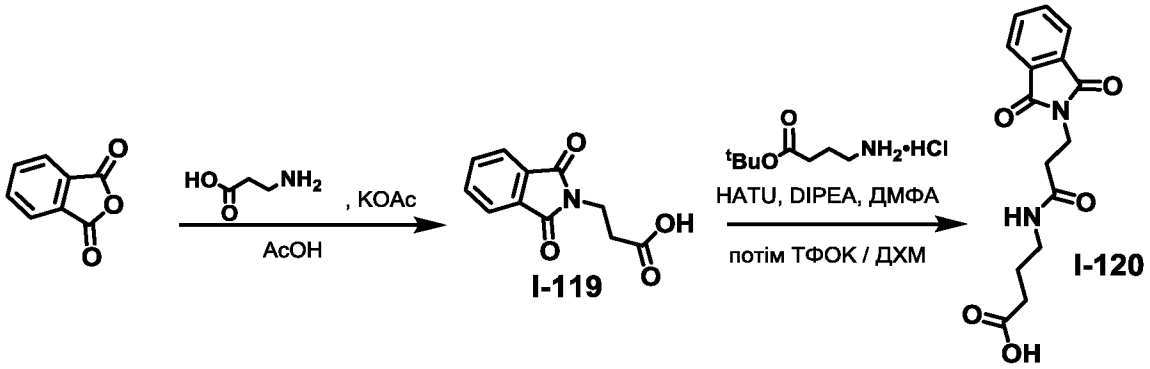


Схема 47

Розчин фталевого ангідриду (2,26 г, 20,0 ммоль), 3-амінопропанової кислоти (1,87 г, 21,0 ммоль) та ацетат калію (3,32 г, 1,9 еквів.) у AcOH перемішували 4 години при 100 °C, охолоджували до кімнатної температури, та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли у EtOAc, промивали за допомогою 1 н. HCl, потім сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання 4,25 г сирої кислоти I-119 (97 % вихід). Частину цього матеріалу (59 мг, прибл. 0,270 ммоль) розчиняли у ДМФА та додавали HATU (113 мг, 1,1 еквів.), трет-бутил 4-амінобутаноату гідрохлорид (58 мг, 1,1 еквів.), та DIPEA (156 мкл, 3,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин та потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc, та отриманий розчин промивали за допомогою 1 М HCl, сушили над сульфатом натрію, та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією, використовуючи суміш гексани/EtOAc, що супроводжували обробкою сумішшю 1:1 ДХМ/ТФОК впродовж 2 годин, концентруванням у вакуумі та флеш-хроматографією отриманого залишку з 20 % MeOH та 1 % AcOH у ДХМ забезпечувало одержання 39 мг сполуки I-120 (108 ммоль, 40 % за дві стадії).

Синтез сполуки I-122 показаний у Схемі 48:

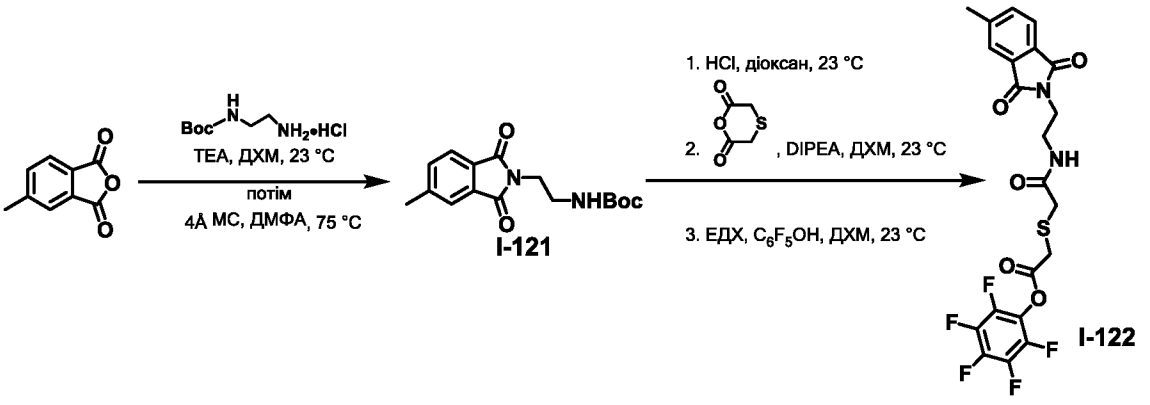


Схема 48

Розчин 5-метилізобензофуран-1,3-діону (162 мг, 1,0 ммоль), трет-бутил (2-аміноетил)карбамату гідрохлориду (207 мг, 1,05 еквів.) та TEA (278 мкл, 2,0 еквів.) у ДХМ перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Потім додавали 4Å молекулярні сита та ДМФА та реакційну суміш перемішували при 75 °C впродовж 18 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc, фільтрували, промивали насиченим бікарбонатом натрію та

сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання 300 мг проміжного іміду I-121 (99 % вихід). З цього матеріалу знімали захист шляхом обробки за допомогою 4 н. HCl у діоксані, що супроводжували концентруванням у вакуумі. Частину сирого гідрохлориду аміну (30 мг, 0,125 ммоль) суспендували у ДХМ та обробляли тіодигліколевим ангідридом (20 мг, 1,2 еквів.) та DIPEA (48 мкл, 2,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин, концентрували у вакуумі, та залишок розчиняли у EtOAc. Цей розчин промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання 43 мг сирої кислоти. Розчин цього матеріалу, пентафторфенолу (35 мг, 0,188 ммоль) та EDC (36 мг, 0,188 ммоль) у ДХМ перемішували впродовж однієї години та потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли у EtOAc, та цей розчин промивали за допомогою 1 M HCl, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання 66 мг сполуки I-122 (кількісний вихід).

Синтез сполуки I-124 показаний у Схемі 19:

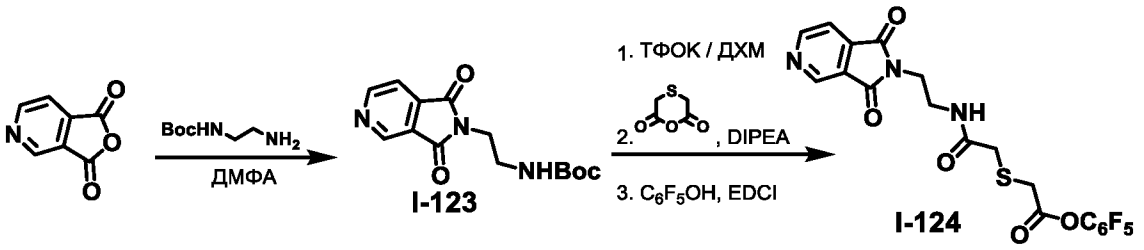


Схема 49

Розчин фуро[3,4-c]піридин-1,3-діону (100 мг, 0,671 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (112 мг, 1,05 еквів.) у ДМФА перемішували при 130 °C впродовж 18 годин та потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином. Об'єднані водні промивні рідини екстрагували назад за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий карбамат I-123 перемішували у 1:1 суміші ДХМ/ТФОК впродовж 2 годин, після чого видалення розчиннику забезпечувало одержання солі первинного аміну, яку суспендували у ДХМ та обробляли тіодигліколевим ангідридом (98 мг, 1,1 еквів.) та DIPEA (388 мкл, 1,1 еквів.). Реакційну суміш перемішували 4 годин. Додавали пентафторфенол (184 мг, 1,5 еквів.) та EDC (194 мг, 1,5 еквів.); перемішування продовжували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та цей розчин промивали за допомогою 1 M HCl, потім сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання 200 мг сполуки I-124 (61 % вихід).

Синтез сполуки I-126 показаний у Схемі 50:

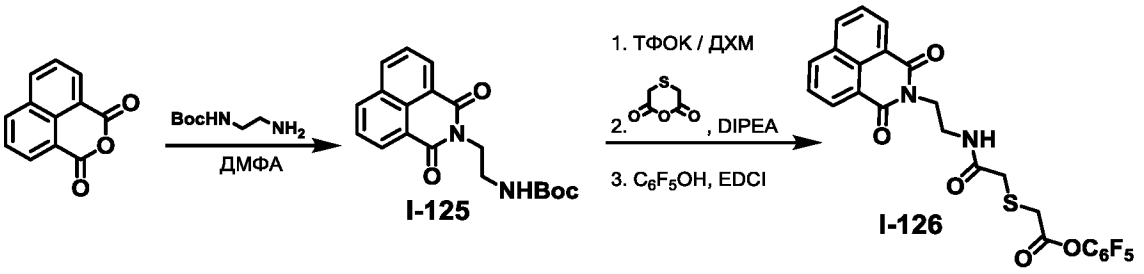


Схема 50

Розчин 1H, 3H-бензо[de]ізохромен-1,3-діону (100 мг, 0,505 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (85 мг, 1,05 еквів.) у ДМФА перемішували при 130 °C впродовж 3 годин та залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином. Об'єднані водні промивні рідини екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий карбамат I-125 перемішували у 1:1 суміші ДХМ/ТФОК впродовж 2 годин, після чого видалення розчиннику забезпечувало

одержання солі первинного аміну. Цю сіль аміну суспендували у ДХМ та обробляли тіодигліколевим ангідридом (73 мг, 1,1 еквів.) та DIPEA (219 мкл, 2,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували 4 годин. Додавали пентафторфенол (139 мг, 1,5 еквів.) та EDC (207 мг, 2,0 еквів.); перемішування продовжували впродовж 2 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та розчин промивали за допомогою 1 М HCl, потім сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання сполуки I-126.

Синтез сполуки I-127 показаний у Схемі 51:

Схема 51

Розчин трет-бутил (2-аміноетил)карбамату гідрохлориду (207 мг, 1,05 ммоль), тіодигліколевого ангідриду (132 мг, 0,95 еквів.) та DIPEA (365 мкл, 2,0 еквів.) у ДХМ перемішували 2 годин, концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли у EtOAc. Цей розчин промивали за допомогою 1 М HCl та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання 366 мг сирого карбамату, з якого знімали захист обробкою сумішшю 1:1 об./об. ТФОК/ДХМ, що забезпечувало одержання сирої ТФОК солі аміну I-127.

Синтез сполуки I-129 показаний у Схемі 52:

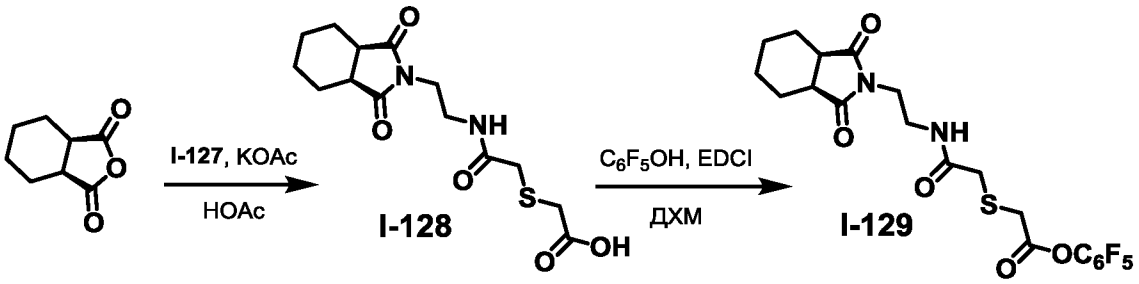


Схема 52

Розчин солі аміну I-127 (34 мг, 0,111 ммоль), (мезо)-гексагідроізобензофуран-1,3-діон (21 мг, 1,2 еквів.), та ацетат калію (33 мг, 3,0 еквів.) у AcOH нагрівали до 100 °C впродовж 18 годин. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали за допомогою 1 М HCl, потім сольовим розчином, та об'єднані водні промивні рідини екстрагували назад за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували флеш-хроматографією, використовуючи 15 % MeOH у ДХМ з 1 % AcOH, що забезпечувало одержання 32 мг проміжної кислоти I-128 (88 % вихід). Цей матеріал розчиняли у ДХМ разом з пентафторфенолом (18,4 мг, 0,100 ммоль) та EDC (19 мг, 0,100 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc. Отриманий розчин промивали за допомогою 1 М HCl та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення залишку шляхом флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання 43 мг сполуки I-129 (78 % вихід за дві стадії).

Синтез сполуки I-131 показаний у Схемі 53:

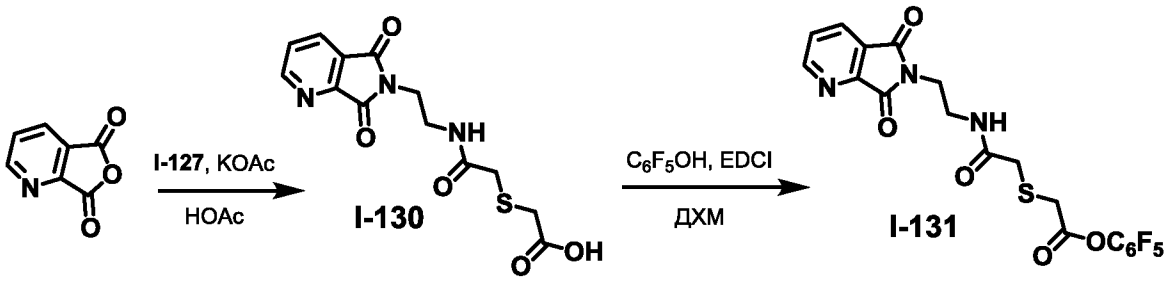


Схема 53

Розчин солі аміну I-127 (34 мг, 0,111 ммоль), фуро[3,4-b]піридин-5,7-діон (20 мг, 1,2 еквів.) та ацетат калію (33 мг, 3,0 еквів.) у AcOH нагрівали до 100 °C впродовж 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc та цей розчин промивали за допомогою 1 M HCl та потім сольовим розчином. Об'єднані водні промивні рідини екстрагували назад за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували шляхом флеш- хроматографії, використовуючи 15 % MeOH у ДХМ з 1 % AcOH, що забезпечувало одержання 14 мг проміжної кислоти I-130 (39 % вихід). Цей матеріал розчиняли у ДХМ разом з пентафторфенолом (12 мг, 0,065 ммоль) та EDC (16 мг, 0,086 ммоль). Отриманий розчин перемішували впродовж 2 годин, концентрували у вакуумі та залишок розчиняли у EtOAc. Отриманий розчин промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення залишку шляхом флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання 17 мг сполуки I-131 (81 % вихід).

Синтез сполуки I-133 показаний у Схемі 54:

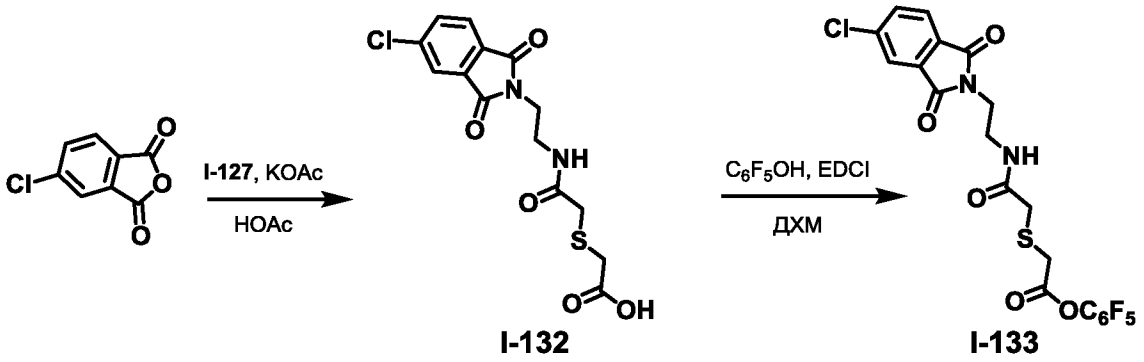


Схема 54

Розчин солі аміну I-127 (30 мг, 0,098 ммоль), 5-хлорізобензофуран-1,3-діон (21 мг, 1,2 еквів.) та ацетат калію (29 мг, 3,0 еквів.) у AcOH нагрівали до 100 °C впродовж 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc та цей розчин промивали за допомогою 1 M HCl та потім сольовим розчином. Об'єднані водні промивні рідини екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували шляхом флеш-хроматографії, використовуючи 15 % MeOH у ДХМ з 1 % AcOH, що забезпечувало одержання 29 мг проміжної кислоти I-132 (69 %). Цей матеріал розчиняли у ДХМ разом з пентафторфенолом (18 мг, 0,100 ммоль) та EDC (26 мг, 0,139 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та концентрували у вакуумі; залишок знову розчиняли у EtOAc. Отриманий розчин промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі. Очищення залишку шляхом флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання 21 мг сполуки I-133 (60 % вихід).

Синтез сполуки I-135 показаний у Схемі 55:

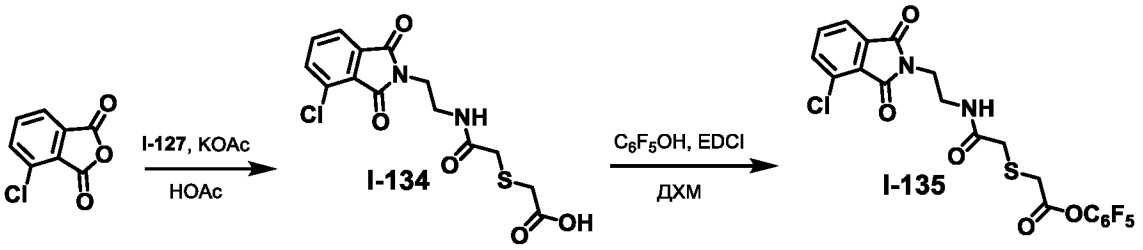


Схема 55

Розчин солі аміну I-127 (23 мг, 0,075 ммоль), 4-хлорізобензофуран-1,3-діон (16 мг, 1,2 еквів.) та ацетат калію (22 мг, 3,0 еквів.) у AcOH нагрівали до 100 °C впродовж 18 годин, охолоджували до кімнатної температури, та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали за допомогою 1 M HCl, потім сольовим розчином, та об'єднані водні промивні рідини екстрагували назад за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували шляхом флеш-хроматографії, використовуючи 15 % MeOH у ДХМ з 1 % AcOH, що забезпечувало одержання 21 мг проміжної кислоти I-134 (79 % вихід). Цей матеріал розчиняли у ДХМ разом з пентафторфенолом (16 мг, 0,089 ммоль) та EDC (23 мг, 0,118 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc. Отриманий розчин промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення залишку шляхом флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання 20 мг сполуки I-135 (0,038 ммоль, 65 % вихід).

Синтез сполуки I-137 показаний у Схемі 56:

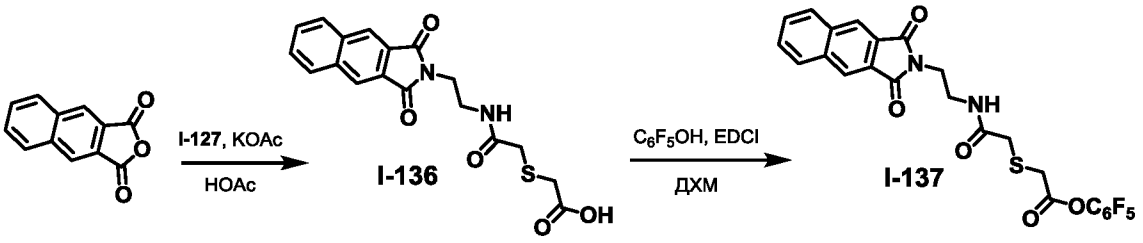


Схема 56

Розчин солі аміну I-127 (43 мг, 0,14 ммоль), нафто[2,3-c]фуран-1,3-діон (33 мг, 1,2 еквів.) та ацетат калію (42 мг, 3,0 еквів.) у AcOH нагрівали до 100 °C впродовж 18 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли у EtOAc, та цей розчин промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином. Об'єднані водні промивні рідини екстрагували назад за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували шляхом флеш-хроматографії, використовуючи 15 % MeOH у ДХМ з 1 % AcOH, що забезпечувало одержання 20 мг проміжної кислоти I-136 (38 % вихід). Цей матеріал розчиняли у ДХМ разом з пентафторфенолом (15 мг, 0,081 ммоль) та EDC (16 мг, 0,081 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, концентрували у вакуумі та залишок знову розчиняли у EtOAc. Отриманий розчин промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення залишку шляхом флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання 31 мг сполуки I-137 (98 % вихід).

Синтез сполуки I-139 показаний у Схемі 57:

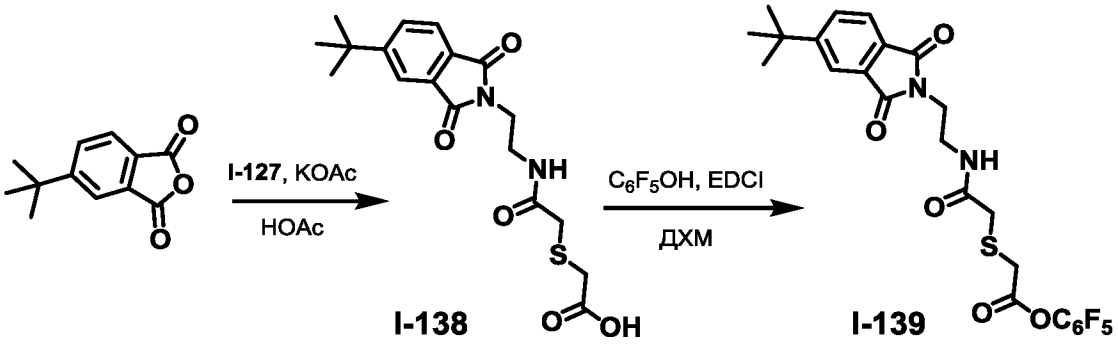


Схема 57

Розчин солі аміну I-127 (36 мг, 0,117 ммоль), 5-(трет-бутил)ізобензофуран-1,3-діон (29 мг, 1,2 еквів.) та ацетат калію (11 мг, 1,0 еквів.) у AcOH нагрівали до 100 °C впродовж 18 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc та цей розчин промивали за допомогою 1 M HCl, потім сольовим розчином, та об'єднані водні промивні рідини екстрагували назад за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували шляхом флеш-хроматографії, використовуючи 15 % MeOH у ДХМ з 1 % AcOH, що забезпечувало одержання 49 мг проміжної кислоти I-138, що містить як домішки дикарбонову кислоту. Цей матеріал розчиняли у ДХМ разом з пентафторфенолом (18,4 мг, 0,100 ммоль) та EDC (19 мг, 0,100 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, концентрували у вакуумі, та залишок знову розчиняли у EtOAc. Отриманий розчин промивали за допомогою 1 M HCl та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очищення залишку шляхом флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc у гексанах, забезпечувало одержання 22 мг сполуки I-139 (37 % вихід за дві стадії).

Синтез сполуки I-141 показаний у Схемі 58:

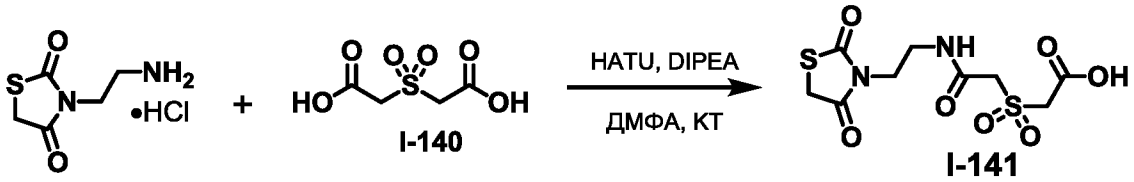


Схема 58

До суспензії 3-(2-аміноетил)тіазолідин-2,4-діону гідрохлориду (43,8 мг, 0,22 ммоль) та дикарбонової кислоти I-140 (81,1 мг, 2,0 еквів.) у ДМФА (1 мл) додавали DIPEA (117 мкл, 3,0 еквів.) та HATU (127,2 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин та потім очищували безпосередньо шляхом препаративної ВЕРХ (0-100 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 62,1 мг (86 % вихід) сполуки I-141 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 325,1, $C_9H_{13}N_2O_7S_2$ (MH^+) потрібно 325,1.

Синтез сполуки I-145 показаний у Схемі 59:

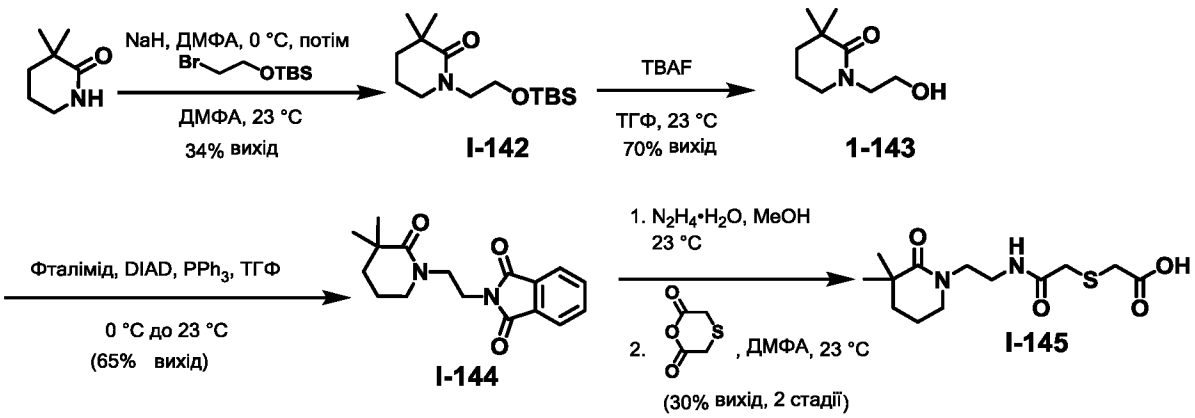


Схема 59

До розчину 3,3-диметилпіперидин-2-ону (240 мг, 1,88 ммоль) у ДМФА (5 мл) при 0 °C у атмосфері N_2 додавали суспензію NaH (574 мг 60 % дисперсії у мінеральному маслі, 3,0 еквів.) у ДМФА (15 мл). Через 20 хвилин додавали (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (673 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури. Через 18 годин, реакційну суміш гасили насиченим водним NH_4Cl (10 мл) та розбавляли водою (50 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані EtOAc екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували, що забезпечувало одержання безбарвного масла. Очищення шляхом силікагелевої хроматографії (12 г попередньо набита колонка, від 0 до 25 % EtOAc у гексанах) забезпечувало одержання 181 мг (34 % вихід) силілового ефіру I-142 у вигляді безбарвного масла. Цей матеріал (90 мг, 0,315 ммоль) розчиняли у ТГФ (3 мл) та обробляли за допомогою 1M TBAF розчину у ТГФ (0,95 мл, 3 еквів.) та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало отримання залишку, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що приводило до одержання 37,7 мг спирту I-143 (70 % вихід).

Спирт I-143 розчиняли у ТГФ (6 мл) у присутності трифенілфосфіну (85,7 мг, 1,5 еквів.) та фталіміду (48,1 мг, 1,5 еквів.). Цей розчин охолоджували до 0-5 °C, та додавали DIAD (64 мкл, 1,5 еквів.); реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури. Через 1,5 години, реакційну суміш концентрували до отримання жовтого масла, яке очищували шляхом силікагелевої хроматографії (12 г попередньо набита колонка, елюючи за допомогою від 0 до 35 % ацетонітрилу у ДХМ), що забезпечувало одержання 42,5 мг фталіміду I-144 (65 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

До розчину фталіміду I-144 (42,5 мг, 0,142 ммоль) у MeOH (2 мл) додавали гідразину гідрат (44,2 мкл, 10,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 45 °C впродовж 2 годин, охолоджували та концентрували при зниженому тиску. Залишок знову розчиняли у ДМФА (2 мл) та додавали тіодигліколевий ангідрид (22,5 мг, 1,2 еквів. у перерахунку на фталімід I-144). Через 2 години, реакційну суміш піддавали очищенню шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 13,0 мг (30 % вихід) бажаної карбонової кислоти I-145 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS: Знайдено 301,2, $C_{13}H_{21}N_2O_4S$ $(M-H)^-$ потрібно 301,1.

Синтез сполуки I-146 показаний у Схемі 60:

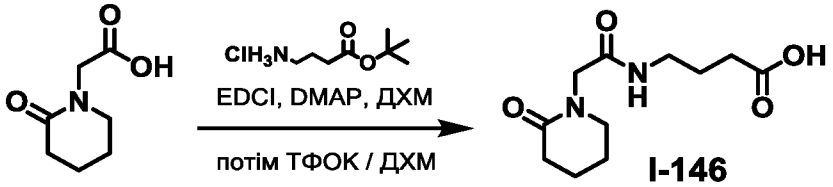


Схема 60

Суспензію 2-(2-оксопіперидин-1-іл)оцтової кислоти (46 мг, 0,292 ммоль) та трет-бутил-4-амінобутаноату гідрохлориду (68 мг, 1,2 еквів.) у 0,5 мл ДХМ обробляли за допомогою DMAP (78 мг, 2,2 еквів.) та потім EDC (67 мг, 1,2 еквів.). Цю суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 72 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою 8 мл ДХМ, та органічну фазу промивали за допомогою 1 н. $NaHSO_3$, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий складний ефір розчиняли у 1 мл ДХМ та обробляли за допомогою 1 мл ТФОК, та отриманий розчин концентрували у потоці азоту та тримали у високому вакуумі впродовж 2 годин. Половину сирого продукту очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 27,6 мг (78 % вихід у розрахунку на 0,146 ммоль) карбонової кислоти I-146. ESI-MS: Знайдено 243,3, $C_{11}H_{19}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 243,3.

Синтез сполуки I-147 показаний у Схемі 61:

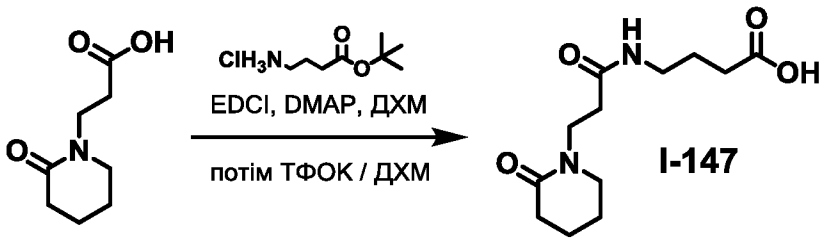


Схема 61

Суспензію 3-(2-оксопіперидин-1-іл)пропанової кислоти (50 мг, 0,292 ммоль) та трет-бутил 4-амінобутаноату гідрохлориду (68 мг, 1,2 еквів.) у 0,5 мл ДХМ обробляли за допомогою DMAP (78 мг, 2,2 еквів.) та потім EDC (67 мг, 1,2 еквів.). Цю суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 72 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою 8 мл ДХМ, та органічну фазу промивали за допомогою 1 н. $NaHSO_3$, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий складний ефір розчиняли у 1 мл ДХМ та обробляли за допомогою 1 мл ТФОК та отриманий розчин концентрували у потоці азоту та тримали у високому вакуумі впродовж 2 годин. Половину сирого продукту потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 32,8 мг (87 % вихід у розрахунку на 0,146 ммоль) карбонової кислоти I-147. ESI-MS: Знайдено 255,1, $C_{12}H_{19}N_2O_4$ $(M-H)^-$ потрібно 255,3.

Синтез сполуки I-148 показаний у Схемі 62:

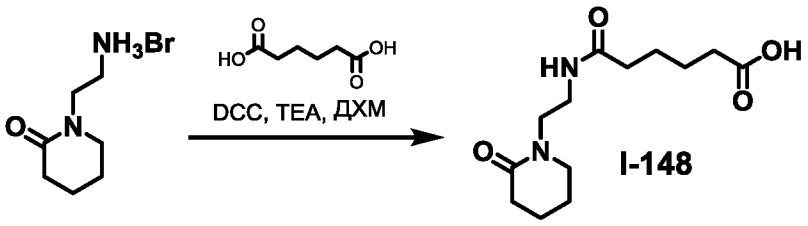


Схема 62

До суспензії 1-(2-аміноетил)піперидин-2-ону гідроброміду (71,2 мг, 0,319 ммоль), адипінової кислоти (54,0 мг, 1,2 еквів.) та DCC (78,8 мг, 1,2 еквів.) додавали TEA (53 мкл, 1,2 еквів.). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 72 годин, потім фільтрували через целіт, та концентрували у вакуумі. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК) забезпечувало одержання 24 мг (23 % вихід) карбонової кислоти I-148. ESI-MS: Знайдено 269,3, $C_{13}H_{21}N_2O_4$ $(M-H)^-$ потрібно 269,3.

Синтез сполуки I-150 показаний у Схемі 63:

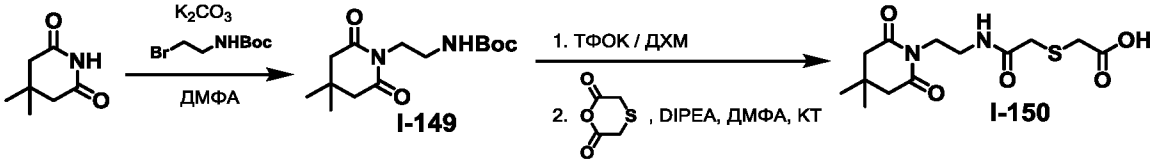


Схема 63

До розчину 4,4-диметилпіперидин-2,6-діону (28 мг, 0.20 ммоль) та трет-бутил (2-брометил)карбамату (45 мг, 1,0 еквів.) у 1 мл безводного ДМФА додавали карбонат калію (41 мг, 1,5 еквів.), та отриману суспензію перемішували впродовж 22 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували та очищували безпосередньо шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання 23 мг (40 % вихід) карбамату I-149. Карбамат I-149 піддавали процедурі зняття захисту у суміші 2:1 ДХМ/ТФОК впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі з одержанням сирої трифторацетатної солі, яку перетворювали у 19 мг (74 % вихід) кислоти I-150, використовуючи GP1. ESI-MS знайдено 317,0, $C_{13}H_{20}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 317,1.

Синтез сполуки I-152 показаний у Схемі 64:

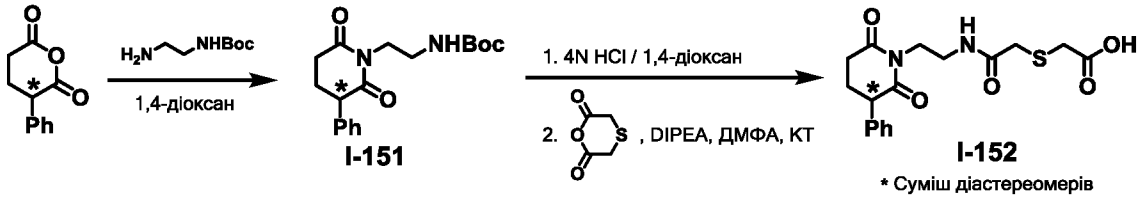


Схема 64

Розчин рац-3-фенілдигідро-2H-піран-2,6(3H)-діону (38 мг, 0,20 ммоль) та трет-бутил-(2-аміноетил)карбамат (38 мг, 1,2 еквів.) у 0,6 мл безводного 1,4-діоксану перемішували впродовж 35 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали HCl у 1,4-діоксані (4н., 1,5 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж ще 8 днів. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі з одержанням сирої гідрохлоридної солі, яку перетворювали у 17,5 мг сполуки I-152 (39 % загальний вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 365,0, $C_{17}H_{20}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 365,1.

Синтез сполуки I-155 показаний у Схемі 65:

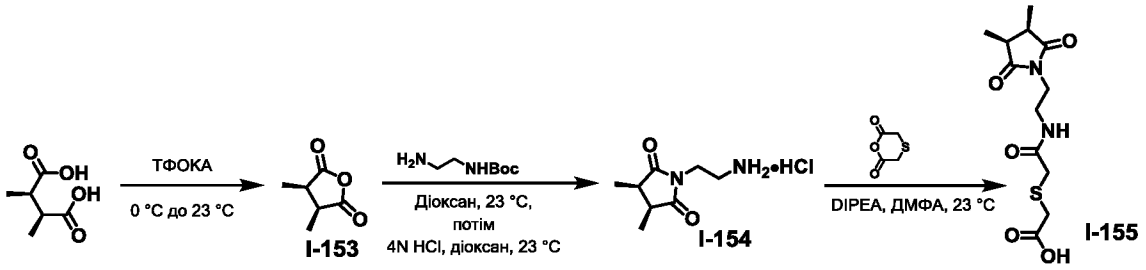


Схема 65

Мезо-2,3-диметилбурштинову кислоту (44 мг, 0,30 ммоль) розчиняли у 0,2 мл ТФОКА при 0 °C. Цей розчин залишали повільно нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 70 хвилин. Концентрування реакційної суміші у вакуумі забезпечувало одержання сирого ангідриду I-153, який розчиняли у 1 мл безводного 1,4-діоксану та обробляли за допомогою трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (58 мг, 1,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 40 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 4н. HCl у 1,4-діоксані (1,5 мл), та реакційну суміш перемішували впродовж ще 136 годин та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирої гідрохлоридної солі I-154, яку перетворювали у 52 мг карбонової кислоти I-155 (57 % загальний вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 303,0, $C_{12}H_{18}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 303,1.

Синтез сполуки I-157 показаний у Схемі 66:

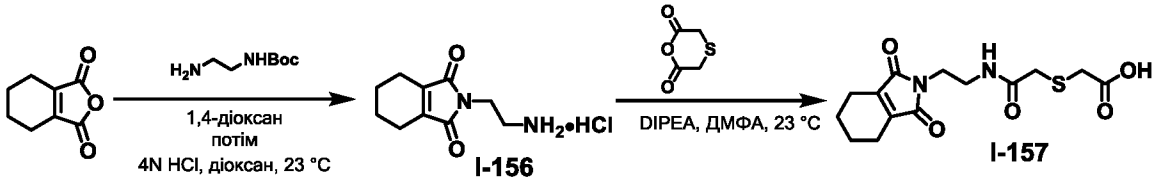


Схема 66

Розчин 4,5,6,7-тетрагідроізобензофуран-1,3-діону (46 мг, 0,30 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (58 мг, 1,2 еквів.) у 0,8 мл безводного 1,4-діоксану перемішували 50 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 4н. HCl у 1,4-діоксан (1 мл), та реакційну суміш перемішували впродовж ще 5 годин та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирої гідрохлоридної солі I-156, яку перетворювали у 55,5 мг сполуки I-157 (57 % загальний вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 327,0, $C_{14}H_{18}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 327,1.

Синтез сполуки I-159 показаний у Схемі 67:

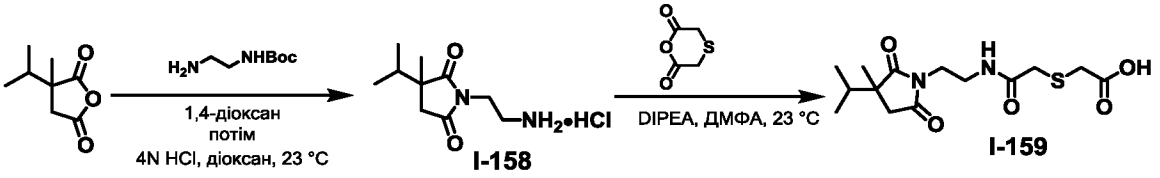


Схема 67

Розчин рац-3-ізопропіл-3-метилдигідрофуран-2,5-діону (47 мг, 0,30 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (58 мг, 1,2 еквів.) у 0,8 мл безводного 1,4-діоксану перемішували впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 4н. HCl у 1,4-діоксан (0,8 мл), та реакційну суміш перемішували впродовж ще 41 години та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирої гідрохлоридної солі I-158, яку перетворювали у 82,0 мг сполуки I-159 (83 % загальний вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 331,0, $C_{14}H_{22}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 331,1.

Синтез сполуки I-161 показаний у Схемі 68:

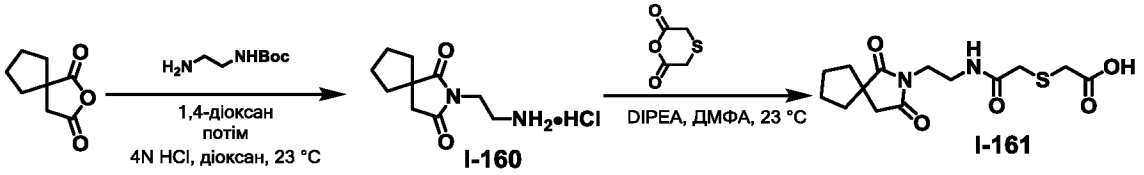


Схема 68

Розчин 2-оксаспіро[4.4]нонан-1,3-діону (46 мг, 0,30 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (58 мг, 1,2 еквів.) у 0,8 мл безводного 1,4-діоксану перемішували впродовж 70 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 4н. HCl у 1,4-діоксані (1 мл), та реакційну суміш перемішували впродовж ще 66 годин та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирої гідрохлоридної солі I-160, яку перетворювали у 66,0 мг сполуки I-161 (67 % загальний вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 329,0, $C_{14}H_{20}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 329,1.

Синтез сполуки I-163 показаний у Схемі 69:

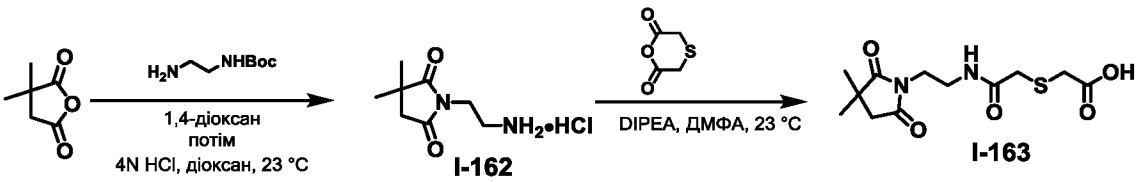


Схема 69

Розчин 3,3-диметилдигідрофуран-2,5-діону (38 мг, 0,30 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (58 мг, 1,2 еквів.) у 0,8 мл безводного 1,4-діоксану перемішували впродовж 100 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 4н. HCl у 1,4-діоксані (0,8 мл), та реакційну суміш перемішували впродовж ще 69 годин та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирої гідрохлоридної солі I-162, яку перетворювали у 62,5 мг сполуки I-163 (69 % загальний вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 303,0, $C_{12}H_{18}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 303,1.

Синтез сполуки I-165 показаний у Схемі 70:

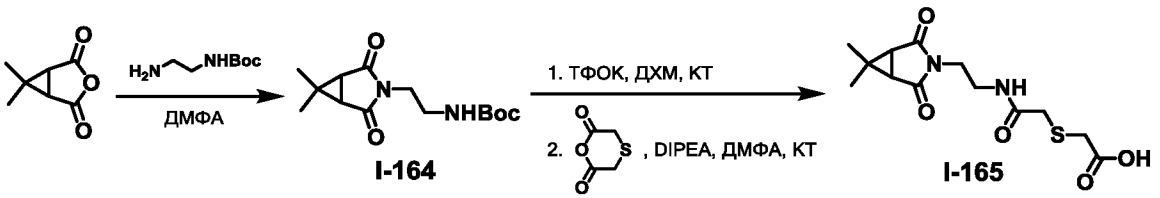


Схема 70

Розчин 6,6-диметил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (70 мг, 0,50 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (120 мг, 1,5 еквів.) у 3 мл безводного ДМФА перемішували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі та потім впродовж 91 години при 120 °C. Реакційну суміш очищували безпосередньо шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання 99 мг

(0,35 ммоль, 70 % вихід) карбамату I-164. З частини карбамату I-164 (56 мг, 0,20 ммоль) знімали захист у суміші 2:1 об./об. ДХМ/ТФОК впродовж двадцяти хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням сирої трифторацетатної солі, яку перетворювали у 56 мг сполуки I-165 (89 % вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 315,0, $C_{13}H_{18}N_2O_5S$ (MH^+) потрібно 315,1.

Синтез сполуки I-167 показаний у Схемі 71:

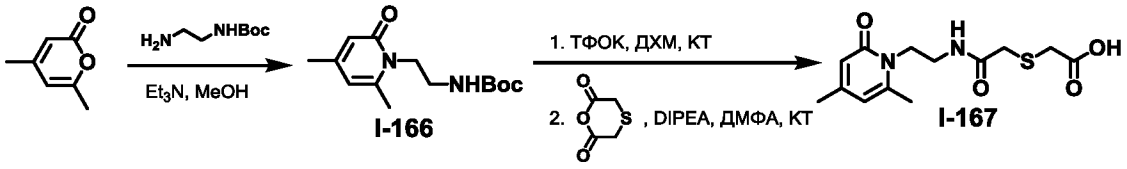


Схема 71

До 4,6-диметил-2H-піран-2-ону (222,8 мг, 1,79 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали N-трет-бутилоксикарбонілетилен діамін (496 мг, 1,7 еквів.) та TEA (0,75 мл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C впродовж 48 годин, потім до 100 °C впродовж ще 5 годин, щоб упевнитися у закінченні реакції. Реакційну суміш концентрували та очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання проміжного карбамату I-166.

Карбамат I-166 (33 мг, 0,12 ммоль) обробляли за допомогою ТФОК для зняття захисту. Після концентрування реакційної суміші, отриману сіль аміну перетворювали у 33,4 мг сполуки I-167 (90 % вихід), слідуючи GP1. ESI-MS знайдено 299,8, $C_{13}H_{19}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 299,1.

Синтез сполуки I-168 показаний у Схемі 72:

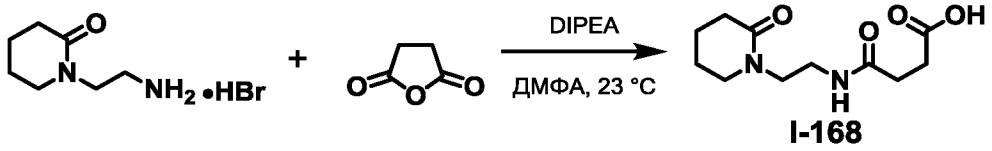


Схема 72

1-(2-аміноетил)піперидин-2-ону гідробромід (54,5 мг, 0,24 ммоль) розчиняли у ДМФА (1 мл). Додавали DIPEA (128 мкл, 3,0 еквів.), а потім бурштиновий ангідрид (26,9 мг, 1,1 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 3 годин та потім безпосередньо очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 48,2 мг (81 % вихід) кислоти I-168 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 243,3. $C_{11}H_{19}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 243,1.

Синтез сполуки I-169 показаний у Схемі 73:

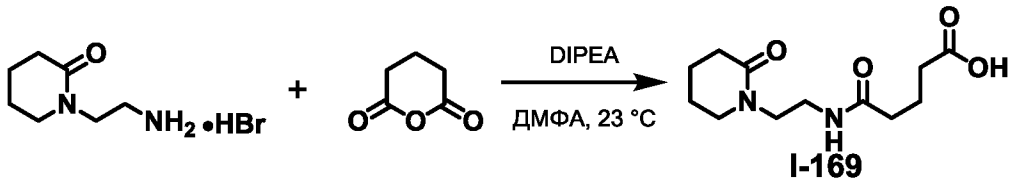


Схема 73

1-(2-аміноетил)піперидин-2-ону гідробромід (64,9 мг, 0,29 ммоль) розчиняли у ДМФА (1 мл). Додавали DIPEA (152 мкл, 3,0 еквів.), а потім глутаровий ангідрид (36,5 мг, 1,1 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 3 годин та потім безпосередньо очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 76,8 мг (кількісний вихід) кислоти I-169 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 256,1. $C_{12}H_{21}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 256,1.

Синтез сполуки I-170 показаний у Схемі 74:

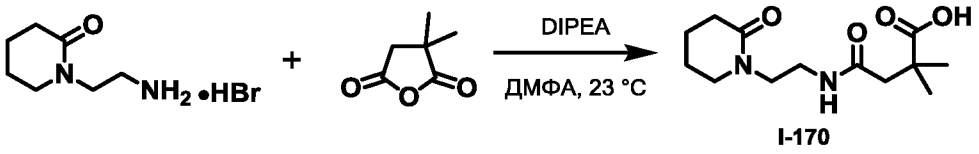


Схема 74

1-(2-аміноетил)піперидин-2-ону гідробромід (178,2 мг, 0,8 ммоль) розчиняли у ДМФА (0,9 мл). Додавали DIPEA (417 мкл, 3,0 еквів.), а потім 2,2-диметилбурштиновий ангідрид (133 мг, 1,3 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 12 годин та потім безпосередньо очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 51,7 мг (24 % вихід) кислоти I-170 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 271,2. $C_{13}H_{23}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 271,2.

Синтез сполуки I-172 показаний у Схемі 75:

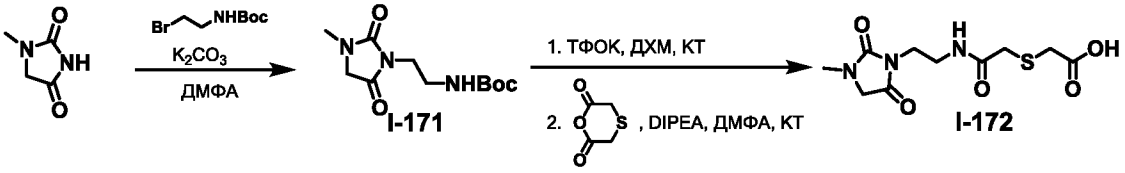


Схема 75

До розчину 1-метилімідазолідин-2,4-діону (44 мг, 0,20 ммоль) та трет-бутил (2-брометил)карбамату (377 мг, 8,4 еквів.) у 1,5 мл безводного ДМФА додавали карбонат калію (41 мг, 0,30 ммоль) та отриману суспензію перемішували впродовж 20 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім фільтрували, та фільтрат піддавали препаративній ВЕРХ, що забезпечувало одержання 23 мг (0,089 ммоль, 45 % вихід) карбамату I-171, з якого знімали захист у 2:1 об./об. суміші ДХМ/ТФОК впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сирої трифторацетатної солі. Частину цієї солі (66 мг, 0,218 ммоль) перетворювали у 9 мг кислоти I-172, використовуючи GP1 (35 % вихід). ESI-MS знайдено 290,0, $C_{10}H_{15}N_3O_5S$ (MH^+) потрібно 290,1.

Синтез сполуки I-174 показаний у Схемі 76:

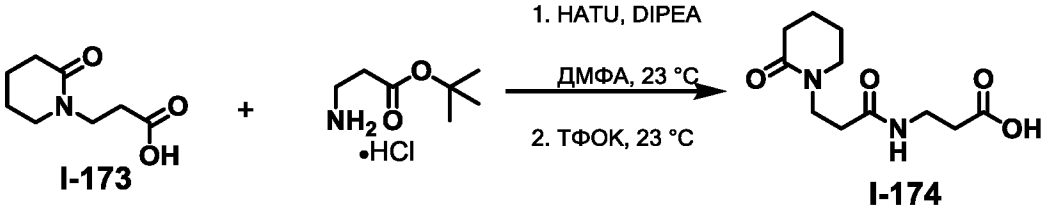


Схема 76

До розчину карбонової кислоти I-173 (125,3 мг, 0,73 ммоль) та бета-аланіну трет-бутилового складного ефіру гідрохлориду (146,3 мг, 1,1 еквів.) у ДМФА (3 мл) додавали DIPEA (382 мкл, 3,0 еквів.), а потім HATU (417,4 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім розбавляли за допомогою H_2O (30 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили ($MgSO_4$) та концентрували, що забезпечувало одержання коричневого масла. ТФОК (5 мл) додавали до цього масла та реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання сполуки I-174 (153,4 мг, 87 % вихід за 2 стадії) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 243,3, $C_{11}H_{19}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 243,1.

Синтез сполуки I-176 показаний у Схемі 77:

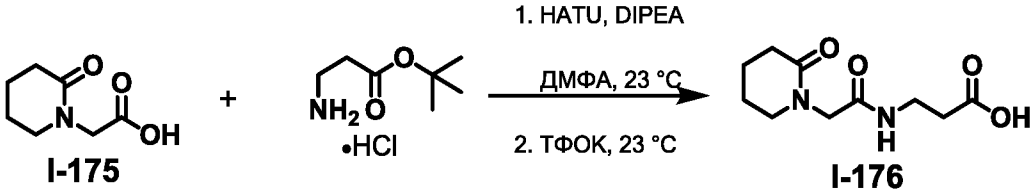


Схема 77

Використовуючи процедуру, подібну до процедури, що використовується для синтезу сполуки I-174, карбонова кислота I-175 (102,4 мг, 0,65 ммоль) забезпечувала одержання 123,5 мг (83 % вихід, 2 стадії) сполуки I-176 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 229,2, $C_{10}H_{17}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 229,1.

Синтез сполуки I-180 показаний у Схемі 78:

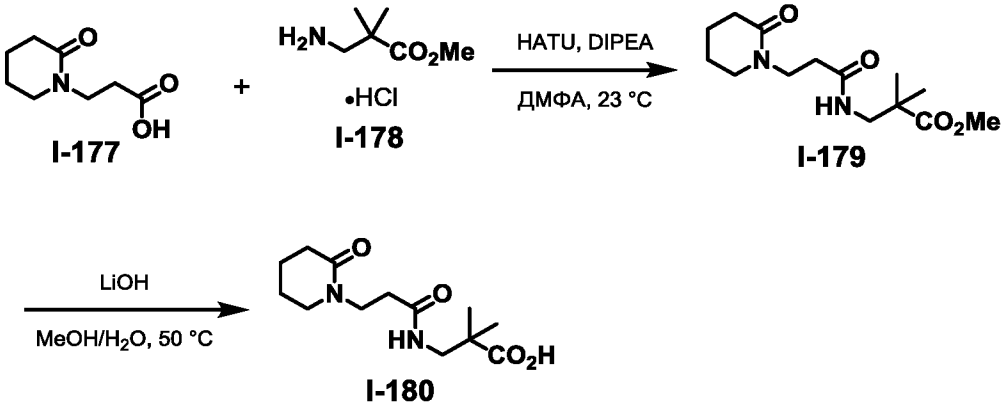


Схема 78

До розчину карбонової кислоти I-177 (79,1 мг, 0,46 ммоль) та аміну гідрохлориду I-178 (77,5 мг, 1,0 еквів.) у ДМФА (1 мл) додавали DIPEA (241 мкл, 3,0 еквів.), а потім HATU (263,5 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання проміжного аміду I-179 (190,2 мг) у вигляді коричневого масла. Це масло знову розчиняли у MeOH (3 мл). Додавали розчин LiOH (22,1 мг, 2 еквів. у перерахунку на карбонову кислоту I-177) у H_2O (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °C впродовж 18 годин та потім концентрували для видалення MeOH. HCl (6M) додавали для підкислення розчину до pH>2, та цей сирий матеріал очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання сполуки I-180 (110,4 мг, 88 % вихід за 2 стадії) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 271,2, $C_{13}H_{23}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 271,2.

Синтез сполуки I-183 показаний у Схемі 79:

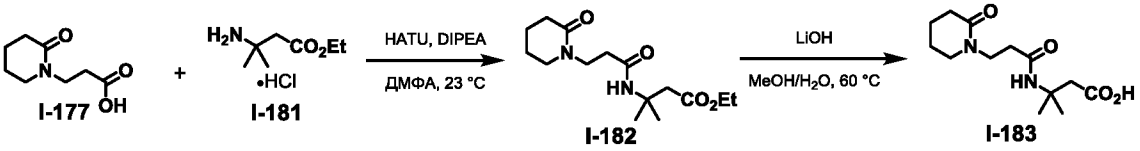


Схема 79

Використовуючи процедуру, подібну до процедури, що використовується для синтезу сполуки I-180, карбонова кислота I-177 (77 мг, 0,45 ммоль) забезпечувала одержання 62,4 мг (51 % вихід, 2 стадії) сполуки I-183 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 271,2, $C_{13}H_{23}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 271,2.

Синтез сполуки I-184 показаний у Схемі 80:

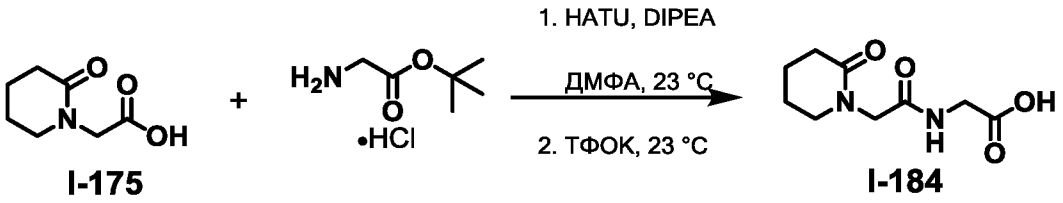


Схема 80

До розчину карбонової кислоти I-175 (72 мг, 0,46 ммоль) та гліцину трет-бутилового складного ефіру гідрохлориду (76,8 мг, 1,0 еквів.) у ДМФА (1,1 мл) додавали DIPEA (240 мкл, 3,0 еквів.), а потім HATU (261,5 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 21 години, потім розбавляли за допомогою H_2O (1 мл), та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % AcOH), що забезпечувало одержання продукту сполучення аміду. До цього аміду додавали ТФОК (5 мл), та реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання сполуки I-184 (84 мг, 86 % вихід за 2 стадії) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 213,1 $C_9H_{13}N_2O_4$ $(M-H)^-$ потрібно 213,1.

Синтез сполуки I-185 показаний у Схемі 81:

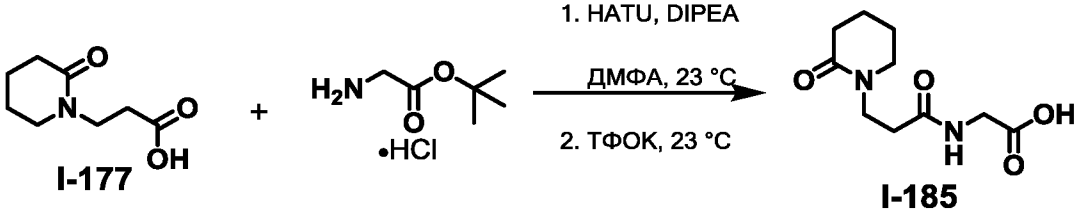


Схема 81

Використовуючи процедуру, подібну до процедури, що використовується для синтезу сполуки I-184, карбонова кислота I-177 (72,4 мг, 0,42 ммоль) забезпечувала одержання 104,1 мг (кількісн., 2 стадії) сполуки I-185 у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 229,2 $C_{10}H_{17}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 229,1.

Синтез сполуки I-187 показаний у Схемі 82:

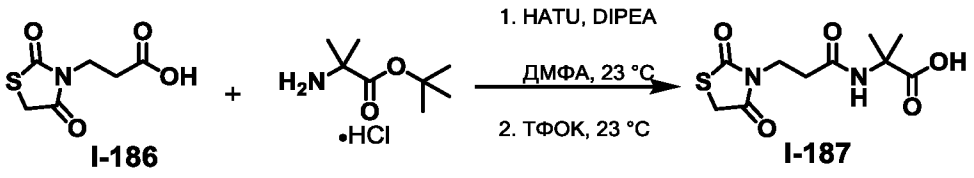


Схема 82

До розчину карбонової кислоти I-186 (96,4 мг, 0,51 ммоль) та αГаміноізомасляної кислоти трет-бутилового складного ефіру гідрохлориду (119,7 мг, 1,2 еквів.) у ДМФА (2 мл) додавали DIPEA (178 мкл, 2,0 еквів.), а потім HATU (290,6 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, потім концентрували. До залишку додавали ТФОК (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 74 мг (53 % вихід, 2 стадії) сполуки I-187 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 273,1, $C_{10}H_{13}N_2O_5S$ $(M-H)^-$ потрібно 273,1.

Синтез сполуки I-188 показаний у Схемі 83:

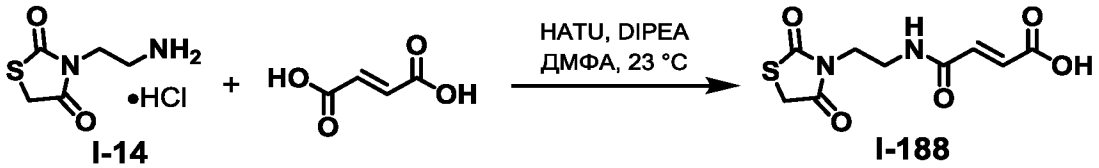


Схема 83

До розчину аміну гідрохлориду I-14 (46,8 мг, 0,24 ммоль) та фумарової кислоти (55,2 мг, 2,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл) додавали DIPEA (124 мкл, 3,0 еквів.), а потім HATU (135,7 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3,5 годин, потім розбавляли за допомогою H_2O (0,3 мл), та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 45 мг (73 % вихід) сполуки I-188 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 257,1, $C_9H_9N_2O_5S$ ($M-H^+$) потрібно 257,1.

Синтез сполуки I-191 показаний у Схемі 84:

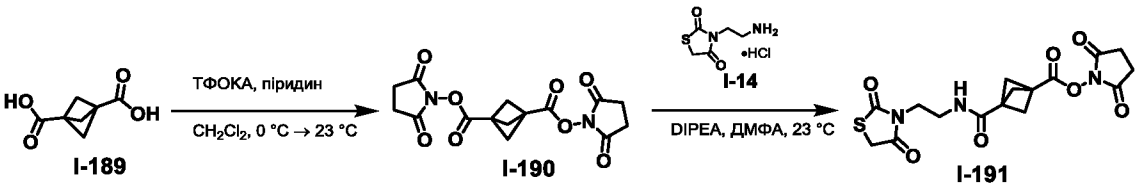


Схема 84

До розчину дикарбонової кислоти I-189 (101,5 мг, 0,65 ммоль) та HOSu (149,6 мг, 2,0 еквів.) у ДХМ (4 мл) додавали піридин (209 мкл, 4,0 еквів.). Цей розчин охолоджували до 0-5 °C та додавали ТФОКА (183 мкл, 2,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, перемішували впродовж 16 годин, та потім концентрували. Додавали EtOH (10 мл) та осаджені тверді речовини збирали шляхом фільтрування та сушили у вакуумі, що забезпечувало одержання 218 мг сирого складного діефіру I-190, який переносили у наступну стадію без додаткового очищення.

До розчину солі аміну I-14 (42,6 мг, 0,22 ммоль) та складного діефіру I-190 (151,7 мг, прибл. 2,0 еквів.) у ДМФА (1.3 мл) додавали DIPEA (76 мкл, 2,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 29 мг (34 % вихід) сполуки I-191 у вигляді безбарвного масла.

Синтез сполуки I-194 показаний у Схемі 85:

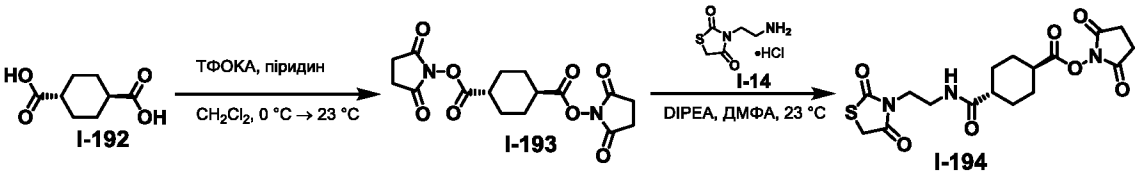


Схема 85

Складний діефір I-193 та активований складний ефір I-194 одержували як описано для сполуки I-191. Вихід: 13 мг (10 % вихід) сполуки I-194 у вигляді безбарвного масла.

Синтез сполуки I-197 показаний у Схемі 86:

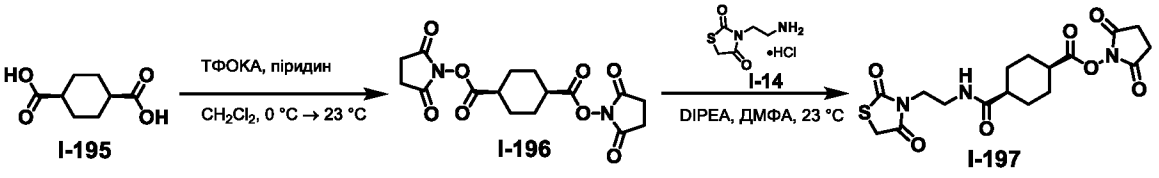


Схема 86

Складний діефір I-196 та активований складний ефір I-194 одержували як описано для сполуки I-191. Вихід: 33,8 мг (31 % вихід) сполуки I-197 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез сполуки I-200 показаний у Схемі 87:

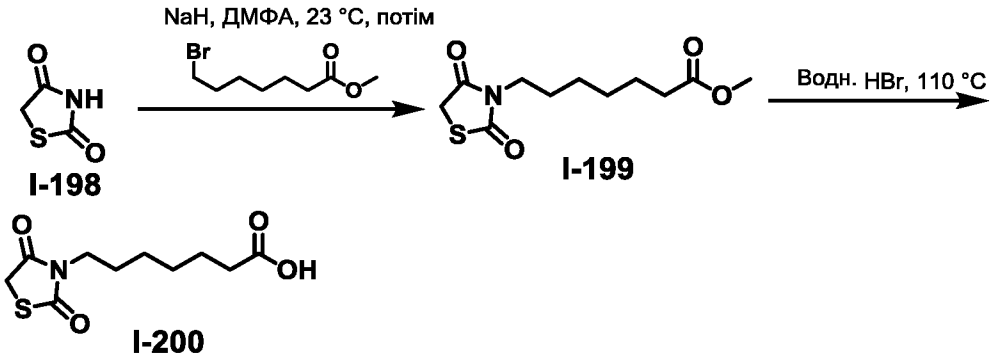


Схема 87

До розчину тіазоліндіону I-198 (1,0 г, 8,55 ммоль) у безводному ДМФА (10 мл) додавали NaH (376,7 мг, 9,41 ммоль, 1,1 еквів.), та реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Краплинами додавали метил-7-бромгептаноат (2,09 г, 1,1 еквів.), та цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання сполуки I-199 (900 мг, 41 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), УФ 254 нм

R_f (сполука I-198)=0,4

R_f (сполука I-199)=0,5

Розчин тіазоліндіону I-199 (900 мг, 3,47 ммоль) у 40 % водній HBr (10 мл) нагрівали при зрошенні при 110 °C впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали воду (10 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×40 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, концентрували та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання сполуки I-200 (360 мг, 42 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-199)=0,5

R_f (I-200)=0,1

^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО) δ 11,92 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,47 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,18 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,57-1,37 (m, 4H), 1,34-1,12 (m, 4H).

Синтез сполуки I-202 показаний у Схемі 88:

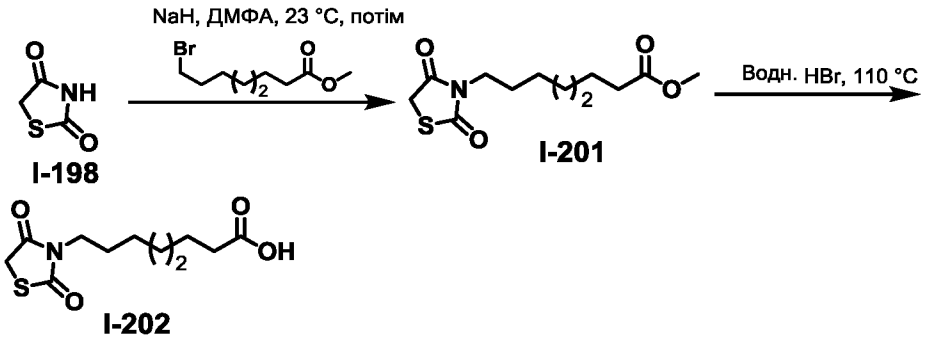


Схема 88

До розчину тіазоліндіону I-198 (246 мг, 2,1 ммоль) у безводному ДМФА (5 мл) додавали NaH (53 мг, 1,1 еквів.) та реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Метил-8-бромоктаноат (500 мг, 1,0 еквів.) додавали краплинами. Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, концентрували та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання проміжного складного ефіру I-201 (300 мг, 52 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-198)=0,4

R_f (сполука I-201)=0,5

Розчин складного ефіру I-201 (300 мг, 1,1 ммоль) у 40 % безводної HBr (5 мл) нагрівали при зрошенні при 110 °C впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали воду (20 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання сполуки I-202 (144 мг, 51 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-202)=0,5

R_f (I-202)=0,1

^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО) δ 11,96 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,46 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,18 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,52-1,43 (m, 4H), 1,39-1,13 (m, 6H).

Синтез сполуки I-204 показаний у Схемі 89:

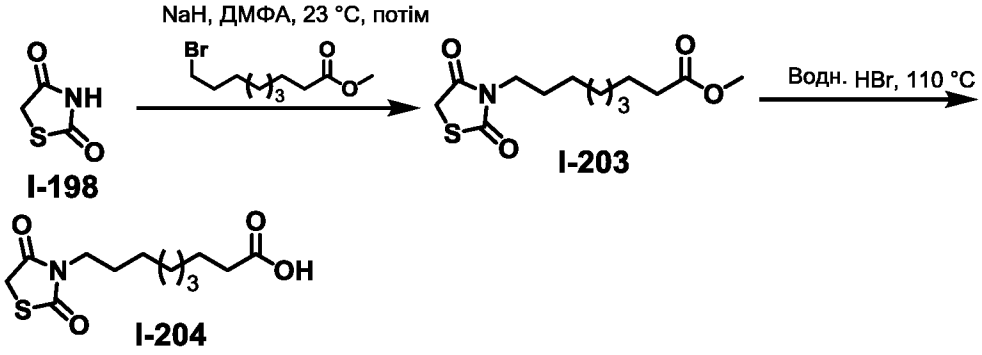


Схема 89

До розчину тіазолідиндіону I-198 (246 мг, 2,1 ммоль) у безводному ДМФА (5 мл) додавали NaH (53 мг, 1,1 еквів.) та цю суміш перемішували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Краплинами додавали метил-9-бромнонаноат (500 мг, 0,95 еквів.) та цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, концентрували, та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання складного ефіру I-203 (287 мг, 48 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-198)=0,4

R_f (складний ефір I-203)=0,5

Розчин складного ефіру I-203 (287 мг, 1,0 ммоль) у 40 % безводній HBr (5 мл) нагрівали при зрошенні при 110 °C впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали воду (10 мл), та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, концентрували та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання сполуки I-204 (122 мг, 45 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-203)=0,5

R_f (сполука I-204)=0,1

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,98 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,44 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,48 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,55-1,36 (m, 4H), 1,32-1,09 (m, 8H).

Синтез сполуки I-209 показаний у Схемі 90:

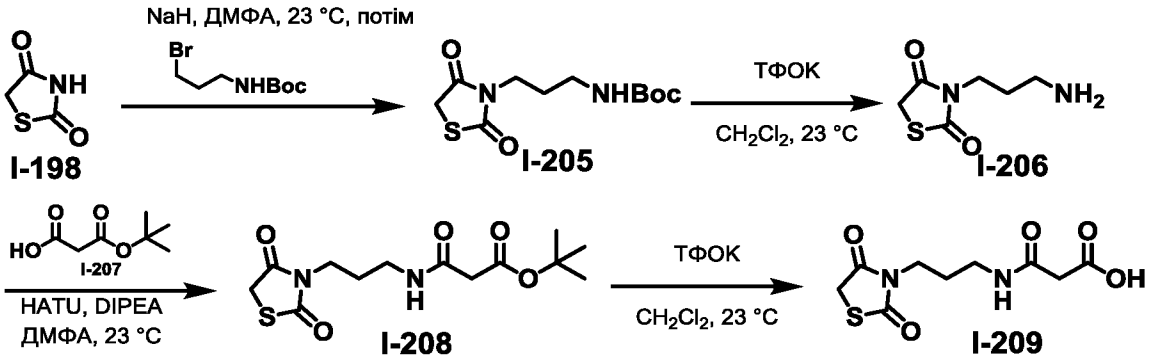


Схема 90

До розчину тіазолідиндіону I-198 (1,0 г, 8,55 ммоль) у безводному ДМФА (10 мл) додавали 60 % NaH (376 мг, 1,1 еквів.) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Додавали трет-бутил (3-бромпропіл)карбамат (2,24 г, 1,1 еквів.) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, концентрували, та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання карбамату I-205 (889 мг, 38 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-198)=0,5

R_f (карбамат I-205)=0,6

До розчину карбамату I-205 (500 мг, 1,82 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали ТФОК (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання аміну I-206 (315 мг, 99 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-205)=0,6

R_f (сполука амін I-206)=0,1

Розчин аміну I-206 (315 мг, 1,81 ммоль), карбонової кислоти I-207 (263 мг, 1,0 еквів.), HATU (688 мг, 1,1 еквів.), та DIPEA (851 мг, 4,0 еквів.) у безводному ДМФА (3 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (5 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання аміду I-208 (250 мг, 48 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (амін I-206)=0,1

R_f (амід I-208)=0,6

До розчину аміду I-208 (250 мг, 0,79 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали ТФОК (0,3 мл). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш концентрували, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ з одержанням кислоти I-209 (50 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (амід I-208)=0,6

R_f (I-209)=0,1

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,48 (br, s, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,49 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H).

Синтез сполуки I-213 показаний у Схемі 91:

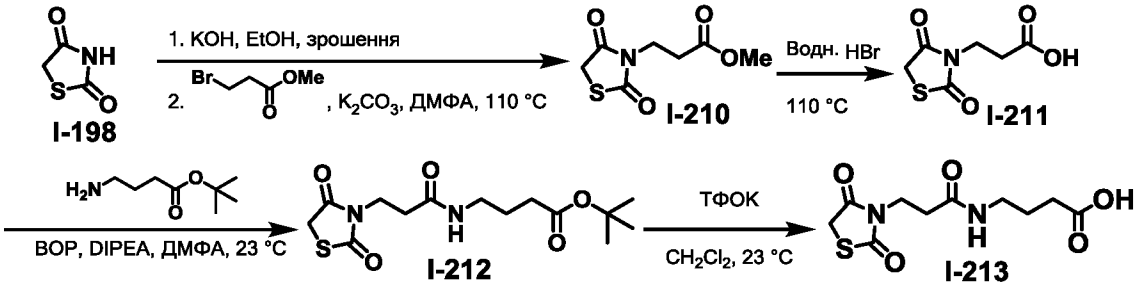


Схема 91

Розчин тіазолідиндіону I-198 (5,0 г, 42,7 ммоль) та KOH (2,63 г, 1,1 еквів.) у EtOH (50 мл) нагрівали при зрошенні впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням сирої солі калію (6,62 г) у вигляді білої твердої речовини. До розчину цієї солі (6,62 г, 42,7 ммоль) у ДМФА (70 мл) додавали K_2CO_3 (25 г, 170,8 ммоль, 4,0 еквів.) та метил-3-бромпропіонат (21,4 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ та гасили за допомогою H_2O (100 мл), потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×80 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску до одержання залишку, який очищували за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (Петролейний ефір/EtOAc=20:1-5:1), що забезпечувало одержання складного ефіру I-210 (2,8 г, 32 %) у вигляді світло-жовтого масла.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-198)=0,1

R_f (сполука I-210)=0,5

Розчин складного ефіру I-210 (3,16 г, 15,56 ммоль) у 45 % HBr (25 мл) нагрівали при зрошенні при 110 °C впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали воду (25 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-211(2,73 г, 93 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (складний ефір I-210)=0,5

R_f (карбонова кислота I-211)=0,1

Розчин карбонової кислоти I-211 (719 мг, 3,8 ммоль), гама-аміномасляної кислоти трет-бутилового складного ефіру (550 мг, 3,45 ммоль, 1,0 еквів.), BOP (2,52 г, 1,1 еквів.) та DIPEA (2,25 г, 4,0 еквів.) у безводному ДМФА (8 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (10 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, концентрували та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання аміду I-212 (600 мг, 52 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (карбонова кислота I-211)=0,1

R_f (амід I-212)=0,5

До розчину аміду I-212 (300 мг, 0,91 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали ТФОК (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш концентрували та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання сполуки I-213 (52 мг, 21 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (карбонова кислота I-211)=0,5

R_f (сполука I-213)=0,1

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,05 (s, 1H), 7,98 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,66 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,31 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,20 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,61-1,53 (m, 2H).

Синтез сполуки I-217 показаний у Схемі 92:

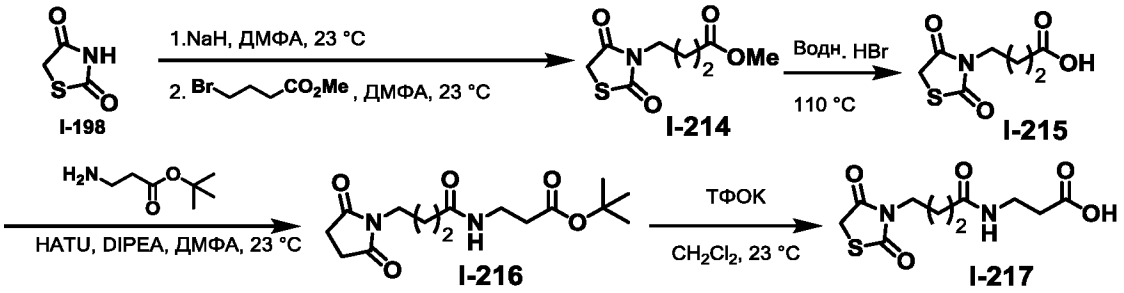


Схема 92

До розчину тіазолідиндіону I-198 (1,62 г, 13,8 ммоль) у безводному ДМФА (15 мл) додавали NaH (552 мг, 1,0 еквів.) та реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвил. при кімнатній температурі. Краплинами додавали метил-4-бромбутаноат (2,5 г, 1,0 еквів.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали H_2O (20 мл) та цю суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою 5 % HCl розчину, сушили над Na_2SO_4, та концентрували; отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=2:1), що забезпечувало одержання складного ефіру I-214 (1,8 г, 60 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-198)=0,2

R_f (складний ефір I-214)=0,5

Розчин складного ефіру I-214 (1,8 г, 8,29 ммоль) у 40 % HBr (15 мл) нагрівали при зрошенні при 110 °C впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали воду (15 мл), та цю реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, та концентрували; отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (EtOAc), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-215 (1,3 г, 77 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=2:1, УФ 254 нм

R_f (складний ефір I-214)=0,6

R_f (карбонова кислота I-215)=0,3

Розчин карбонової кислоти I-215 (200 мг, 1,0 ммоль), DIPEA (387 мг, 3,0 еквів.), β-аланін-трет-бутилового складного ефіру (143 мг, 1,0 еквів.) та HATU (564 мг, 1,5 еквів.) у безводному ДМФА (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали H_2O (10 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ (3×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, та концентрували; отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:2), що забезпечувало одержання аміду I-216 (150 мг, 46 %) у вигляді світло-жовтого масла.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (карбонова кислота I-215)=0,2

R_f (амід I-216)=0,7

До розчину аміду I-216 (150 мг, 0,455 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш концентрували, та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання сполуки I-217 (30 мг, 24 %) у вигляді безбарвного масла.

РХ-МС: 275 (M+1)

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,06 (s, 2H), 3,63 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,50 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,20 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H).

Синтез сполуки I-221 показаний у Схемі 93:

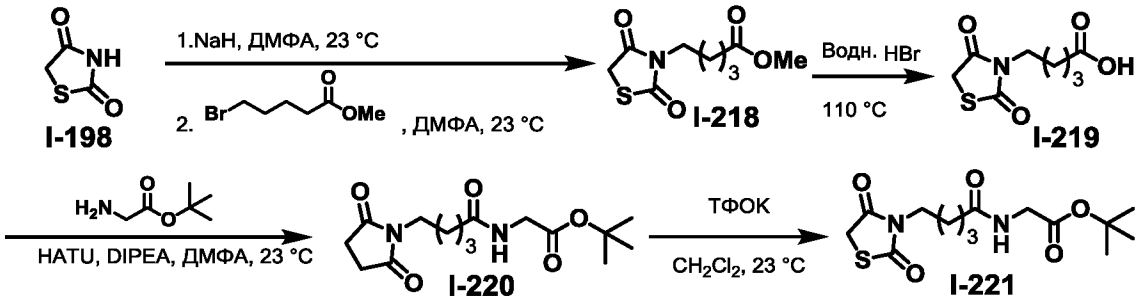


Схема 93

До розчину тіазоліндіону I-198 (2 г, 17,1 ммоль) у безводному ДМФА (25 мл) додавали NaH (820 мг, 1,2 еквів.), та реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі. Метил-5-брompентаноат (3,66 г, 1,1 еквів.) додавали краплинним способом до цієї реакційної суміші та цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали H_2O (40 мл), та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою 5 % HCl розчину, сушили над $MgSO_4$, та концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=2:1), що забезпечувало одержання складного ефіру I-218 (1,23 г, 31 %) у вигляді безбарвного масла.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=2:1, УФ 254 нм

R_f (сполука I-198)=0,2

R_f (складний ефір I-218)=0,5

Розчин складного ефіру I-218 (1,23 г, 5,32 ммоль) у 40 % HBr (12 мл) нагрівали при зрошенні при 110 °C впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали воду (12 мл), та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над $MgSO_4$, фільтрували, та концентрували; отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (EtOAc), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-219 (777 мг, 67 %) у вигляді білої твердої речовини.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=2:1, УФ 254 нм

R_f (складний ефір I-218)=0,6

R_f (карбонова кислота I-219)=0,3

Розчин карбонової кислоти I-219 (200 мг, 0,922 ммоль), DIPEA (142 мг, 1,2 еквів.), гліцин-трет-бутилового складного ефіру (145 мг, 1,2 еквів.) та HATU (420 мг, 1.2 еквів.) у безводному ДМФА (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Додавали H_2O (10 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ (3×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, та концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір/EtOAc=1:2) з одержанням аміду I-220 (200 мг, 66 %) у вигляді жовтого масла.

ТШХ: Петролейний ефір/EtOAc=1:1, УФ 254 нм

R_f (карбонова кислота I-219)=0,2

R_f (амід I-220)=0,7

До розчину аміду I-220 (200 мг, 0,606 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш концентрували, та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки I-221 (77 мг, 46 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХ-МС: 275 (M+1)

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,07 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,63 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,29 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,63-1,30 (m, 4H).

Синтез сполуки I-225 включав 4 стадії як показано у наступній Схемі 94.

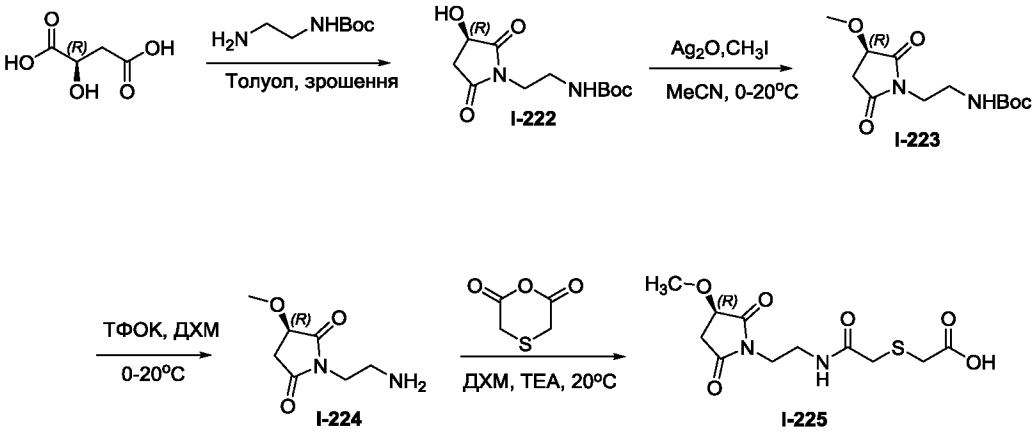


Схема 94

Хімічну структуру цільової сполуки підтвердили за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: трет-бутил (R)-(2-(3-гідрокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)-етил)-карбамат (I-222)

Суміш (R)-2-гідроксибурштинової кислоти (cas: 636-61-3, 2 г, 14,92 ммоль), трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (cas: 57260-73-8, 2 г, 1,0 еквів.) у толуолі (25 мл) нагрівали при зрошенні при 130 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували з одержанням сирого продукту. Цей сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-222, у вигляді блідо-жовтого масла (0,624 г, 17 % вихід).MS (ESI, поз. іон) m/z: 281 (M+Na).

Стадія 2: трет-бутил (R)-(2-(3-метокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)-карбамат (I-223)

До розчину трет-бутил (R)-(2-(3-гідрокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)-етил)карбамату (0,624 г, 2,42 ммоль) у безводному MeCN (10 мл) при 0-5 °C додавали Ag_2O (1,12 г, 2,0 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш потім перемішували впродовж 5 хвилин та до цієї реакційної суміші додавали MeI (0,309 г, 0,9 еквів.). Цю реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж ще 10 годин, потім фільтрували. Цей фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту, який очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір: EtOAc=1:2), що забезпечувало одержання сполуки I-223 у вигляді блідого масла (0,2 г, 30 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 295 (M+Na).

Стадія 3: (R)-1-(2-аміноетил)-3-метоксипіролідин-2,5-діон (I-224)

Розчин трет-бутил (R)-(2-(3-метокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)-карбамату (200 мг, 0,735 ммоль) у суміші ТФОК/ДХМ (1:3 об./об., 8 мл) перемішували при 25 °C впродовж 1 години. Коли РХ-МС аналіз показав, що реакція закінчилася, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирої ТФОК солі аміну I-224 (390 мг) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 173 (M+1)

Стадія 4: (R)-2-((2-((2-(3-метокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-225)

До розчину (R)-1-(2-аміноетил)-3-метоксипіролідин-2,5-діону (390 мг, 1,37 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (217 мг, 1,2 еквів.) у 5 мл ДХМ додавали ТЕА (166 мг, 1,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 %ТФОК)), що забезпечувало одержання сполуки I-225 (130 мг, 19 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 305 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 5H), 3,33 (s, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,55 (m, 1H).

Синтез сполуки I-229 включав 4 стадії як показано у наступній Схемі 95.

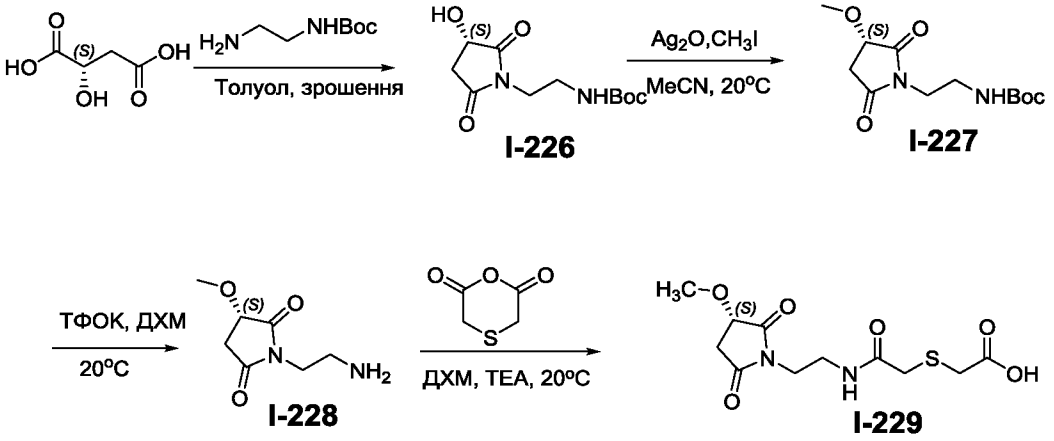


Схема 95

(S)-2-((2-((2-(3-метокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-229)

Шлях синтезу для одержання сполуки I-229 був подібним з одержанням сполуки I-225 та починався з (S)-2-гідроксибурштинової кислоти (cas: 97-67-6). Сполуку I-229 (бліде масло, 120 мг, 15 % вихід) виділяли шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 %ТФОК)). MS (ESI, поз. іон) m/z: 305 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56 – 3,50 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 1H).

E-149 (з (R*)-I-234) та E-150 (з (S*)-I-234):

Синтези обох енантіомерів сполуки I-234 включали по 5 стадій як показано у Схемі 96:

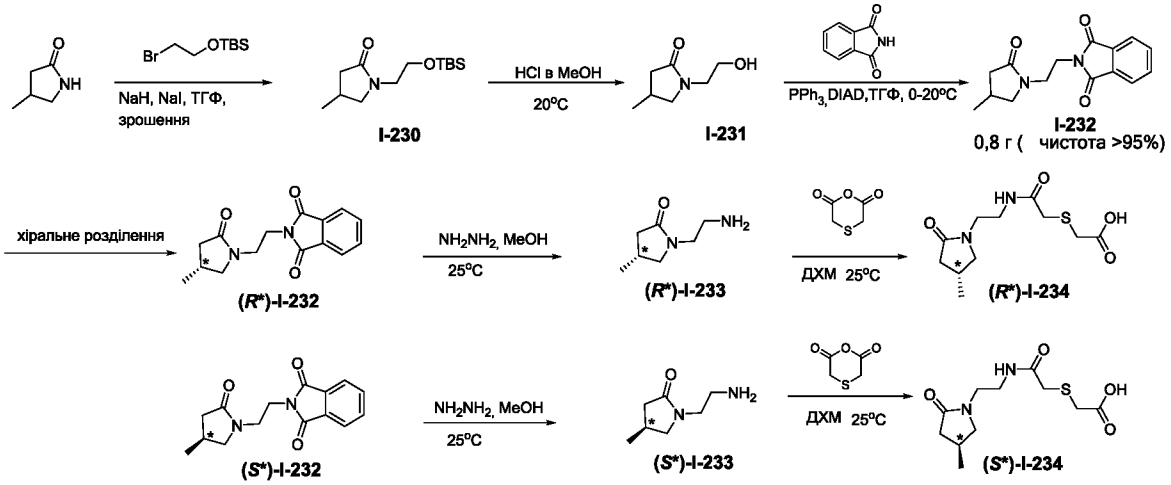


Схема 96

Стадія 1: 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-4-метилпіролідин-2-он (I-230)

(2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (cas: 86864-60-0, 3,18 г, 15 ммоль) у 20 мл ТГФ додавали краплинним способом до охолодженої льодом суспензії 4-метилпіролідин-2-ону (cas: 2996-58-9, 1 г, 1,0 еквів.), NaI (1,5 г, 1,0 еквів.) та NaH (2,4 г, 6,0 еквів.) у ТГФ (50 мл) з перемішуванням у атмосфері N_2. Через 2 години, льодяну баню відставляли та реакційну суміш нагрівали при зрошенні зі зворотним холодильником впродовж ночі. Цю реакцію гасили за допомогою H_2O (50 мл). Після видалення розчиннику при зниженому тиску, залишок розподіляли між EtOAc та H_2O. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над $MgSO_4$, концентрували та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 360 мг (14 %) сполуки I-230 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 258 (M+1).

Стадія 2: 1-(2-гідроксиетил)-4-метилпіролідин-2-он (I-231)

До 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-метилпіролідин-2-ону I-230 (550 мг, 2,14 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали 10 мл HCl (4 M у MeOH). Через 10 хвилин, MeOH видаляли при зниженому тиску, що забезпечувало одержання 300 мг сирого спирту I-231 у вигляді світло-жовтого масла, яке переносили у наступну стадію без очищення.

Стадія 3: 2-(2-(4-метил-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-232)

До перемішуваного розчину 1-(2-гідроксиетил)-4-метилпіролідин-2-ону I-231 (96 мг, 0,66 ммоль), фталіміду (cas: 85-41-6, 105 мг, 1,0 еквів.) та трифенілфосфіну (260 мг, 1,0 еквів.) у безводному ТГФ (10 мл) додавали розчин DIAD (400 мг, 3,0 еквів.) у безводному ТГФ (2 мл) краплинами при 0 °C. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 8 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою РХ-МС. Після закінчення реакції, реакційну суміш фільтрували. Цей фільтрат концентрували, та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії (10-80 % EtOAc у гексанах) з одержанням 145 мг сполуки I-232 (60 % чистота) у вигляді світлого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 273,1 (M+1).

Рацемічну суміш I-232 піддавали хроматографічному розділенню, використовуючи хіральну колонку, що забезпечувало одержання двох енантіомерів (CHIRALPAK AD колонка, (Гексан/EtOH=50 / 50 (об./об.)), але їх абсолютна конфігурація не була встановлена.

Стадія 4: 1-(2-аміноетил)-4-метилпіролідин-2-он (I-233)

До перемішуваного розчину кожного енантіомеру 2-(2-(4-метил-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону, I-232 (145 мг, 0,53 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали гідразину моногідрат (40 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин та потім фільтрували. Цей фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у ДХМ, та осад знову відфільтровували. Після концентрування фільтрату, 72 мг (78 %) сирого аміну I-233 використовували у наступній стадії без очищення. MS (ESI, поз. іон) m/z: 143,1 (M+1).

Стадія 5: 2-((2-((2-(4-метил-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-234)

До перемішуваного розчину кожного енантіомеру 1-(2-аміноетил)-4-метилпіролідин-2-ону I-233 (144 мг, 1,06 ммоль) у ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі додавали тіодигліколевий ангідрид (cas: 3261-87-8, 210 мг, 1,6 ммоль), та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ з одержанням 150 мг (55 %) сполуки I-234 у вигляді світлого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 275,1 (M+1).

(R*)-I-234: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (s, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,58 – 3,39 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,10 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,49 (td, 1H), 2,13 (dd, 1H), 1,14 (s, 3H).

(S*)-I-234: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,58 – 3,39 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,10 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,49 (td, 1H), 2,13 (dd, 1H), 1,12 (s, 3H).

Синтез сполуки I-240 включав 6 стадій як показано у наступній Схемі 97.

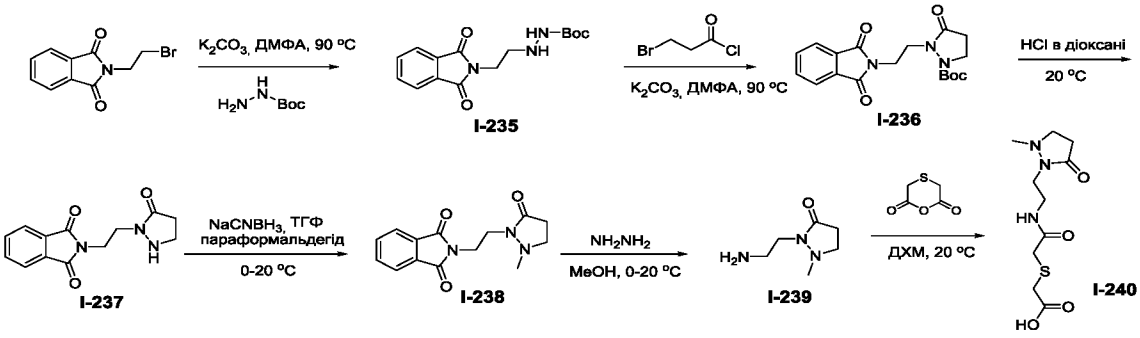


Схема 97

Стадія 1: трет-бутил 2-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)гідразин-1-карбоксилат (I-235)

До розчину 2-(2-брометил)ізоіндолін-1,3-діону (cas: 574-98-1, 20 г, 79 ммоль) та трет-бутил гідразинкарбоксилату (cas: 870-46-2, 16 г, 1,5 еквів.) у ДМФА (100 мл) додавали K_2CO_3 (28 г, 2 еквів.). Цей розчин нагрівали до 90 °C та перемішували впродовж 12 годин. Після закінчення реакції, цю реакцію гасили водою (100 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×100 мл). Після висушування за допомогою Na_2SO_4, об'єднані органічні екстракти концентрували, та сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 5 г сполуки I-235 у вигляді блідого масла (21 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 328,2 (M+23).

Стадія 2: трет-бутил 2-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-3-оксопіразолідин-1-карбоксилат (I-236)

Розчин трет-бутил 2-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)гідразин-1-карбоксилату (5 г, 16.4 ммоль), 3-бромпропаноїл хлориду (3,6 г, 1,5 еквів.) та K_2CO_3 (37 г, 2 еквів.) у ДМФА (80 мл)

нагрівали до 90 °С впродовж 16 годин. Після закінчення реакції, цю реакцію гасили водою (80 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×80 мл). Після висушування за допомогою Na_2SO_4, об'єднані органічні екстракти концентрували, та сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 3,2 г (54 % вихід) сполуки I-236 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 382,2 (M+23).

Стадія 3: 2-(2-(5-оксопіразолідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-237)

Розчин трет-бутил 2-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-3-оксопіразолідин-1-карбоксилату (3,2 г, 8,9 ммоль) у HCl (4М у діоксані, 15 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 години. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували, що забезпечувало одержання сирого піразолону I-237 (3,5 г) у вигляді білої твердої речовини, що використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 260,2 (M+1).

Стадія 4: 2-(2-(2-метил-5-оксопіразолідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-238)

До розчину 2-(2-(5-оксопіразолідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону (3,5 г, прибл. 8,9 ммоль) та параформальдегіду (2,7 г, 10 еквів.) у ТГФ додавали 2 краплі AcOH. Через 1 годину, $NaCNBH_3$ (cas: 25895-60-7, 2,8 г, 5 еквів.) додавали до реакційної суміші при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин, потім гасили водою (30 мл), та екстрагували сумішшю ДХМ: MeOH (10:1) (3×40 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, та концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-238 (0,6 г, 24 % вихід за 2 стадії) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 274,2 (M+1).

Стадія 5: 2-(2-аміноетил)-1-метилпіразолідин-3-он (I-239)

До розчину 2-(2-(2-метил-5-оксопіразолідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону (600 мг, 2,2 ммоль) у MeOH (50 мл) при 0-5 °С додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 1,5 мл, 2,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, перемішували впродовж 12 годин, та потім фільтрували. Цей фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання сирого аміну I-239 (0,4 г) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 144,2 (M+23).

Стадія 6: 2-((2-((2-(2-метил-5-оксопіразолідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-240)

Розчин 2-(2-аміноетил)-1-метилпіразолідин-3-ону (400 мг, 2,8 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (990 мг, 2,5 еквів.) у 10 мл ДХМ перемішували впродовж 0,5 годин та потім концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання сирого продукту. Половину цього сирого продукту очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), градієнт: 5-15 % MeCN), що забезпечувало одержання 56 мг (15 % вихід) сполуки I-240 у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 276,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 3,75-3,70 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 3H), 2,55-2,42 (m, 1H).

Синтез сполуки I-243 включав 5 стадій як показано у наступній Схемі 98.

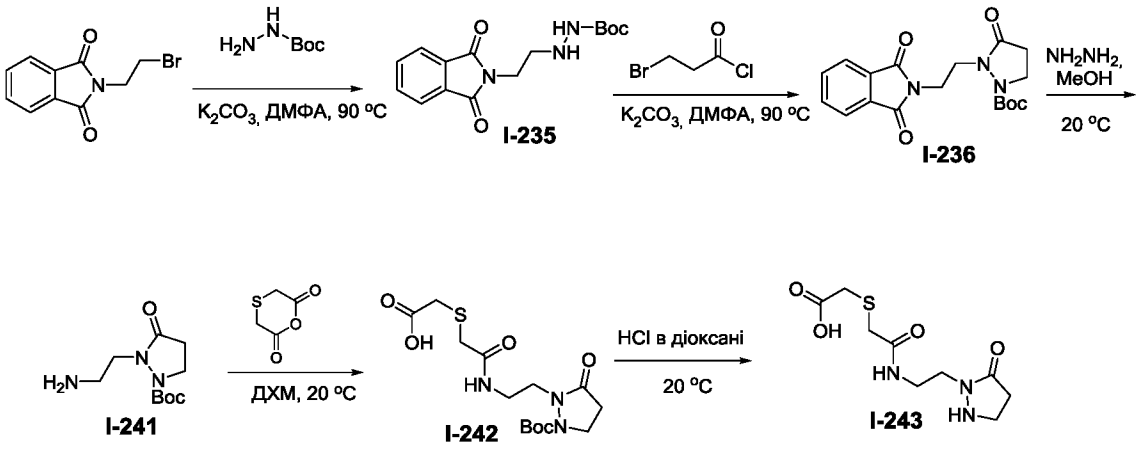


Схема 98

Стадія 3: трет-бутил 2-(2-аміноетил)-3-оксопіразолідин-1-карбоксилат (I-241)

До розчину трет-бутил 2-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-3-оксопіразолідин-1-карбоксилату, I-236 (2 г, 5,5 ммоль) у MeOH (50 мл) при 0-5 °С додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 1 мл, 2,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, перемішували впродовж 12 годин, та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, що

забезпечувало одержання сирого аміну I-241 (0,7 г) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 252,2 (M+23).

Стадія 4: 2-((2-((2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-оксопіразолідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-242)

Розчин трет-бутил 2-(2-аміноетил)-3-оксопіразолідин-1-карбоксилату I-241 (700 мг, 3 ммоль), тіодигліколевого ангідриду (990 мг, 2,5 еквів.) та TEA (0,8 мл, 2 еквів.) у 10 мл ДХМ перемішували впродовж 0,5 години. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання сирого продукту у вигляді блідого масла. Половину цього сирого продукту очищували шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання 270 мг (49 % вихід) сполуки I-242 у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 384,2 (M+23).

Стадія 5: 2-((2-оксо-2-((2-(5-оксопіразолідин-1-іл)етил)аміно)етил)-тіо)оцтова кислота (I-243)

Розчин 2-((2-((2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-оксопіразолідин-1-іл)етил)-аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтової кислоти I-242 (270 мг, 0,74 ммоль) у HCl (4 М у діоксані) (10 мл) перемішували при 20 °C впродовж 0,5 години. Реакційну суміш потім концентрували та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), градієнт: 10-20 % MeCN), що забезпечувало одержання 160 мг (81 % вихід) сполуки I-243 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 262,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,19 (s, 1H), 3,39 (dd, 2H), 3,34 (d, 4H), 3,25 (dd, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,44 (t, 3H).

Синтез сполуки I-248 включав 5 стадій як показано у наступній Схемі 99.

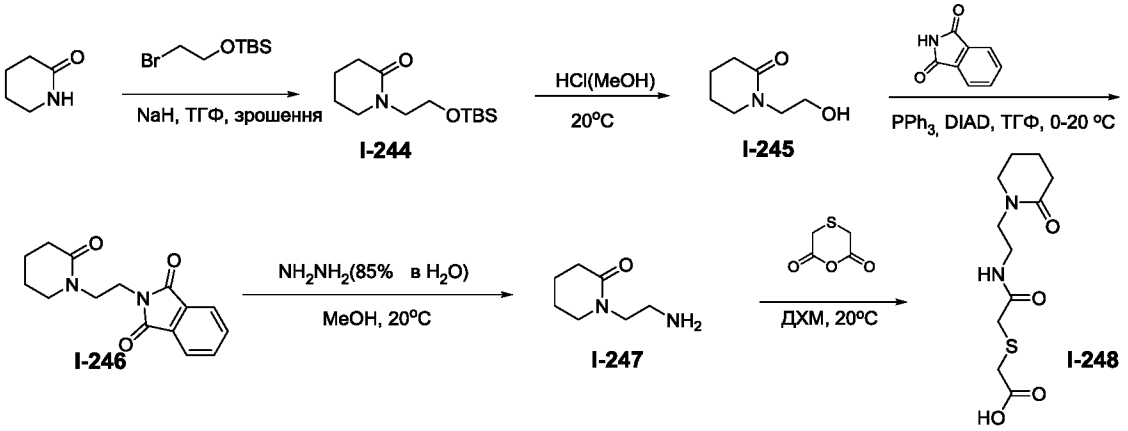


Схема 99

Стадія 1: 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)піперидин-2-он (I-244)

До розчину піперидин-2-ону (cas: 675-20-7, 6 г, 60 ммоль) у ТГФ (200 мл) при 0-5 °C додавали NaH (4,8 г, 2 еквів., 60 % дисперсія у мінеральному маслі) частинами у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години. Потім додавали (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (cas: 86864-60-0, 4,9 г, 1,2 еквів.) та реакційну суміш нагрівали при зрошенні зі зворотним холодильником впродовж 6 годин. Реакцію потім гасили водою (50 мл), та екстрагували за допомогою EtOAc (3×80 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4, та концентрували при зниженому тиску з отриманням залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-244 у вигляді блідого масла (2 г, 13 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 258 (M+1).

Стадія 2: 1-(2-гідроксиетил)піперидин-2-он (I-245)

До розчину 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)піперидин-2-ону I-244 (2 г, 7,8 ммоль) у MeOH (15 мл) при 0-5 °C додавали HCl у MeOH (30 % об./об., 10 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години, потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого спирту I-245 у вигляді блідого масла (1,2 г), яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 144 (M+1).

Стадія 3: 2-(2-(2-оксопіперидин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-246)

До розчину 1-(2-гідроксиетил)піперидин-2-ону I-245 (1,2 г, 8,4 ммоль) у ТГФ (15 мл) при 0-5 °C додавали фталімід (1,85 г, 1,5 еквів.) та PPh_3 (3,9 г, 1,8 еквів.) та реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години у атмосфері N_2. Додавали DIAD (3,4 г, 2,0 еквів.) та реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання блідого масла, яке очищували шляхом силікагелевої хроматографії,

що забезпечувало одержання сполуки I-246 (чистота: 60 %, 0,7 г, 35 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 273 (M+1).

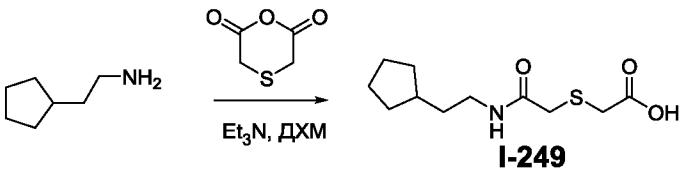
Стадія 4: 1-(2-аміноетил)піперидин-2-он (I-247)

До розчину 2-(2-(2-оксопіперидин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-246 (0,7 г, 2,6 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 0,2 мл, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин, потім фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого аміну I-247 (0,4 г) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MC (ESI, поз. іон) m/z: 143 (M+1).

Стадія 5: 2-((2-оксо-2-((2-(2-оксопіперидин-1-іл)етил)аміно)етил)-тіо)-оцтова кислота (I-248)

Розчин 1-(2-аміноетил)піперидин-2-ону I-247 (400 мг, 2,8 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (924 мг, 2,5 еквів.) у 20 мл ДХМ перемішували впродовж 0,5 години, та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту у вигляді блідого масла. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 % мурашиної кислоти), Градієнт: 5-15 % MeCN), що забезпечувало одержання 200 мг сполуки I-248 (26 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 275,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,57 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,83 – 3,07 (m, 10H), 2,44 (s, 2H), 1,82 (s, 4H).

Синтез сполуки I-249 включав 1 стадію як показано у наступній Схемі 100.



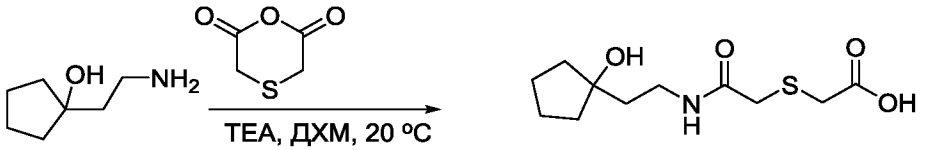
I-249

Схема 100

Стадія 1: 2-((2-((2-циклопентилетил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-249)

Розчин 2-циклопентилетан-1-аміну (cas: 5763-55-3, 200 мг, 1,8 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (594 мг, 2,5 еквів.) у 5 мл ДХМ перемішували впродовж 0,5 години, та потім концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання блідого масла, яке очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 % ТФОК), Градієнт: 30-40 % MeCN), що забезпечувало одержання 250 мг (56 % вихід) сполуки I-249 у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 246,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,64 (s, 1H), 3,47 – 3,22 (m, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,68 – 1,47 (m, 6H), 1,11 (d, 2H).

Синтез сполуки I-250 включав 1 стадію як показано у наступній Схемі 101.



I-250

Схема 101

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1. 2-((2-((2-(1-гідроксициклопентил)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)-оцтова кислота (I-250)

До розчину 1-(2-аміноетил)циклопентан-1-олу (cas: 859629-83-7, 0,1 г, 0,774 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (0,102 г, 1,0 еквів.) у ДХМ (5 мл) додавали ТЕА (93 мг, 1,2 еквів.) та реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі, потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту. Цей сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 %ТФОК)), що забезпечувало одержання сполуки I-250 (50 мг, 24 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 262,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,63 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 4H), 1,75 – 1,35 (m, 10H).

Синтез сполуки I-257 включав 7 стадій як показано у наступній Схемі 102.

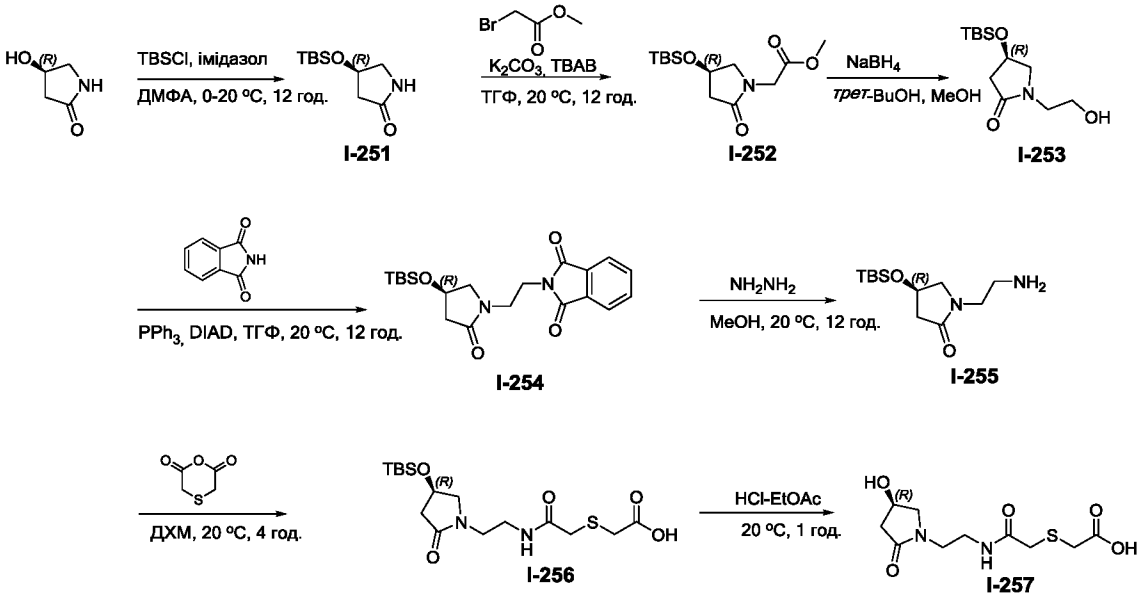


Схема 102

Стадія 1: (R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідин-2-он (I-251)

До розчину (R)-4-гідроксипіролідин-2-ону (cas: 22677-21-0, 2,02 г, 20 ммоль) у ДМФА (10 мл) при 0-5 °С додавали трет-бутилхлордиметилсилан (3,62 г, 24 ммоль, 1,2 еквів.) та імідазол (3,40 г, 50 ммоль, 2,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Потім додавали воду (50 мл), та реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин. Білу тверду речовину, що випала у осад, фільтрували та промивали водою (10 мл) та сушили у високому вакуумі, що забезпечувало одержання сполуки I-251 (4,05 г, 95 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 216,1 (M+1).

Стадія 2: метил (R)-2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)ацетат (I-252)

До розчину (R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідин-2-ону, I-251 (3,8 г, 17,37 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали метил 2-бромацетат (cas: 96-32-2, 4,03 г, 1,5 еквів.), карбонат калію (0,84 г, 2,5 еквів.) та TBAB (4,94 г, 0,2 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 годин. Реакцію потім гасили водою (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4), та концентрували при зниженому тиску до отримання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-252 (0,71 г, 27 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 288,1 (M+1).

Стадія 3: (R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(2-гідроксиетил)-піролідин-2-он (I-253)

До розчину метил (R)-2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-252 (0,71 г, 2,47 ммоль) у t-BuOH (10 мл) додавали боргідрид натрію (0,38 г, 4,0 еквів.) у MeOH (0,5 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при 80 °С, потім концентрували при зниженому тиску до отримання залишку. Цей залишок розбавляли водою (2 мл), та екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4), та концентрували при зниженому тиску до отримання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-253 у вигляді блідого масла (0,43 г, 69 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 260,2 (M+1).

Стадія 4: (R)-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-254)

До розчину (R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(2-гідроксиетил)-піролідин-2-ону I-253 (0,43 г, 1,66 ммоль) у ТГФ (5 мл) при 0-5 °С додавали фталімід (0,27 г, 1,1 еквів.) та PPh_3 (0,76 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 годин у атмосфері N_2, та DIAD (1,01 г, 3,0 еквів.) додавали до цього розчину. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Отриману суміш гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) та концентрували при зниженому тиску до отримання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-254 у вигляді блідого масла (0,48 г, 75 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z:

389,2 (M+1).

Стадія 5: (R)-1-(2-аміноетил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-піролідин-2-он (I-255)

До розчину (R)-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону, I-254 (0,48 г, 1,24 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 0,06 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин та потім фільтрували. Цей фільтрат концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого аміну, I-255 (0,3 г) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 259,2 (M+1).

Стадія 6: (R)-2-((2-((2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-256)

До розчину (R)-1-(2-аміноетил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-піролідин-2-ону I-255 (0,302 мг, 1,17 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (0,20 мг, 1,52 ммоль, 1,3 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при 20 °C та потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту (0,5 г) у вигляді блідого масла. Сирий продукт I-256 використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 391,2 (M+1).

Стадія 6: (R)-2-((2-((2-(4-гідрокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-257)

До розчину (R)-2-((2-((2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтової кислоти (0,50 г, 1,28 ммоль) у ДХМ (5 мл) при 0-5 °C додавали HCl у EtOAc (2M, 1,5 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту у вигляді блідого масла. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), градієнт: 2-8 % MeCN) з одержанням 33,3 мг (9 % вихід) сполуки I-257 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 277,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,46 (s, 1H), 4,49–4,45 (m, 1H), 4,01 (ddd, 1H), 3,80 (ddd, 1H), 3,70 (dt, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,35 – 3,28 (m, 1H), 3,20 (q, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 2,57 (s, 1H).

Синтез сполуки I-264 включав 7 стадій як показано у наступній Схемі 103.

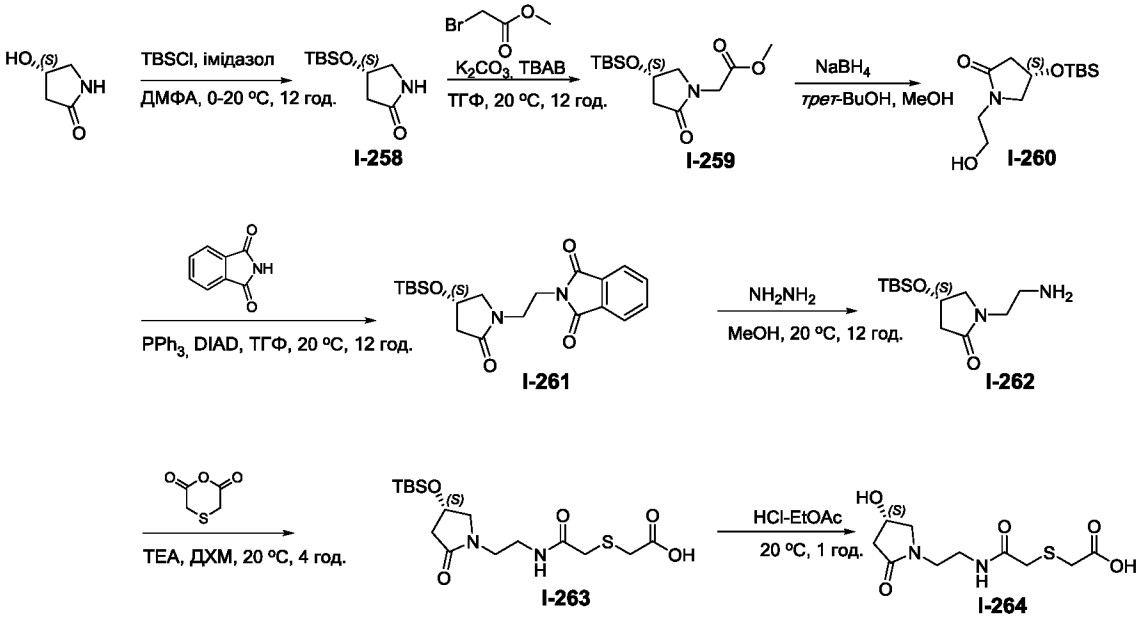


Схема 103

Стадія 1: (S)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідин-2-он (I-258)

До розчину (S)-4-гідроксипіролідин-2-ону (cas: 68108-18-9, 5,0 г, 49,5 ммоль) у ДМФА (20 мл) при 0-5 °C додавали трет-бутилхлордиметилсилан (8,9 г, 1,2 еквів.) та імідазол (8,4 г, 2,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Потім додавали воду (50 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин. Білий осад, який утворився, фільтрували та промивали водою (15 мл) та потім сушили у високому вакуумі, що забезпечувало одержання сполуки I-258 (9,8 г, 92 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 216,1 (M+1).

Стадія 2: метил (S)-2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)ацетат (I-259)

До розчину (S)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідин-2-ону I-258 (4,9 г, 22,79 ммоль) у ТГФ (40 мл) додавали метил 2-бромацетат (5,2 г, 1,5 еквів.), карбонат калію (7,9 г, 2,5 еквів.) та TBAB (1,47 г, 0,2 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин при 20 °C, гасили водою (10 мл), та екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4), та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-259 у вигляді блідого масла (1,1 г, 29 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 288,1 (M+1).

Стадія 3: (S)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(2-гідроксиетил)-піролідин-2-он (I-260)

До розчину метил (S)-2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-259 (1,1 г, 3,8 ммоль) у t-BuOH (15 мл) додавали боргідрид натрію (0,58 г, 4,0 еквів.) у MeOH (1 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при 80 °C та потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку. Залишок розбавляли водою (2 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-260 у вигляді блідого масла (0,82 г, 83 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 260,2 (M+1).

Стадія 4: (S)-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-261)

До розчину (S)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(2-гідроксиетил)-піролідин-2-ону I-260 (0,82 г, 3,17 ммоль) у ТГФ (10 мл) при 0-5 °C додавали фталімід (0,51 г, 1,1 еквів.) та PPh_3 (1,45 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години у атмосфері N_2 та до цього розчину додавали DIAD (1,92 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Цю реакцію гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою ДХМ (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-261 у вигляді блідого масла (1,15 г, 94 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 389,2 (M+1).

Стадія 5: (S)-1-(2-аміноетил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-піролідин-2-он (I-262)

До розчину (S)-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-261 (1,05 г, 1,24 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 0,12 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, перемішували впродовж 12 годин, та потім фільтрували. Цей фільтрат концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого аміну I-262 (0,71 г) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 259,2 (M+1).

Стадія 6: (S)-2-((2-((2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-263)

До розчину (S)-1-(2-аміноетил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-піролідин-2-ону (0,61 мг, 2,36 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (0,41 мг, 1,3 еквів.) та TEA (0,05 г, 0,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при 20 °C та потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, I-263 (0,89 г) у вигляді блідого масла. Сирий продукт використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 391,2 (M+1).

Стадія 6: (S)-2-((2-((2-(4-гідрокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-264)

До розчину (S)-2-((2-((2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтової кислоти, I-263 (0,89 г, прибл. 2,97 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0-5 °C додавали HCl у EtOAc (2M, 2.5 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години та потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту у вигляді блідого масла. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК), Градієнт: 2-8 % MeCN) з одержанням 90 мг (11 % вихід) сполуки I-264 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 277,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,40 (s, 1H), 4,44 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,69 (dt, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 3,19 (q, 2H), 3,06 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,75 (ddd, 1H), 2,52 (d, 1H).

Синтез сполуки I-271 включав 7 стадій як показано у наступній Схемі 104.

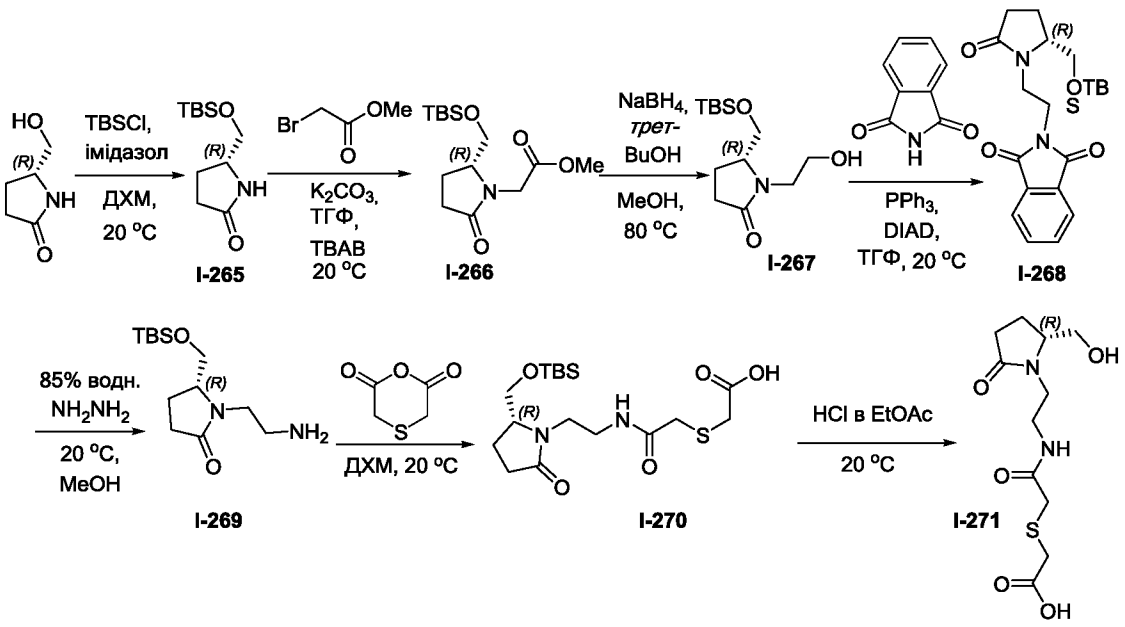


Схема 104

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

(R)-2-((2-((2-(2-(гідроксиметил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-271):

Стадія 1. (R)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)піролідин-2-он (I-265)

До розчину (R)-5-(гідроксиметил)піролідин-2-ону (cas: 66673-40-3, 2 г, 17,4 ммоль) у ДХМ (15 мл) додавали імідазол (2,36 г, 2,0 еквів.) та TBSCl (3,14 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 7 годин та потім гасили водою (20 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що приводило до отримання силілового ефіру I-265 (2,9 г, 73 % вихід) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 230 (M+1).

Стадія 2. метил (R)-2-(2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-оксопіролідин-1-іл)ацетат (I-266)

До розчину (R)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)піролідин-2-ону I-265 (0,4 г, 1,75 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали метил 2-бромацетат (0,4 г, 1,5 еквів.), K_2CO_3 (0,605 г, 2,5 еквів.) та TBAB (0,112 г, 2,0 еквів.). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 годин та потім гасили водою (20 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували при зниженому тиску до отримання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання складного ефіру I-266 (100 мг, 19 %) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 302 (M+1).

Стадія 3. (R)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-(2-гідрокси-етил)піролідин-2-он (I-267)

До розчину метил (R)-2-(2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-266 (0,2 г, 0,66 ммоль) у t-BuOH (5 мл) та MeOH (0,2 мл) додавали $NaBH_4$ (0,1 г, 4,0 еквів.) однією порцією. Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 2 годин та потім охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (20 мл). Водну фазу потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували при зниженому тиску до отримання залишку (220 мг), який використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 274 (M+1).

Стадія 4. (R)-2-(2-(2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-268)

До розчину (R)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-(2-гідроксиетил)-піролідин-2-ону, I-267 (0,22 г, 0,81 ммоль), фталіміду (0,13 г, 1,1 еквів.) та PPh_3 (0,318 г, 1,5 еквів.) у безводному ТГФ (5 мл) при 0-5 °C додавали DIAD (0,49 г, 3,0 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш

залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 7 годин та потім концентрували при зниженому тиску до отримання залишку, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання іміду I-268 (145 мг, 28 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 403 (M+1).

Стадія 5. (R)-1-(2-аміноетил)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-метил)піролідин-2-он (I-269)

До розчину (R)-2-(2-(2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-268 (0,345 г, 0,858 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали гідразину гідрат (85 % у H_2O, 0,05 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин при кімнатній температурі та потім фільтрували. Цей фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, I-269 (307 мг), який використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 273 (M+1).

Стадія 6. (R)-2-((2-((2-(2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-270)

До розчину (R)-1-(2-аміноетил)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-метил)піролідин-2-ону I-269 (0,307 г, прибл. 1,13 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (178 мг, 1,2 еквів.) та ТЕА (22,8 мг, 0,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирої кислоти I-270 у вигляді блідого масла (0,5 г). Сирий продукт використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 405 (M+1).

Стадія 7. (R)-2-((2-((2-(2-(гідроксиметил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)-аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-271)

До розчину (R)-2-((2-((2-(2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтової кислоти I-270 (0,5 г, прибл. 1,23 ммоль) додавали HCl у EtOAc (2M, 5 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та потім концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 % ТФОК)), що забезпечувало одержання сполуки I-271 (0,1 г, 28 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 291 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,64 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,66 (m, 4,0 Гц, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,28 – 3,09 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

Синтез сполуки I-278 включав 7 стадій як показано у наступній Схемі 105.

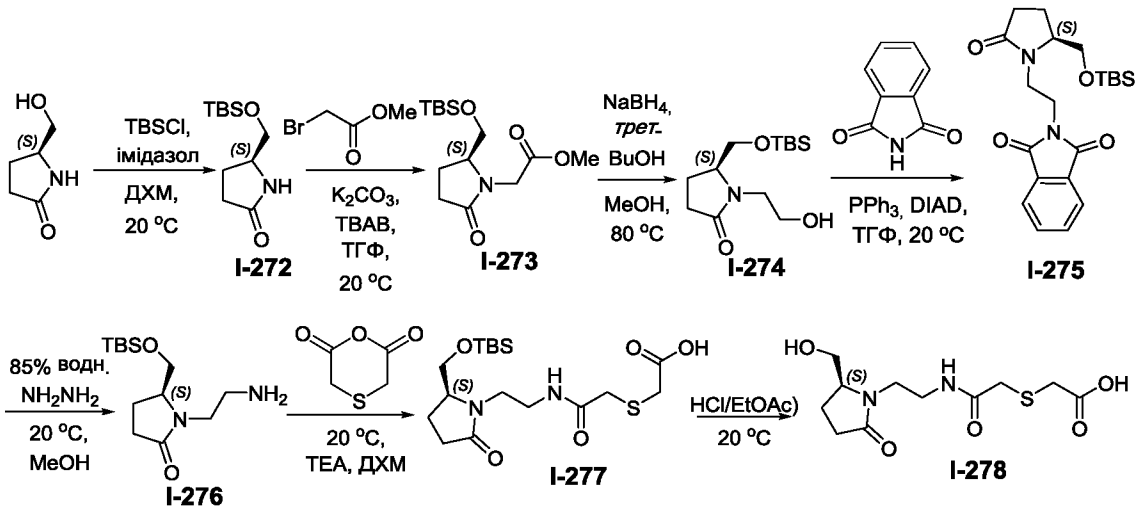


Схема 105

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

(S)-2-((2-((2-(2-(гідроксиметил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-278):

Шлях синтезу для сполуки I-278 був подібним до синтезу сполуки I-271 та починався з (S)-5-(гідроксиметил)піролідин-2-ону (cas: 17342-08-4). (S)-2-((2-((2-(2-(гідроксиметил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтову кислоту I-278 (бліде масло, 120 мг, 15 % вихід) виділяли шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ з 0,1 % ТФОК). MS (ESI, поз. іон) m/z: 291 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,59 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,28 – 3,10 (m, 4H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m,

1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H).

Синтез сполуки I-279 показаний у Схемі 106:

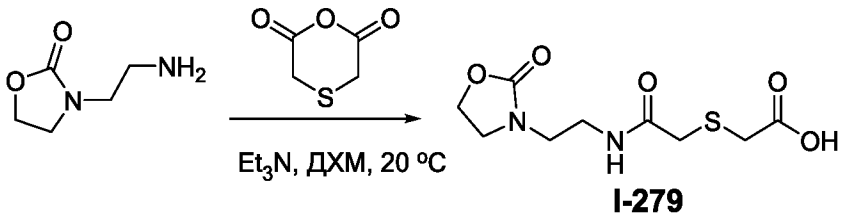


Схема 106

2-((2-оксо-2-((2-(2-оксооксазолідин-3-іл)етил)аміно)етил)тіо)оцтова кислота (I-279)

До розчину 3-(2-аміноетил)оксазолідин-2-ону (cas:141778-93-0, 300 мг, 1,8 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (360 мг, 1,5 еквів.) та ТЕА (90 мг, 0,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години та потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК), Градієнт: 1-3 % MeCN), що забезпечувало одержання 87 мг (27 % вихід) сполуки I-279 у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 263,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,58 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 4,26 – 4,20 (m, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,26 – 3,17 (m, 6H).

Синтез сполуки I-282 включав 3 стадії як показано у наступній Схемі 107.

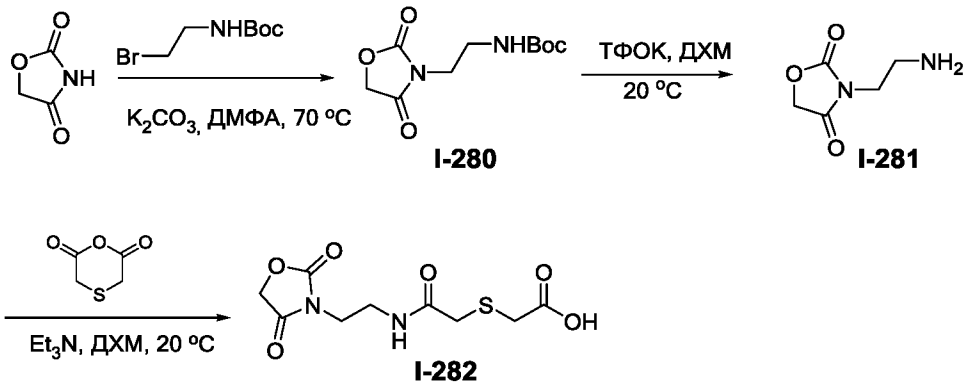
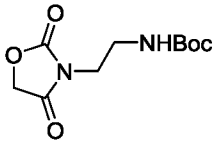


Схема 107

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

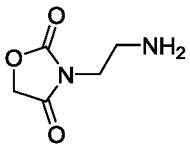
2-((2-((2-(2,4-діоксооксазолідин-3-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-282):

Стадія 1: трет-бутил (2-(2,4-діоксооксазолідин-3-іл)етил)карбамат (I-280)



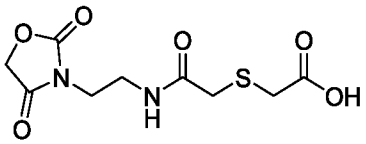
До розчину оксазолідин-2,4-діону (cas: 2346-26-1, 0,1 г, 0,99 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали трет-бутил (2-брометил)карбамат (cas: 39684-80-5, 0,265 г, 1,2 еквів.) та K_2CO_3 (0,274 г, 2,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (20 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ТШХ (Петролейний ефір: EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання карбамату I-280 у вигляді блідо-жовтого масла (0,1 г, 41 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 267 (M+Na).

Стадія 2: 3-(2-аміноетил)оксазолідин-2,4-діон (I-281)



До розчину трет-бутил (2-(2,4-діоксооксазолідин-3-іл)етил)-карбамату, I-280 (0,1 г, 0,41 ммоль) у ДХМ (2 мл), який попередньо охолодили до 0-5 °C, додавали розчин суміші ТФОК/ДХМ (1:1 об./об., 2 мл). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Коли РХ-МС показала, що реакція підійшла до закінчення, реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту I-281 (бліде масло, 176 мг). Сирий продукт використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 145 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-((2-(2,4-діоксооксазолідин-3-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)-оцтова кислота (I-282)



До розчину 3-(2-аміноетил)оксазолідин-2,4-діону I-281 (0,17 г, 1,17 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (0,087 г, 1,6 еквів. у перерахунку на карбамат I-280) у ДХМ (5 мл) додавали ТЕА (80 мг, 0,792 ммоль). Через 4 години, реакційну суміш концентрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання сполуки I-282 у вигляді блідого масла (50 мг, 2 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 277,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,21 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,16 (s, 2H).

Синтез сполуки I-289 включав 7 стадій як показано у наступній Схемі 108.

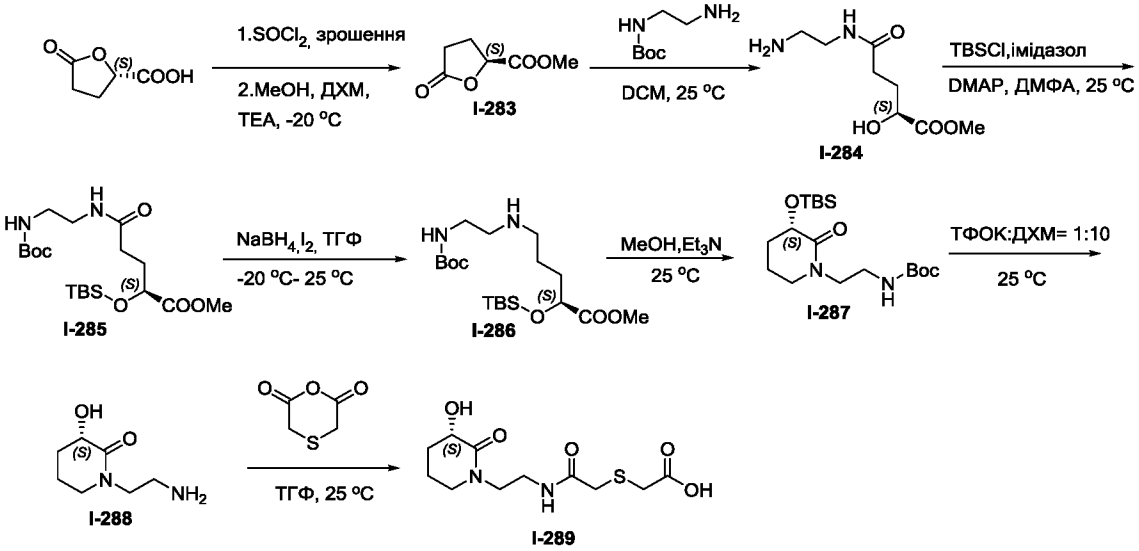


Схема 108

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: Метил-(S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбоксилат (I-283)

До розчину (S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (cas: 21461-84-7, 7 г, 53,8 ммоль) додавали $SOCl_2$ (17,95 г, 2,8 еквів., 11 мл) та реакційну суміш нагрівали при зрошенні при 80 °C впродовж 4 годин у атмосфері N_2. Реакційну суміш потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Надлишок $SOCl_2$ видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли за допомогою ДХМ (70 мл); а розчин MeOH (2,1 мл, 53,8 ммоль) та ТЕА (6,56 г, 64,5 ммоль) додавали при -20 °C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Реакцію потім гасили за допомогою H_2O (40

мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над $MgSO_4$ та концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання сполуки I-283 у вигляді блідого масла (4,5 г, 58 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 236 (M+1).

Стадія 2: Метил-(S)-5-((2-аміноетил)аміно)-2-гідрокси-5-оксопентаноат (I-284)

До розчину метил (S)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбоксилату, I-283 (3 г, 20,83 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали трет-бутил (2-аміноетил)карбамат (cas: 57260-73-8, 230 мг). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. Коли РХ-МС показала, що реакція підійшла до закінчення, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту I-284. Сирий продукт (3,5 г, 83 % вихід) використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 205 (M+1).

Стадія 3: Метил-(S)-5-((2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)аміно)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-оксопентаноат (I-285)

До розчину метил (S)-5-((2-аміноетил)аміно)-2-гідрокси-5-оксопентаноату I-284 (3,5 г, 13,98 ммоль) у безводному ДМФА (30 мл) додавали імідазол (2,38 г, 2,5 еквів.) та TBSCl (3,79 г, 1,8 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Цю реакцію гасили за допомогою H_2O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти концентрували, що забезпечувало одержання сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:3), що забезпечувало одержання сполуки I-285 у вигляді блідого масла (3,6 г, 49 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 419 (M+1).

Стадія 4: Метил (S)-8-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)октаноат (I-286)

Розчин метил (S)-5-((2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)аміно)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-оксопентаноату I-285 (2 г, 5,48 ммоль) та $NaBH_4$ (0,373 г, 1,8 еквів.) у ТГФ (безводний, 26 мл) додавали до розчину йоду (1,25 г, 0,9 еквів.) у ТГФ (безводний, 10 мл) при -20 °C у атмосфері N_2. Реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури впродовж 8 годин. Коли РХ-МС показала, що реакція підійшла до закінчення, цю реакцію гасили за допомогою H_2O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над $MgSO_4$ та концентрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт I-286 (1,8 г, 93 % вихід) використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 404 (M+1).

Стадія 5: Трет-бутил (S)-(2-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіперидин-1-іл)етил)карбамат (I-287)

До розчину метил (S)-8-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)октаноату I-286 (3,6 г, 8,9 ммоль) у ДХМ (30 мл) додавали ТЕА (0,27 г, 0,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 48 годин та концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=3:1), що забезпечувало одержання лактаму I-287 у вигляді блідого масла (1,2 г, 36 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 373 (M+1), 395 (M+Na).

Стадія 6: (S)-1-(2-аміноетил)-3-гідроксипіперидин-2-он (I-288)

Розчин трет-бутил (S)-(2-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіперидин-1-іл)етил)карбамату I-287 (1,2 г, 3,22 ммоль) додавали до розчину ТФОК/ДХМ (1 мл/3 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту. Сирий продукт I-288 (0,8 г, бліде масло) використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 159 (M+1).

Стадія 7: (S)-2-((2-((2-(3-гідрокси-2-оксопіперидин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-289)

До розчину (S)-1-(2-аміноетил)-3-гідроксипіперидин-2-ону I-288 (0,89 г, 5,6 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (1,11 г, прибл. 1,5 еквів.) у 10 мл ДХМ додавали ТЕА (0,114 г, 0,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0.1 % ТФОК), Градієнт: 5-15 % MeCN) з одержанням сполуки I-289 (50 мг, 3 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,1(M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,63 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,24 – 3,19 (m, 3H), 3,18 (s, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 1H).

Синтез сполуки I-296 включав 7 стадій як показано у наступній Схемі 109.

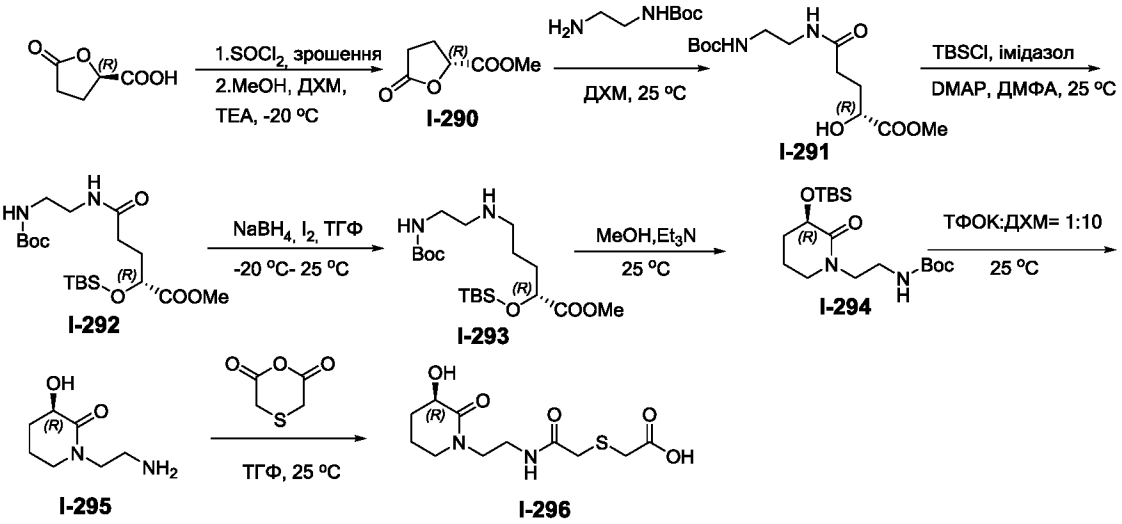


Схема 109

(R)-2-((2-((2-(3-гідрокси-2-оксопіперидин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)-оцтова кислота (I-296)

Шлях синтезу для одержання сполуки I-296 був подібним до одержання сполуки I-288 та починали з (R)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (cas: 53558-93-3). Сполуку I-296 (бліде масло, 39 мг, 3 % вихід) виділяли шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК), Градієнт: 5-15 % MeCN). MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,28 (m, 3H), 3,21 (m, 3H), 3,18 (s, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

Синтез сполуки I-301 включав 5 стадій як показано у наступній Схемі 110.

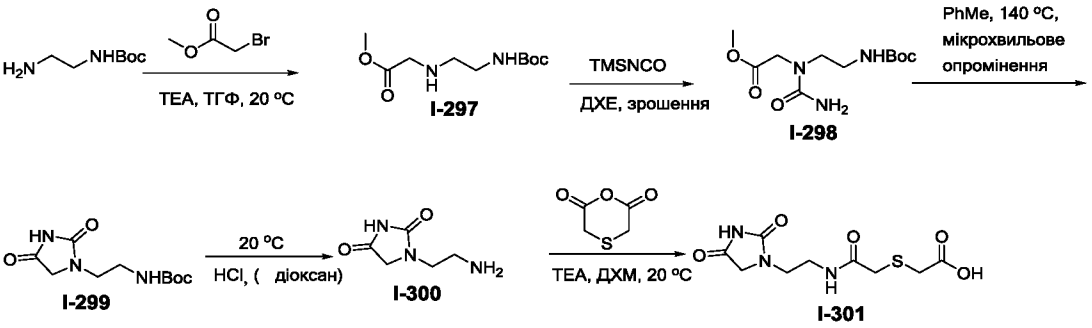


Схема 110

Стадія 1: Метил (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)гліцинат (I-297)

Розчин трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (cas: 57260-73-8, 3,2 г, 20 ммоль), метил 2-бромацетату (cas: 96-32-2, 3,0 г, 1 еквів.) та TEA (4 мл, 2,9 еквів.) у 100 мл ТГФ перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували та сирий продукт I-297 (5,3 г) використовували у наступній стадії безпосередньо. MS (ESI, поз. іон) m/z: 255,2 (M+23).

Стадія 2: Метил N-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-N-карбамоїлгліцинат (I-298)

Розчин метил (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)гліцинату, I-297 та триметилсиліл-ізоціанат (cas: 1118-02-1, 4,5 мл, 1,7 еквів.) у DCE (50 мл) нагрівали до 90 °C впродовж 48 годин. РХ-МС у цій точці показала, що реакція не закінчилася. Реакційну суміш концентрували та очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-298 у вигляді блідого масла (4,2 г, 76 % за 2 стадії). MS (ESI, поз. іон) m/z: 298,2 (M+23).

Стадія 3: Трет-бутил (2-(2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)карбамат (I-299)

Метил N-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-N-карбамоїлгліцинат I-298 (4,2 г, 15 ммоль) у толуолі (20 мл) нагрівали до 140 °C при мікрохвильовому опроміненні впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш потім концентрували та очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-299 у вигляді блідого масла (1,5 г, 41 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 266,2 (M+23).

Стадія 4: 1-(2-аміноетил)імідазолідин-2,4-діон (I-300)

Розчин трет-бутил (2-(2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)карбамату I-299 (1,2 г, 4,9 ммоль) у HCl (4M у діоксані) (18 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували та сирий амін I-300 використовували у наступній стадії безпосередньо. MS (ESI, поз. іон) m/z: 144,2 (M+1).

Стадія 5: 2-((2-((2-(2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо) оцтова кислота (I-301)

Розчин 1-(2-аміноетил)імідазолідин-2,4-діону I-300 (сирий продукт, прибл. 4,9 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (1,2 г, 1,8 еквів.) у 30 мл ДХМ перемішували впродовж 15 хвилин. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту у вигляді блідого масла. Половину сирого продукту очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), Градієнт: 1-3 % MeCN) з одержанням 130 мг сполуки I-301 у вигляді білої твердої речовини (19 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 276,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,61 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,25 – 3,20 (m, 2H), 3,18 (s, 2H).

Синтез сполуки I-307 включав 6 стадій як показано у наступній Схемі 111.

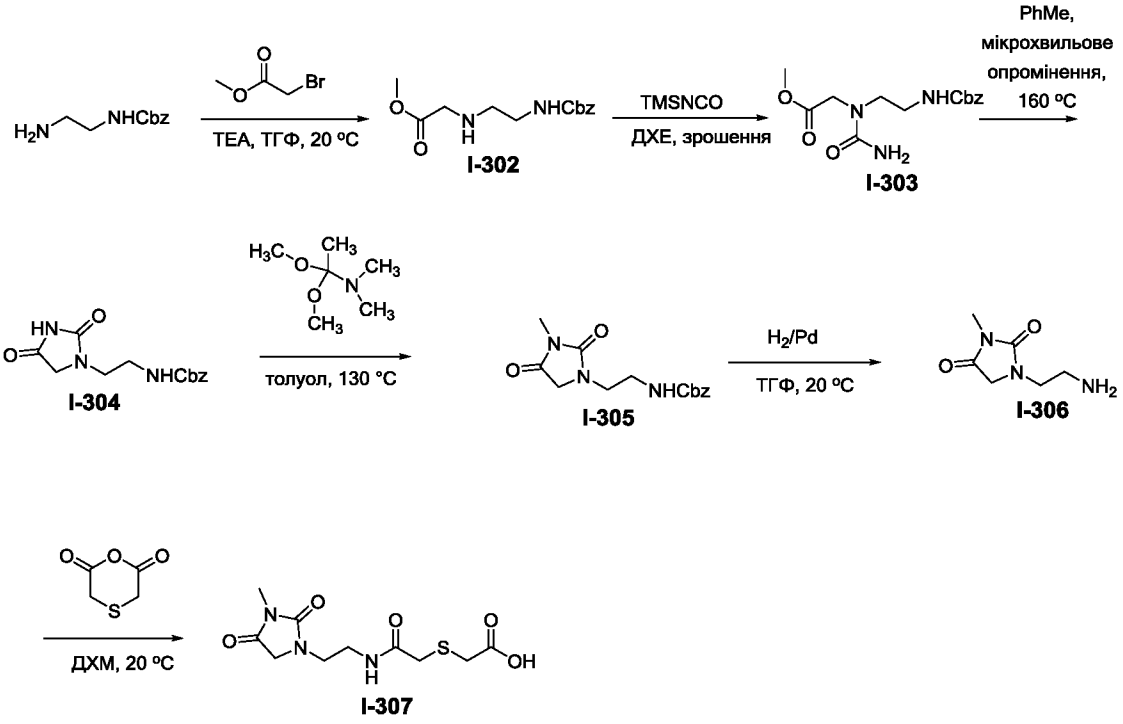


Схема 111

2-((2-((2-(3-метил-2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-307):

Стадії 1-3 є подібними тим, що використовуються у одержанні карбонової кислоти I-301.

Стадія 4: Бензоїл (2-(3-метил-2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)карбамат (I-305)

До розчину бензоїл (2-(2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)карбамату I-304 (600 мг, 2,17 ммоль) у толуолі (20 мл) додавали N, N-диметилацетамід диметилацеталь (cas: 18871-66-4, 1,3 мл, 4,0 еквів.) однією порцією при 25 °C. Отриману суміш нагрівали до 130 °C впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом препаративної ТШХ з одержанням 500 мг (79 % вихід) карбамату I-305 у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 292,1 (M+1).

Стадія 5: Трет-бутил 1-(((бензоїлокси)карбоніл)аміно)циклопропан-1-карбоксилат (I-306)

До розчину бензоїл (2-(3-метил-2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)карбамату I-305 (500 мг, 1,72 ммоль) у 20 мл ТГФ додавали 50 мг 10 % Pd/C. Реакційну суміш перемішували при 25 °C впродовж 10 годин у атмосфері H_2. Після закінчення реакції, реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок використовували у наступній стадії безпосередньо без очищення. MS (ESI, поз. іон) m/z: 158,1 (M+1).

Стадія 6: 2-((2-((2-(3-метил-2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-307)

До розчину трет-бутил 1-(((бензоїлокси)карбоніл)аміно)циклопропан-1-карбоксилату I-306 (500 мг, 3,18 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (630 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш потім перемішували при 25 °C впродовж 1 години. Після закінчення реакції, розчинник видаляли у вакуумі, та сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), градієнт:1-3 % MeCN) з одержанням 250 мг (27 % вихід) сполуки I-307 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 290,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,15 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,34 (d, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

Синтез сполуки I-311 включав 5 стадій як показано у наступній Схемі 112.

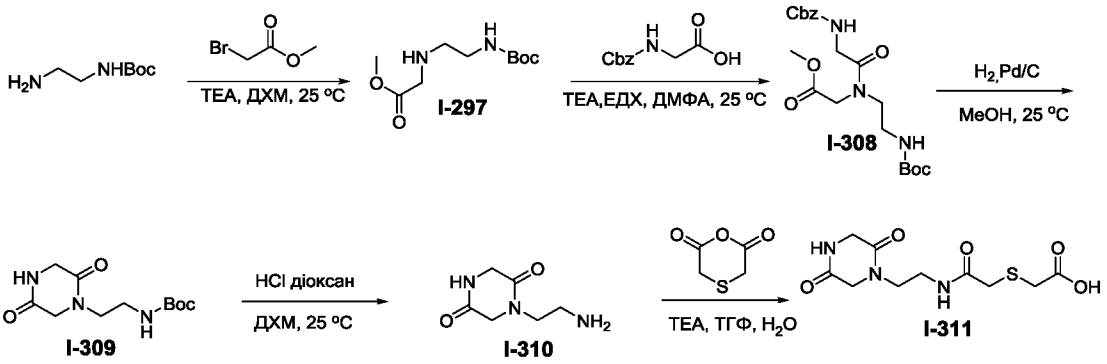


Схема 112

2-((2-((2-(2,5-діоксопіперазин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-311):

Стадія 2: Метил N-(((бензоїлокси)карбоніл)гліцил)-N-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)гліцинат (I-308)

До розчину бензоїлоксикарбонілгліцину (3,1 г, 15 ммоль, cas: 1138-80-3) у ДМФА (30 мл) та метил (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)гліцинату I-297 (1,8 г, 7,8 ммоль) додавали TEA (2,4 г, 24 ммоль), EDC (4,6 г, 24 ммоль), та потім реакційну суміш перемішували при 25 °C впродовж 15 годин. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) та далі промивали водним 5 % розчином $NaHCO_3$ (100 мл×3), водним 5 % розчином лимонної кислоти (100 мл×3) та сольовим розчином (100 мл×3). EtOAc екстракти сушили над безводним сульфатом магнію та очищували шляхом силікагелевої колонкової хроматографії (3 % MeOH/ДХМ) з одержанням 2,1 г сполуки I-308 у вигляді блідого масла. Вихід: 64 %. MS (ESI, поз. іон) m/z: 446,1 (M+23).

Стадія 3: Трет-бутил (2-(2,5-діоксопіперазин-1-іл)етил)карбамат (I-309)

До розчину метил N-(((бензоїлокси)карбоніл)гліцил)-N-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)гліцинату I-308 (2,1 г, 5 ммоль) у 30 мл MeOH додавали 500 мг 10 % Pd/C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 годин у атмосфері H_2 (1 атм.). Після закінчення реакції, Pd/C фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом силікагелевої колонкової хроматографії (3 % MeOH/ДХМ) з одержанням 800 мг сполуки I-309 у вигляді блідого масла. Вихід: 64 %. MS (ESI, поз. іон) m/z: 280,1 (M+23).

Стадія 4: Бензоїл (2-(3-метил-2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)карбамат (I-310)

До розчину трет-бутил (2-(2,5-діоксопіперазин-1-іл)етил)карбамату I-309 (400 мг, 1,6 ммоль) у 15 мл ДХМ додавали 15 мл 4 М HCl у діоксані. Реакційну суміш перемішували при 25 °C впродовж 1 години. Після закінчення реакції, цю суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 360 мг сирого аміну I-310 у вигляді білої твердої речовини, яку використовували у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 158,1 (M+1).

Стадія 5: 2-((2-((2-(2,5-діоксопіперазин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)-оцтова кислота (I-311)

До розчину бензоїл (2-(3-метил-2,4-діоксоімідазолідин-1-іл)етил)карбамату (300 мг, 1,91 ммоль) у суміші ТГФ/H_2O (10 мл/1 мл) додавали TEA (200 мг, 2 ммоль) та тіодигліколевий ангідрид (504 мг, 3,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C впродовж 1 години. Після закінчення реакції, розчинник видаляли при зниженому тиску та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (з 0,1 % мурашиної кислоти) Градієнт: 2-8 % MeCN) з одержанням 65 мг карбонової кислоти I-311 у вигляді блідого масла. Вихід: 12 %. MS (ESI, поз. іон) m/z: 290,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,12 (dd, J=12,1, 6,1 Гц, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 4H), 3,23 (dd, J=11,8, 5,9 Гц, 1H).

Синтез сполуки I-320 включав 9 стадій як показано у наступній Схемі 113.

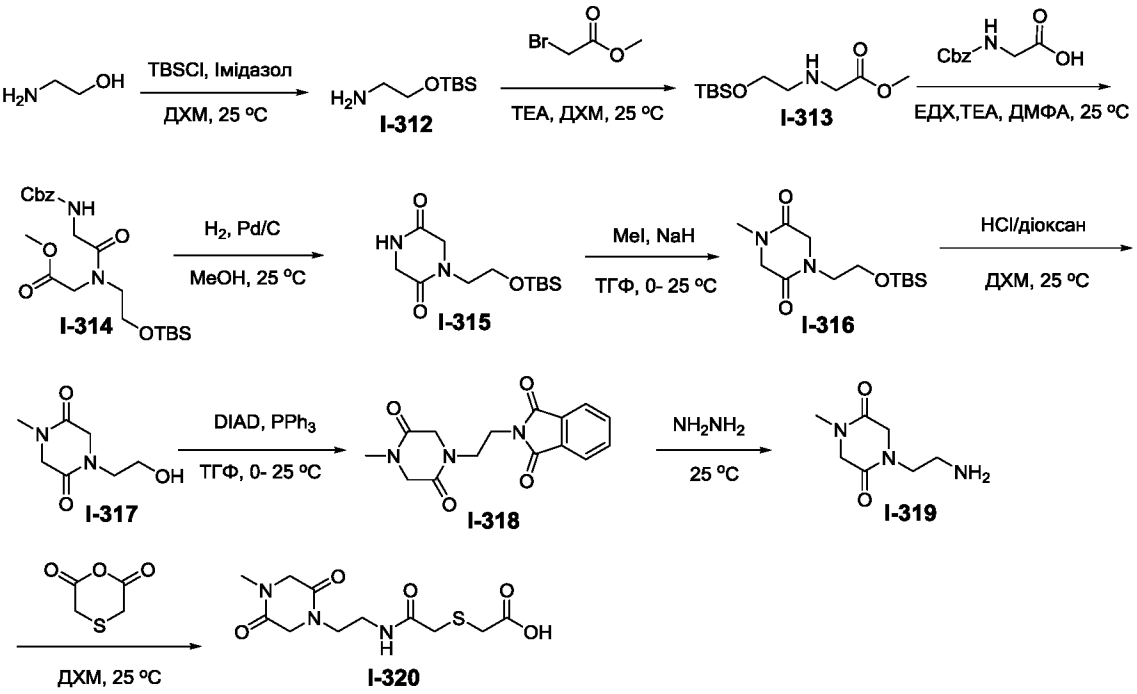


Схема 113

2-((2-((2-(4-метил-2,5-діоксопіперазин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)-оцтова кислота (I-320):

Стадія 1: 2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етан-1-амін (I-312)

До розчину 2-аміноетан-1-олу (1,2 г, 20 ммоль), DMAP (220 мг, 1,8 ммоль) та імідазолу (2,7 г, 40 ммоль) у 30 мл ДХМ додавали TBSCl (3,1 г, 21 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Після закінчення реакції, 50 мл води додавали до реакційної суміші, яку потім екстрагували за допомогою ДХМ (30 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, потім концентрували у вакуумі з одержанням 3,1 г сполуки I-312 у вигляді блідого масла. Вихід: 89 %. MS (ESI, поз. іон) m/z: 176,1 (M+1).

Стадія 2: Метил (2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)гліцинат (I-313)

До розчину 2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етан-1-аміну I-312 (1,75 г, 10 ммоль) у 30 мл ДХМ додавали метил 2-бромацетат (1,6 г, 1,1 еквів., cas#: 96-32-2) та TEA (2,0 г, 2,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 годин у атмосфері N_2. Після закінчення реакції, розчинник видаляли у вакуумі та цю суміш очищували шляхом колонкової хроматографії (5-10 % MeOH у ДХМ) з одержанням 2 г сполуки I-313 у вигляді жовтого масла. Вихід: 62 %. MC (ESI, поз. іон) m/z: 248,1 (M+1).

Стадія 3: Метил N-(((бензоїлокси)карбоніл)гліцил)-N-(2-((трет-бутокси-карбоніл)аміно)етил)гліцинат (I-314)

До розчину бензоїлоксикарбонілгліцину (3,1 г, 15 ммоль, cas#: 1138-80-3) та аміну I-313 (1,8 г, 7,28 ммоль) у 30 мл ДМФА додавали TEA (2,4 г, 24 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 0 °C. До цієї реакційної суміші додавали EDC (3,5 г, 18 ммоль) та перемішування продовжували при 0 °C протягом 2 годин, після чого реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 15 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) та далі промивали водним 5 % розчином бікарбонату натрію (100 мл×3), водним 5 % розчином лимонної кислоти (100 мл×3), водним насиченим розчином хлориду натрію (100 мл×3). EtOAc екстракти сушили над Na_2SO_4 та очищували шляхом силікагелевої колонкової хроматографії (3,8 % MeOH/ДХМ) з одержанням 3 г аміду I-314 у вигляді жовтого масла. Вихід: 43 %. MS (ESI, поз. іон) m/z: 461,1 (M+23).

Стадія 4: 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)піперазин-2,5-діон (I-315)

До розчину метил N-(((бензоїлокси)карбоніл)гліцил)-N-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)гліцинату I-314 (2,1 г, 4,8 ммоль) у 30 мл MeOH додавали 500 мг 10 % Pd/C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 годин у атмосфері H_2 (1 атм.). Після закінчення реакції, Pd/C фільтрували та цей фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували шляхом силікагелевої колонкової хроматографії (3 % MeOH/ДХМ) з одержанням 720 мг дикетопіперазину I-315 у вигляді блідого

масла. Вихід: 55 %. МС (ESI, поз. іон) m/z: 273,1 (M+1).

Стадія 5: 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-4-метилпіперазин-2,5-діон (I-316)

До розчину 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)піперазин-2,5-діон I-315 (720 мг, 2,64 ммоль) та NaH (500 мг, 8,3 еквів., 60 % дисперсія у мінеральному маслі) у 20 мл ТГФ при 0° С додавали MeI (1,1 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після закінчення реакції, розчинник видаляли у вакуумі, та отриманий залишок очищували шляхом колонкової хроматографії (ДХМ) з одержанням 680 мг дикетопіперазину I-316 у вигляді жовтого масла, вихід: 90 %. MS (ESI, поз. іон) m/z: 287,1 (M+1).

Стадія 6: 1-(2-гідроксиетил)-4-метилпіперазин-2,5-діон (I-317)

До розчину 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-4-метилпіперазин-2,5-діону I-316 (800 мг, 2,8 ммоль) у ДХМ (8 мл) охолоджували у бані лід-вода додавали HCl у діоксані (30 % об./об., 8 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 608 мг сполуки I-317 у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 173,1 (M+1).

Стадія 7: 2-(2-(4-метил-2,5-діоксопіперазин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-318)

До розчину 1-(2-гідроксиетил)-4-метилпіперазин-2,5-діону I-317 (600 мг, 3,8 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали фталімід (cas: 85-41-6, 592 мг, 1,05 еквів.) та PPh_3 (1,5 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 год. у льодяній бані у атмосфері N_2. DIAD (2,3 г, 3,0 еквів.) додавали краплинним способом до цього розчину. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 6 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл) та сушили над Na_2SO_4, потім концентрували та отриманий залишок очищували шляхом колонкової хроматографії (50-100 % EtOAc) з одержанням 480 мг сполуки I-318 у вигляді жовтої твердої речовини, вихід: 42 %. MS (ESI, поз. іон) m/z: 302,1 (M+1).

Стадія 8: 1-(2-аміноетил)-4-метилпіперазин-2,5-діон (I-319)

До розчину 2-(2-(4-метил-2,5-діоксопіперазин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-318 (300 мг, 1 ммоль) у MeOH (5 мл), який охолодили у бані лід-вода, додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 300 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Після закінчення реакції, цю суспензію фільтрували та фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання сирого аміну I-319, який використовували безпосередньо у наступній стадії (бліде масло, 280 мг). MS (ESI, поз. іон) m/z: 172,1 (M+1).

Стадія 9: 2-((2-((2-(4-метил-2,5-діоксопіперазин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-320)

Розчин 1-(2-аміноетил)-4-метилпіперазин-2,5-діону I-319 (280 мг, 1,27 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (300 мг, 1,8 еквів.) у 5 мл ДХМ перемішували впродовж 2 годин, та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту у вигляді блідого масла. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % мурашина кислота) Градієнт: 5-15 % MeCN) з одержанням 50 мг карбонової кислоти I-320 у вигляді білої твердої речовини, вихід: 13 %. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,64 (dd, 2H), 3,55 (dd, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,00 (s, 3H).

Синтез сполуки I-325 включали 5 стадій як показано у наступній Схемі 114.

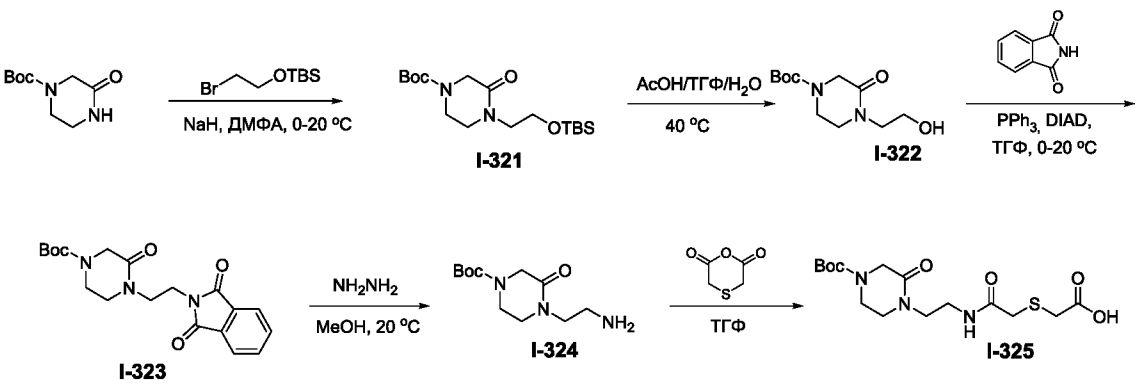


Схема 114

Стадія 1: трет-бутил 4-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-оксопіперазин-1-карбоксилат (I-321)

До розчину трет-бутил 3-оксопіперазин-1-карбоксилату (cas: 76003-29-7, 2 г, 10 ммоль) у ДМФА (20 мл), який попередньо охолодили у бані лід-вода додавали NaH (800 мг, 2,0 еквів.) частинами у атмосфері N_2. Цю суміш перемішували впродовж 0,5 години. (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (cas: 86864-60-0, 5,3 мл, 2,5 еквів.) додавали до цього розчину при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 25 °C впродовж 12 годин. Реакційну суміш потім розбавляли водою (50 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×80 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл) та сушили над Na_2SO_4, потім концентрували при зниженому тиску до отримання залишку. Цей залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання кетопіперазину I-321 у вигляді блідого масла (1,8 г, 50 % вихід, бліде масло). MS (ESI, поз. іон) m/z: 381 (M+23).

Стадія 2: трет-бутил 4-(2-гідроксиетил)-3-оксопіперазин-1-карбоксилат (I-322)

Розчин трет-бутил 4-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату I-321 (1,8 г, 5 ммоль) у суміші AcOH/ТГФ/H_2O (40 мл/13 мл/13 мл) перемішували при 40 °C впродовж 2 годин. Після закінчення реакції, розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії з одержанням спирту I-322 (0,95 г, 78 %, бліде масло). MC (ESI, поз. іон) m/z: 267 (M+23).

Стадія 3: трет-бутил 4-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-3-оксопіперазин-1-карбоксилат (I-323)

До розчину трет-бутил 4-(2-гідроксиетил)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату I-322 (0,82 г, 3,4 ммоль) у ТГФ (8 мл) послідовно додавали фталімід (cas: 85-41-6, 0,75 г, 1,5 еквів.), PPh_3 (1,6 г, 1,8 еквів.) при 0 °C у атмосфері N_2. Потім краплинами додавали DIAD (1,4 мл, 2,0 еквів.). Цю суміш потім перемішували при 25 °C впродовж 1,5 години. Після того, як РХ-МС показала, що реакція підійшла до закінчення, розчин цієї суміші фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії з одержанням фталіміду I-323 у вигляді білої твердої речовини (чистота: 40 %, 2,8 г, 88 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 396 (M+23).

Стадія 4: трет-бутил 4-(2-аміноетил)-3-оксопіперазин-1-карбоксилат (I-324)

До розчину трет-бутил 4-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату I-323 (0,58 г, прибл. 0,77 ммоль) у MeOH (8 мл), який попередньо охолодили у бані лід-вода, додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 0,1 мл, 2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували впродовж 18 годин. Після закінчення реакції, цю суспензію фільтрували та цей фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання блідого масла. Сирий продукт I-324 використовували безпосередньо у наступній стадії. MC (ESI, поз. іон) m/z: 266 (M+23).

Стадія 5: 2-((2-((2-(4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-оксопіперазин-1-іл)етил)-аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-325)

Розчин трет-бутил 4-(2-аміноетил)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату I-324 (сирий продукт, прибл. 0,77 ммоль) та 1,4-тіодигліколевого ангідриду (100 мг, 1,0 еквів.) у ТГФ (5 мл) перемішували впродовж 5 хвил. та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % мурашина кислота), Градієнт: 20-30 % MeCN), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-325 у вигляді білої твердої речовини (54 мг, 19 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 398,2 (M+23). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,14 (s, 2H), 3,67 (dd, 4H), 3,59 – 3,50 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Синтез сполуки I-328 включав 3 стадії як показано у наступній Схемі 115.

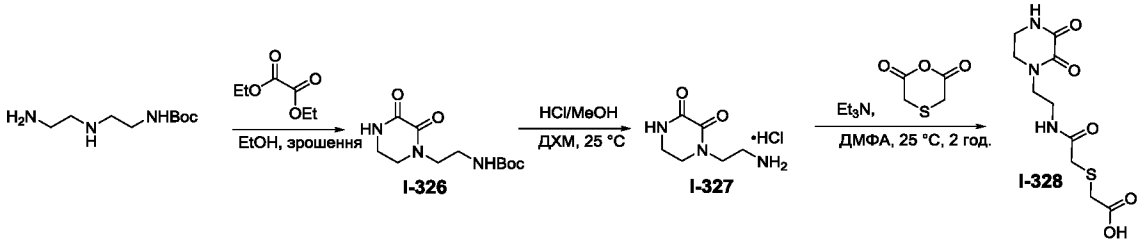


Схема 115

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

2-((2-((2-(2,3-діоксопіперазин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-328):

Стадія 1. трет-бутил (2-(2,3-діоксопіперазин-1-іл)етил)карбамат (I-326)

До розчину трет-бутил (2-((2-аміноетил)аміно)етил)карбамату (cas: 193206-49-4, 1 г, 5

ммоль) у EtOH (50 мл) додавали діетилоксалат (cas: 95-92-1, 0,73 г, 1,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до зрошення із зворотним холодильником впродовж 18 годин, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання карбамату I-326 у вигляді безбарвної піни. (330 мг, 26 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 280 (M+23).

Стадія 2. 1-(2-аміноетил)піперазин-2,3-діону гідрохлорид (I-327)

До розчину трет-бутил (2-(2,3-діоксопіперазин-1-іл)етил)карбамату I-326 (280 мг, 1,1 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали суміш HCl/MeOH (5 мл). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання 210 мг сирого продукту I-327, який безпосередньо використовували без додаткового очищення. MS (ESI, поз. іон) m/z: 158 (M+1).

Стадія 3. 2-((2-((2-(2,3-діоксопіперазин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)-оцтова кислота (I-328)

До розчину 1-(2-аміноетил)піперазин-2,3-діону гідрохлориду I-327 (210 мг, 1,1 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (cas: 3261-87-8, 144 мг, 1,1 еквів.) у ДМФА (10 мл) додавали TEA (222 мг, 2,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (з 0,1 %ТФОК)) з одержанням кислоти I-328 (56 мг, 18 % вихід) у вигляді білої твердої речовини). МС (ESI, поз. іон) m/z: 290 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,54 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,25 (dd, 2H), 3,18 (s, 2H).

Синтез сполуки I-332 включав 4 стадії як показано у наступній Схемі 116.

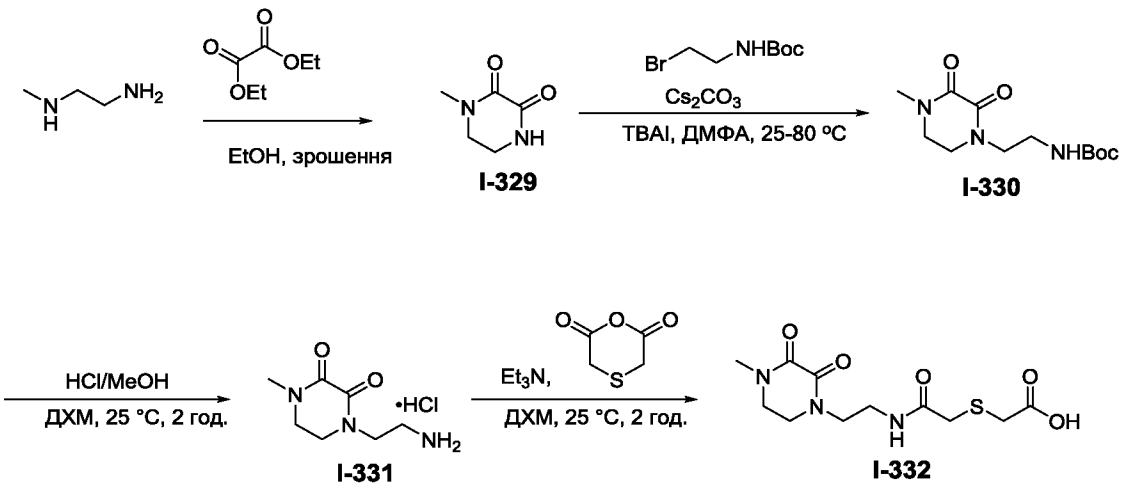


Схема 116

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

(S)-2-((2-((2-(2-(гідроксиметил)-5-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-332):

Стадія 1: 1-Метилпіперазин-2,3-діон (I-329)

До розчину N-метилетилен-1,2-діаміну (cas: 109-81-9, 1 г, 13,5 ммоль) у EtOH (80 мл) додавали діетилоксалату (cas: 95-92-1, 2 г, 5 ммоль). Цю реакційну суміш нагрівали до зрошення зі зворотним холодильником впродовж 18 годин, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання (1,4 г, 80 % вихід) сполуки I-329 у вигляді безбарвної піни. MS ESI, поз. іон) m/z: 129 (M+1).

Стадія 2: Трет-бутил (2-(4-метил-2,3-діоксопіперазин-1-іл)етил)карбамат (I-330)

До суспензії 1-метилпіперазин-2,3-діону I-329 (1 г, 7,8 ммоль), Cs_2CO_3 (12,7 г, 5,0 еквів.) та TBAI (288 мг, 0,1 еквів.) у ДМФА (50 мл) додавали трет-бутил (2-брометил)карбамат (3,5 г, 2,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 24 годин. Реакційну суміш потім концентрували та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання 1,4 г (67 % вихід) карбамату I-330 у вигляді безбарвного масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 294 (M+23).

Стадія 3: 1-(2-Аміноетил)-4-метилпіперазин-2,3-діону гідрохлорид (I-331)

До розчину трет-бутил (2-(4-метил-2,3-діоксопіперазин-1-іл)етил)-карбамату I-330 (100 мг, 0,37 ммоль) у ДХМ (12 мл) додавали суміш HCl/MeOH (2 мл). Цю реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш потім концентрували та отриманий сирий продукт (77 мг, безбарвне масло) безпосередньо використовували без очищення. MS (ESI, поз. іон) m/z: 172 (M+1).

Стадія 4: 2-((2-((2-(4-Метил-2,3-діоксопіперазин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-332)

До розчину 1-(2-аміноетил)-4-метилпіперазин-2,3-діону гідрохлориду I-331 (77 мг, 0,37 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (49 мг, 1,0 еквів.) у ДХМ (10 мл) додавали ТЕА (75 мг, 0,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години та потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Цей сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК)), що забезпечувало одержання кислоти I-332 (40 мг, 37 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 304 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (s, 1H), 3,52 (d, J=4,9 Гц, 4H), 3,39 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,26 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,91 (s, 3H).

Синтез сполуки I-335 включав 3 стадії як показано у наступній Схемі 117.

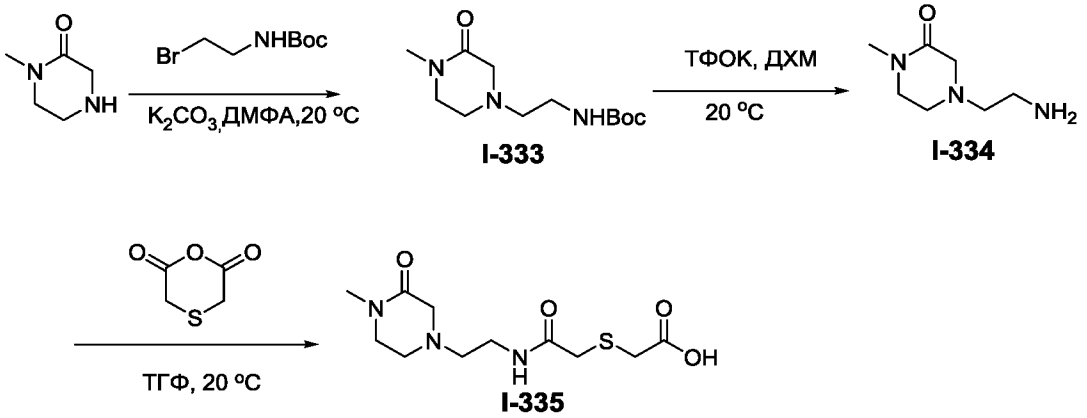


Схема 117

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: Трет-бутил (2-((3-хлорпропіл)сульфонамідо)етил)карбамат (I-333)

Розчин 1-метилпіперазин-2-ону (cas: 5625-67-2, 1 г, 9,99 ммоль), трет-бутил (2-брометил)карбамату (cas: 39684-80-5, 2 г, 0,9 еквів.) у безводному ДМФА (15 мл) додавали K_2CO_3 (8,28 г, 6,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 8 годин при кімнатній температурі. Коли РХ-МС аналіз показав закінчення реакції, цю реакцію гасили за допомогою H_2O (20 мл) та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Цей сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (Петролейний ефір: EtOAc=1:10), що забезпечувало одержання карбамату I-333 у вигляді блідого масла (0,65 г, 22 %). MS (ESI, поз. іон) m/z: 258 (M+1).

Стадія 2: 4-(2-Аміноетил)-1-метилпіперазин-2-он (I-334)

Розчин трет-бутил (2-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)етил)карбамату I-333 (0,25 г, 0,97 ммоль) у ДХМ (2 мл), який попередньо охолодили у бані лід-вода, додавали розчин суміші ТФОК/ДХМ (1:1 об./об., 2 мл). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Коли РХ-МС показала, що реакція підійшла до закінчення, реакційну суміш концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання сирого аміну I-334 (бліде масло, 200 мг). Сирий продукт використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 158 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-((2-(4-Метил-3-оксопіперазин-1-іл)етил)аміно)-2-оксо-етил)тіо)оцтова кислота (I-335)

Розчин 4-(2-аміноетил)-1-метилпіперазин-2-ону I-334 (0,2 г, 1,27 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (0,185 г, 1,1 еквів.) у ТГФ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, та потім реакційну суміш концентрували з одержанням сирого продукту. Цей сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК)), що забезпечувало одержання кислоти I-335 у вигляді блідого масла (50 мг, 2 % вихід). МС (ESI,

поз. іон) m/z: 290,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,44 – 3,36 (m, 5H), 3,26 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,87 (s, 3H).

Синтез сполуки I-338 включав 3 стадії як показано у наступній Схемі 118.

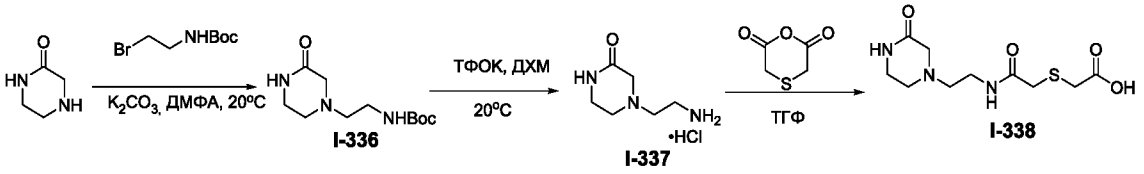


Схема 118

2-((2-оксо-2-((2-(3-оксопіперазин-1-іл)етил)аміно)етил)тіо)оцтова кислота (I-338)

Шлях синтезу для одержання сполуки I-338 був подібним до одержання сполуки I-335 та починався з піперазин-2-ону (cas:5625-67-2). 2-((2-оксо-2-((2-(3-оксопіперазин-1-іл)етил)аміно)етил)тіо)оцтову кислоту (бліде масло, 50 мг, 15 % вихід) виділяли шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (з 0,1 % ТФОК)). МС (ESI, поз. іон) m/z: 276,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 3,82 (s, 2H), 3,60 – 3,53 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,23 (m, 2H).

Синтез сполуки I-343 показаний у Схемі 119.

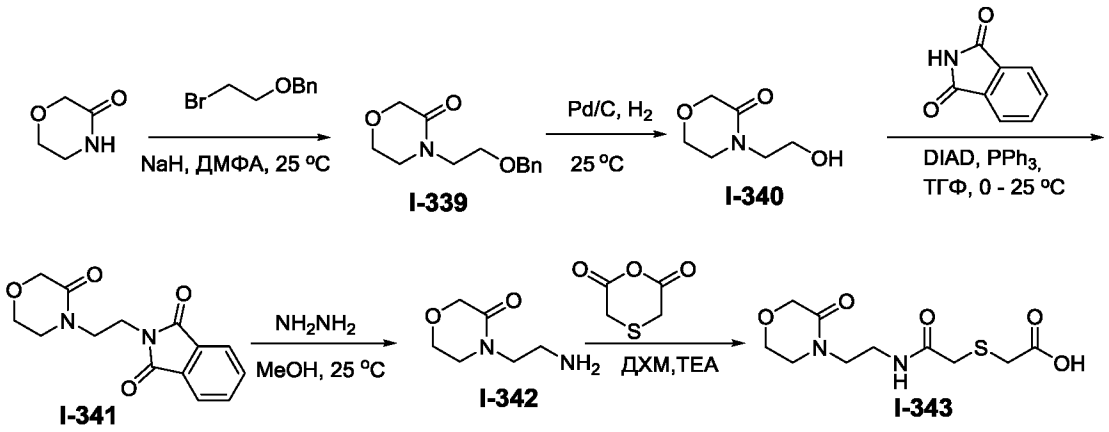


Схема 119

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: 4-(2-(бензоїлокси)етил)морфолін-3-он (I-339)

До розчину морфолін-3-ону (cas: 109-11-5, 2 г, 19,8 ммоль) у безводному ДМФА (25 мл) додавали NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 1,98 г, 2,5 еквів.) при 0 °C у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та потім ((2-брометокси)метил)бензол (cas: 1462-37-9, 1,98 г, 2,5 еквів.) додавали до реакційної суміші, яку потім залишали нагрітися до кімнатної температури. Через 12 годин, аналіз за допомогою РХ-МС показав закінчення реакції. Реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:4), що забезпечувало одержання морфолінону I-339 у вигляді блідого масла (2,3 г, 49 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 236 (M+1).

Стадія 2: 4-(2-гідроксиетил)морфолін-3-он (I-340)

До розчину 4-(2-(бензоїлокси)етил)морфолін-3-ону I-339 (2,35 г, 9,79 ммоль) у MeOH (10 мл) швидко додавали Pd/C (230 мг) у атмосфері H_2 (1 атм.). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин, коли аналіз за допомогою РХ-МС показав, що реакція закінчилася. Реакційну суміш фільтрували та цей фільтрат концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту I-340 (бліде масло, 1,35 г, 93 % вихід). Сирий продукт використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 146 (M+1).

Стадія 3: 2-(2-(3-оксоморфоліно)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-341)

Розчин 4-(2-гідроксиетил)морфолін-3-ону I-340 (1,37 г, 9,45 ммоль), фталіміду (cas: 85-41-6,

1,53 г, 1,1 еквів.) та PPh_3 (3,72 г, 1,5 еквів.) у безводному ТГФ (30 мл) перемішували при 0 °С впродовж 0,5 години. Потім додавали DIAD (5,73 г, 3,0 еквів.) та реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 7 годин. Реакційну суміш концентрували та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:5), що забезпечувало одержання сполуки I-341 у вигляді блідого масла (2,5 г, 50 % чистота, 50 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 275 (M+1).

Стадія 4: 4-(2-аміноетил)морфолін-3-он (I-342)

Розчин 2-(2-(3-оксоморфоліно)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-341 (1,25 г, 4,56 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали гідразину гідрат (80 % водний розчин, 0,291 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували та фільтрат потім концентрували з одержанням сирого продукту I-342 (1 г), який переносили у наступну стадію без додаткового очищення. MS (ESI, поз. іон) m/z: 145 (M+1).

Стадія 5: 2-((2-оксо-2-((2-(3-оксоморфоліно)етил)аміно)етил)тіо)оцтова кислота (I-343)

Розчин 4-(2-аміноетил)морфолін-3-ону I-342 (1 г, 6,94 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (cas: 3261-87-8, 1,09 г, 1,2 еквів.) у 10 мл ДХМ перемішували впродовж 2 годин, та потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (з 0,1 % мурашиної кислоти), градієнт:5-15 % MeCN) з одержанням сполуки I-343 (50 мг, 3 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 277 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,65 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,82 – 3,75 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 6H), 3,24 (m, 2H), 3,18 (s, 2H).

Синтез сполуки I-348 включав 5 стадій як показано у наступній Схемі 120.

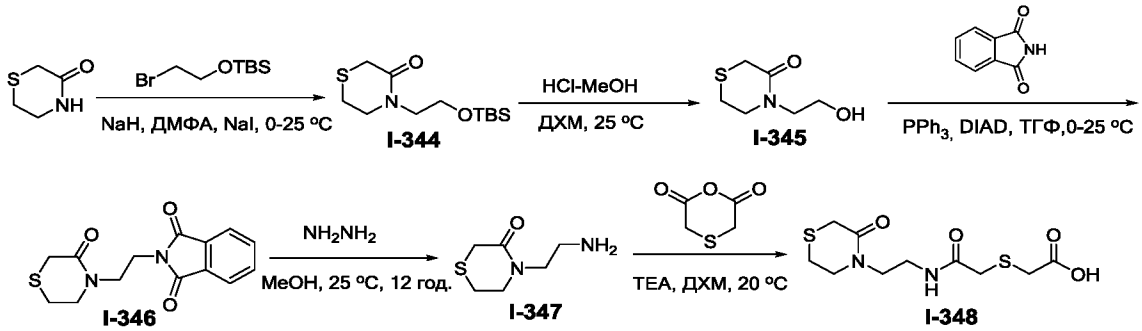


Схема 120

Стадія 1: 4-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)тіоморфолін-3-он (I-344)

До розчину тіоморфолін-3-ону (cas: 20196-21-8, 1,17 г, 10 ммоль) у безводному ДМФА (10 мл) додавали гідрид натрію (cas: 7646-69-7, 1,20 г, 30 ммоль, 3,0 еквів.) у льодяній бані у атмосфері N_2. Через 30 хвилин при 0 °С до цього розчину додавали (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (cas: 86864-60-0, 3,59 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 5 годин. Після закінчення, цю реакцію гасили водою (5 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл) та сушили за допомогою Na_2SO_4, потім концентрували при зниженому тиску до отримання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-344 (1,40 г, 54 % вихід) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 276,1 (M+1).

Стадія 2: 4-(2-гідроксиетил)тіоморфолін-3-он (I-345)

До розчину 4-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)тіоморфолін-3-ону I-344 (1,40 г, 5,09 ммоль) у ДХМ (15 мл), який попередньо охолоджували у бані лід-вода, додавали HCl у MeOH (30 % об./об., 10 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 3 годин. Після закінчення реакції, отриманий розчин концентрували при зниженому тиску до отримання залишку. Цей залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-345 (0,71 г, 87 % вихід) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 162,1 (M+1).

Стадія 3: 2-(2-(3-оксотіоморфоліно)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-346)

До розчину 4-(2-гідроксиетил)тіоморфолін-3-ону I-345 (0,71 г, 4,41 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл) при 0-5 °С додавали фталімід (cas: 85-41-6, 0,72 г, 1,1 еквів.) та PPh_3 (1,74 г, 1,5 еквів.) у атмосфері N_2. Через 30 хвилин додавали DIAD (2,67 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до отримання залишку, який

очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання іміду I-346 (0,90 г, 70 % вихід, приблизно 50 % чистоти, забруднений PPh_3O) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,1 (M+1).

Стадія 4: 4-(2-аміноетил)тіоморфолін-3-он (I-347)

До розчину 2-(2-(3-оксотіоморфоліно)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-346 (0,9 г, 1,24 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 0,14 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, що забезпечувало одержання аміну I-347 у вигляді блідого масла (0,41 г, 82 % вихід, приблизно 40 % чистоти). MS (ESI, поз. іон) m/z: 162,1 (M+1).

Стадія 5: 2-((2-оксо-2-((2-(3-оксотіоморфоліно)етил)аміно)етил)тіо)-оцтова кислота (I-348)

Розчин 4-(2-аміноетил)тіоморфолін-3-ону I-347 (0,41 г, 2,56 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (cas: 3261-87-8, 0,405 г, 3,07 ммоль, 1,2 еквів.) у ДХМ (5 мл) та ДМФА (2,0 мл) перемішували впродовж 16 годин при 25 °C. Після закінчення реакції, цю суміш концентрували за допомогою вакууму, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 %ТФОК), Градієнт: 20-30 % MeCN) з одержанням 22,8 мг (3 % вихід) сполуки I-348 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 293,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,41 (s, 1H), 3,70 (ddd, 4H), 3,55 (d, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,93 – 2,89 (m, 2H).

Синтез сполуки I-351 включав 3 стадії з попередньо описаної проміжної сполуки I-346 як показано у наступній Схемі 121.

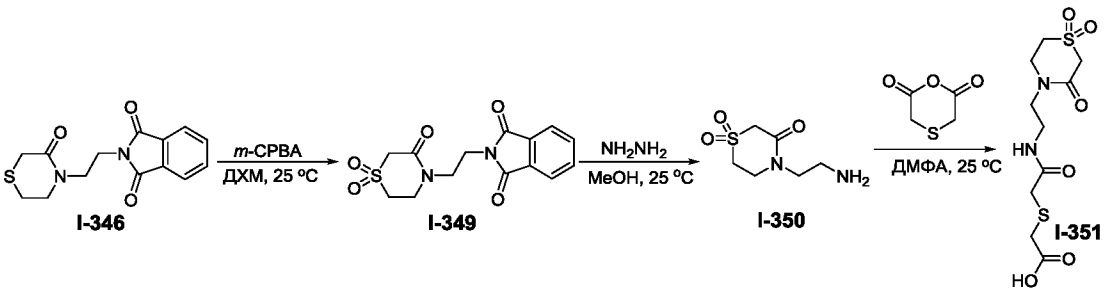


Схема 121

Стадія 1: 2-(2-(1,1-діоксидо-3-оксотіоморфоліно)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-349)

До розчину 2-(2-(3-оксотіоморфоліно)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-346 (2,3 г, чистота 50 %, 7,9 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0-5 °C додавали м-хлорпербензойну кислоту (4,08 г, 3,0 еквів.). Цю суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш промивали насиченим водним розчином Na_2SO_3 (10 мл), насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушили та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сульфону I-349 у вигляді білої твердої речовини (0,3 г, 23 % вихід, приблизно 80 % чистоти). MS (ESI, поз. іон) m/z: 323,1 (M+1).

Стадія 2: 4-(2-аміноетил)тіоморфолін-3-ону 1,1-діоксид (I-350)

До розчину 2-(2-(1,1-діоксидо-3-оксотіоморфоліно)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-349 (0,3 г, 0,93 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали гідразин (85 % розчин у H_2O, 0,042 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до отримання залишу, який очищували обернено-фазовою хроматографією, що забезпечувало одержання аміну I-350 (0,1 г, 56 % вихід, приблизно 80 % чистоти) у вигляді блідого масла. MC (ESI, поз. іон) m/z: 193,1 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-оксо-2-((2-(3-оксотіоморфоліно)етил)аміно)етил)тіо) оцтова кислота (I-351)

Розчин 4-(2-аміноетил)тіоморфолін-3-ону 1,1-діоксиду I-350 (0,1 г, 0,52 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (cas: 3261-87-8, 0,082 г, 0,62 ммоль, 1,2 еквів.) у ДМФА (4 мл) перемішували впродовж 3 годин при 25 °C. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання блідого масла. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 % ТФОК), Градієнт:1-3 % MeCN), що забезпечувало одержання 63,4 мг (38 % вихід) кислоти I-351 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 325,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,19 (s, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,59 – 3,53 (m, 2H), 3,41 – 3,37 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,25 (s, 2H).

Синтез сполуки I-356 включав 5 стадій як показано у наступній Схемі 122.

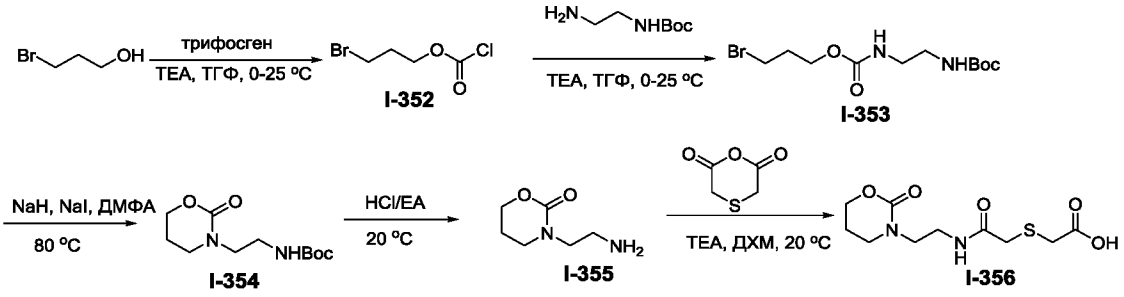


Схема 122

Стадія 1: 3-бромпропіл-карбонохлоридат (I-352)

До розчину 3-бромпропан-1-олу (cas: 627-18-9, 600 мг, 4,3 ммоль) у 15 мл ТГФ, який попередньо охолодили до 0 °C, додавали TEA (0,9 мл) та розчин трифосгену (600 мг, 0,5 еквів.) у 5 мл ТГФ у атмосфері N_2. Реакційну суміш контролювали за допомогою РХ-МС (аліквоту реакційної суміші обробляли за допомогою $BnNH_2$ перед дослідженням). Через 30 хвилин реакційну суміш використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 272,2 (M+1).

Стадія 2: 3-бромпропіл трет-бутил етан-1,2-діілдикарбамат (I-353)

До реакційної суміші з попередньої стадії однією порцією додавали трет-бутил (2-аміноетил)карбамат (1 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 25 °C впродовж 15 годин. Після закінчення реакції, цю реакцію гасили водою (50 мл), та екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання 1,2 г (86 % вихід, 2 стадії) карбамату I-353 у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 347,2 (M+23).

Стадія 3: трет-бутил (2-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)етил)карбамат (I-354)

Розчин 3-бромпропіл трет-бутил етан-1,2-діілдикарбамату I-353 (1,1 г, 3,4 ммоль), NaH (360 мг, 2,5 еквів., 60 % дисперсія у мінеральному маслі), NaI (350 мг, 1 еквів.) у ДМФА (60 мл) нагрівали до 80 °C впродовж 2 годин. Після закінчення, реакційну суміш гасили водою (30 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (EtOAc), що забезпечувало одержання оксазинону I-354 (100 мг, 12 %) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 267,2 (M+23).

Стадія 4: 3-(2-аміноетил)-1,3-оксазинан-2-он (I-355)

Розчин трет-бутил (2-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)етил)карбамату (100 мг, 0,4 ммоль) у HCl (2M у EtOAc, 3 мл) перемішували при 25 °C впродовж 2 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання аміну I-355 (30 мг, 50 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 145,2 (M+1).

Стадія 5: 2-((2-оксо-2-((2-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)етил)аміно)етил)тіо)-оцтова кислота (I-356)

До перемішуваного розчину 3-(2-аміноетил)-1,3-оксазинан-2-ону I-355 (30 мг, 0,2 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (cas:3261-87-8, 27 мг, 1 еквів.), TEA (4 краплі) при 25 °C. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, та потім концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 % ТФОК), градієнт: 2-8 % MeCN), що забезпечувало одержання кислоти I-356 (15 мг, 27 %) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 277,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (s, 1H), 4,33 – 4,28 (m, 2H), 3,63 – 3,58 (m, 2H), 3,57 – 3,52 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,11 – 2,07 (m, 2H).

Синтез сполуки I-363 включав 7 стадій як показано у наступній Схемі 123.

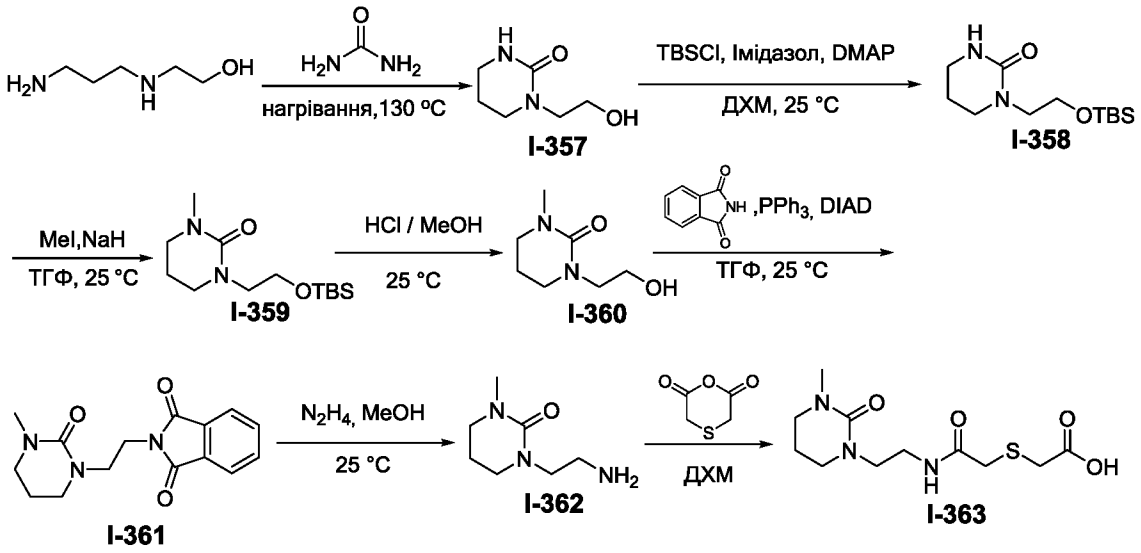


Схема 123

2-((2-((2-(3-метил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-363):

Стадія 1: 1-(2-гідроксиетил)тетрагідропіримідин-2(1H)-он (I-357)

2-((3-амінопропіл)аміно)етан-1-ол (5,9 г, 50 ммоль, cas#: 4461-39-6) та сечовину (4,5 г, 1,5 еквів., cas#: 57-13-6) у запаяній пробірці нагрівали при 130 °C впродовж 10 годин. Після закінчення реакції, залишок очищували шляхом силікагелевої колонкової хроматографії (20 % MeOH у дихлорметані), що забезпечувало одержання спирту I-357 (1 г, 14 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI, поз. іон) m/z: 145,1 (M+1).

Стадія 2: 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-тетрагідро-піримідин-2(1H)-он (I-358)

До розчину 1-(2-гідроксиетил)тетрагідропіримідин-2(1H)-ону I-357 (2,6 г, 18 ммоль), DMAP (220 мг, 0,1 еквів.) та імідазолу (2,5 г, 2,0 еквів.) у 30 мл ДХМ додавали TBSCl (2,7 г, 1,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім розбавляли за допомогою 50 мл води та екстрагували за допомогою ДХМ (30 мл х 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання 3,1 г (67 % вихід) силілового ефіру I-358 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 259,1 (M+1).

Стадія 3: 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-метилтетрагідро-піримідин-2(1H)-он (I-359)

До розчину 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)тетрагідропіримідин-2(1H)-ону I-358 (2,1 г, 8 ммоль) та NaH (960 мг, 5,0 еквів.) у ТГФ (30 мл) при 0 °C додавали MeI (3,4 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім розчинник видаляли у вакуумі, та отриманий залишок очищували колонковою хроматографією (ДХМ), що забезпечувало одержання силілового ефіру I-359 (1,1 г, 50 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 273,1 (M+1).

Стадія 3: 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-метилтетрагідро-піримідин-2(1H)-он (I-360)

До розчину 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-метилтетрагідро-піримідин-2(1H)-ону I-359 (1,1 г, 4 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали HCl у MeOH (30 % об./об., 10 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години, потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання спирту I-360 (600 мг, 95 % вихід) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 159,1 (M+1).

Стадія 4: 2-(2-(3-метил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етил)-ізоіндолін-1,3-діон (I-361)

До розчину 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-метил-тетрагідропіримідин-2(1H)-ону I-360 (600 мг, 3,8 ммоль) у ТГФ (20 мл) при 0-5 °C додавали фталімід (cas: 85-41-6, 592 мг, 1,05 еквів.), PPh_3 (1,5 г, 1,5 еквів.) у атмосфері N_2. Через 30 хвилин додавали DIAD (2,3 г, 3,0 еквів.) та реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 6 годин. Потім реакцію гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), та сушили за допомогою Na_2SO_4, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією (50 % EtOAc у петролейному ефірі), що забезпечувало

одержання фталіміду I-361 (280 мг, 26 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 288,1 (M+1).

Стадія 5: 1-(2-аміноетил)-3-метилтетрагідропіримідин-2(1H)-он (I-362)

До розчину 2-(2-(3-метил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етил)-ізоіндолін-1,3-діону I-361 (280 мг, 0,98 ммоль) у MeOH (5 мл) при 0-5 °C додавали NH_2NH_2 (85 % розчин у H_2O, 200 мг, 5,6 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Потім цю суспензію фільтрували, та фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання сирого аміну I-362 (0,2 г) у вигляді блідого масла, який переносили у наступну стадію. MS (ESI, поз. іон) m/z: 158,1 (M+1).

Стадія 6: 2-((2-оксо-2-((2-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етил)-аміно)етил)тіо) оцтова кислота (I-363)

Розчин 1-(2-аміноетил)-3-метилтетрагідропіримідин-2(1H)-ону I-362 (200 мг, 1,27 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (cas: 3261-87-8, 300 мг, 1,8 еквів.) у 5 мл ДХМ перемішували впродовж 2 годин, та потім концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання сирого продукту у вигляді блідого масла. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (з 0,1 % мурашиної кислоти) градієнт: 5-15 % MeCN) забезпечувало одержання сполуки I-363 (50 мг, 14 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 290,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,5-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H).

Синтез сполуки I-366 включав 3 стадії з попередньо описаної проміжної сполуки I-357 як показано у наступній Схемі 124.

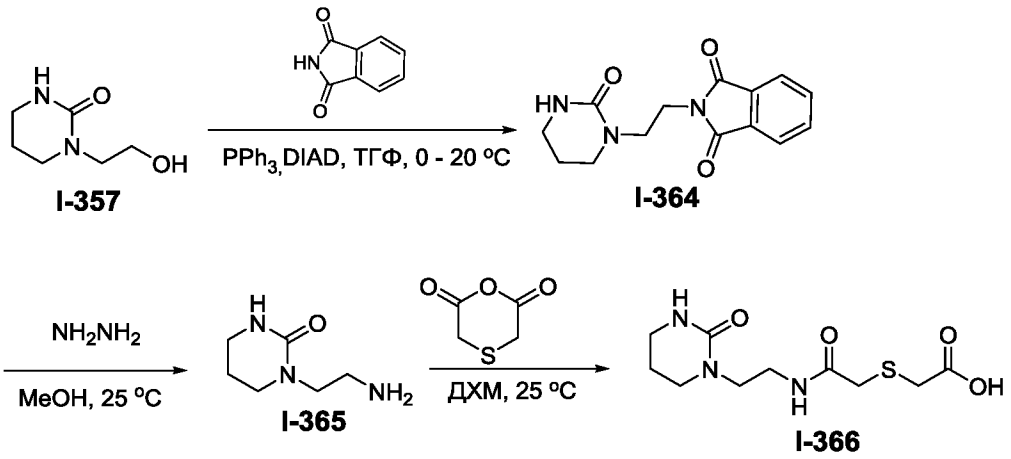


Схема 124

2-((2-оксо-2-((2-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етил)аміно)етил)-тіо)оцтова кислота (I-366):

Стадія 1: 2-(2-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-364)

До розчину 1-(2-гідроксиетил)тетрагідропіримідин-2(1H)-ону I-357 (1 г, 6,9 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 0-5 °C додавали фталімід (cas: 85-41-6, 1 г, 1,05 еквів.) та PPh_3 (2,7 г, 1,5 еквів.). Через 30 хвилин додавали DIAD (4,2 г, 3,0 еквів.) та реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 6 годин. Потім реакцію гасили водою (5 мл), екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), та сушили за допомогою Na_2SO_4, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої колонкової хроматографії (50 % EtOAc у петролейному ефірі), що забезпечувало одержання 800 мг (43 % вихід) фталіміду I-364 у вигляді жовтої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 274,1 (M+1).

Стадія 2: 1-(2-аміноетил)-3-метилпіролідин-2-он (I-365)

До розчину 2-(2-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-364 (0,2 г, 0,7 ммоль) у MeOH (5 мл) при 0-5 °C додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 200 мг, 5,5 ммоль). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 7 годин, потім фільтрували, та фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання сирого аміну I-365 (0,12 г) у вигляді блідого масла. Сирий продукт використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 145,1 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-оксо-2-((2-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)етил)-аміно)етил)тіо)оцтова кислота (I-366)

Розчин 1-(2-аміноетил)-3-метилпіролідин-2-ону I-365 (120 мг, 0,83 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (cas: 3261-87-8, 167 мг, 1,5 еквів.) у 5 мл ДХМ перемішували впродовж 2 годин, та потім концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту у вигляді блідого масла. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК), градієнт: 5-15 % MeCN), що забезпечувало одержання 80 мг (35 % вихід) сполуки I-366 у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 276,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,54 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,51 (d, J=5,1 Гц, 2H), 3,42-3,36 (m, 3H), 3,34 – 3,29 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,25 (s, 2H).

Синтез сполуки I-373 включав 8 стадій як показано у наступній Схемі 125.

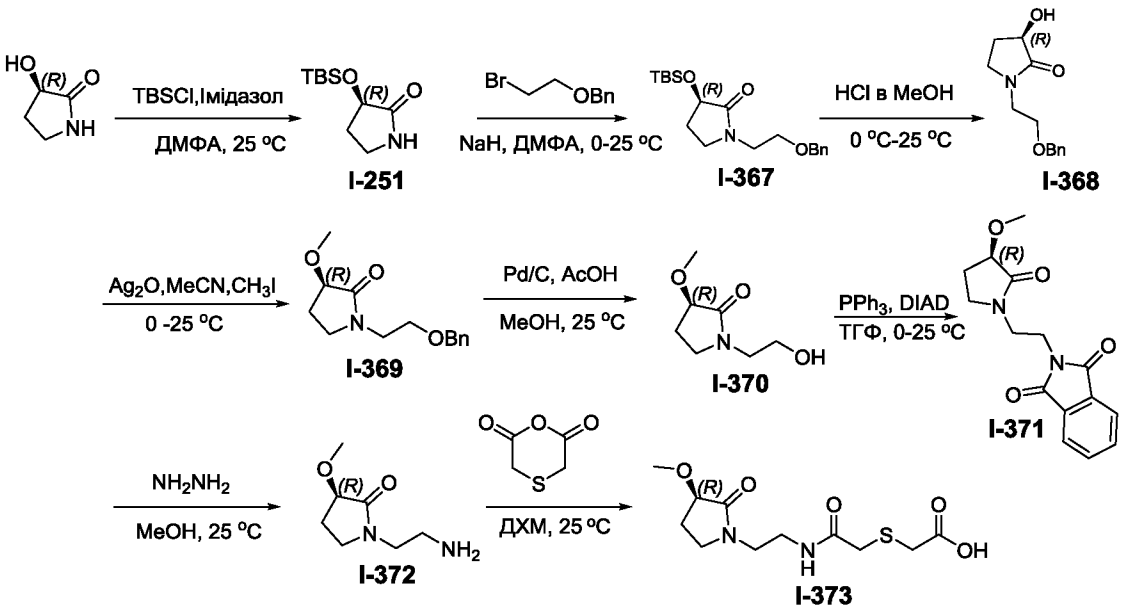


Схема 125

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: (R)-1-(2-(бензоїлокси)етил)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)піролідин-2-он (I-367)

До розчину (R)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідин-2-ону I-251 (8 г, 37,2 ммоль) у безводному ДМФА (80 мл) при 0-5 °C додавали NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 3,72 г, 2,5 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при 0-5 °C та додавали ((2-брометокси)-метил)бензол (cas: 1462-37-9, 11,9 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури. Через 12 годин РХ-МС показала, що реакція закінчилася. Додавали H_2O (20 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти концентрували при зниженому тиску та сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання сполуки I-367 (5 г, 39 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 350 (M+1).

Стадія 2: (R)-1-(2-(бензоїлокси)етил)-3-гідроксипіролідин-2-он (I-368)

До розчину (R)-1-(2-(бензоїлокси)етил)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)піролідин-2-ону I-367 (5 г, 14,32 ммоль) додавали HCl у MeOH (30 % об./об., 30 мл) та реакційну суміш перемішували при 0-5 °C впродовж 0,5 години. Коли РХ-МС аналіз показав, що реакція закінчилася, реакційну суміш концентрували та сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:10), що забезпечувало одержання сполуки I-368 (2,36 г, 70 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 236 (M+1).

Стадія 3: (R)-1-(2-(бензоїлокси)етил)-3-метоксипіролідин-2-он (I-369)

До розчину (R)-1-(2-(бензоїлокси)етил)-3-гідроксипіролідин-2-ону I-368 (2,36 г, 10,0 ммоль) у безводному MeCN (30 мл) при 0-5 °C додавали Ag_2O (4,65 г, 2,0 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш потім перемішували впродовж 5 хвилин та додавали CH_3I (1,28 г, 0,9 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 10 годин. Коли РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір:

EtOAc=1:1), що приводило до отримання сполуки I-369 (1,7 г, 68 %) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 250 (M+1).

Стадія 4: (R)-1-(2-гідроксиетил)-3-метоксипіролідин-2-он (I-370)

До розчину (R)-1-(2-(бензоїлокси)етил)-3-метоксипіролідин-2-ону I-369 (1,7 г, 6,82 ммоль) у MeOH (10 мл) швидко додавали Pd/C (170 мг) у атмосфері H_2 (1 атм.). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. Коли РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску до отримання залишку. Сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:10), що забезпечувало одержання сполуки I-370 (0,15 г, 14 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 160 (M+1).

Стадія 5: (R)-2-(2-(3-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-371)

Розчин (R)-1-(2-гідроксиетил)-3-метоксипіролідин-2-ону I-370 (0,15 г, 0,94 ммоль), фталімід (cas: 85-41-6, 0,148 г, 1,1 еквів.) та PPh_3 (0,369 г, 1,5 еквів.) у безводному ТГФ (3 мл) перемішували при 0-5 °C впродовж 0,5 години. Потім додавали DIAD (0,569 г, 3,0 еквів.) та реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 7 годин. Реакційну суміш потім концентрували, що забезпечувало одержання сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:10), що приводило до отримання сполуки I-371 (0,5 г, 50 % чистота, 50 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 275 (M+1).

Стадія 6: (R)-1-(2-аміноетил)-3-метоксипіролідин-2-он (I-372)

До розчину (R)-2-(2-(3-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-371 (0,5 г, 1,74 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали гідразину гідрат (80 % розчин, 0,130 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували. Цей фільтрат концентрували та сирий продукт I-372 (0,5 г) використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 159 (M+1).

Стадія 7: (R)-2-((2-((2-(3-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-373)

До розчину (R)-1-(2-аміноетил)-3-метоксипіролідин-2-ону I-372 (0,5 г, 3,3 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (cas: 3261-87-8, 0,653 г, 1,5 еквів.) у 5 мл ДХМ додавали ТЕА (0,066 г, 0,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, та потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (0,1 % ТФОК), градієнт: 5-15 % MeCN), що забезпечувало одержання сполуки I-373 (50 мг, 5 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,33 – 3,26 (m, 3H), 3,19 (m, 5H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

Синтез сполуки I-380 включав 8 стадій як показано у наступній Схемі 126.

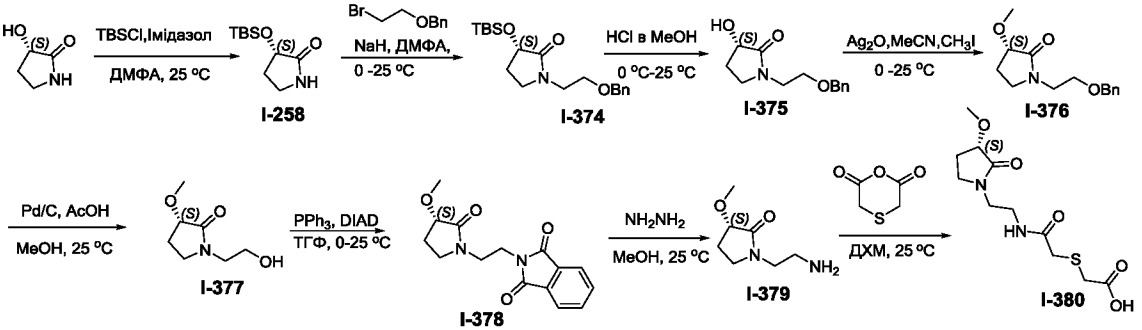


Схема 126

(S)-2-((2-((2-(3-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)-оцтова кислота (I-380)

Шлях синтезу для одержання сполуки I-380 є подібним до одержання сполуки I-373 та починали з (S)-3-гідроксипіролідин-2-ону (cas: 34368-52-0). Карбонову кислоту I-380 (бліде масло, 50 мг, 3 % вихід) виділяли шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ (з 0,1 %ТФОК), Градієнт: 5-15 % MeCN). MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,11 (s, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,33 – 3,25 (m, 3H), 3,25 – 3,14 (m, 5H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H).

Синтез сполуки I-386 включав 6 стадій з попередньо описаної проміжної сполуки I-259 як показано у наступній Схемі 127.

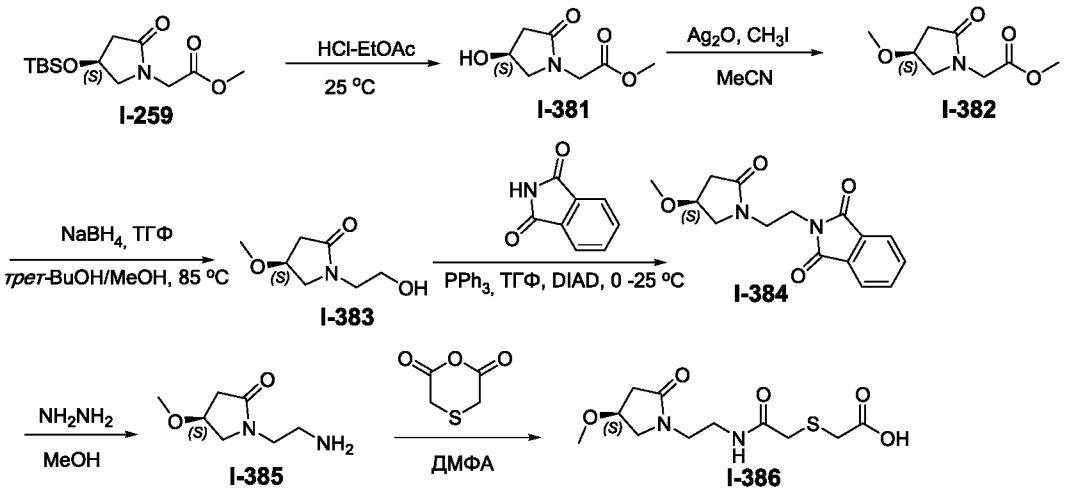


Схема 127

Стадія 1: Метил (S)-2-(4-гідрокси-2-оксопіролідин-1-іл)ацетат (I-381)

До розчину метил (S)-2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-259 (2,1 г, 7,32 ммоль) у MeOH (15 мл) при 0-5 °C додавали HCl у EtOAc (2M, 15 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 4 годин. Після закінчення реакції, гідроксид амонію (приблизно 0,2 мл) додавали для доведення pH до 7, та потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання складного ефіру I-381 (1,3 г, 102 % вихід) у вигляді блідого масла. МС (ESI, поз. іон) m/z: 174,1 (M+1).

Стадія 2: Метил (S)-2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)ацетат (I-382)

До розчину метил (S)-2-(4-гідрокси-2-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-381 (1,3 г, 7,51 ммоль) у ацетонітрилі (15 мл) при 0-5 °C додавали оксид срібла (cas:260667-12-3, 2,62 г, 1,5 еквів.) та йодметан (0,96 г, 0,9 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин. Після закінчення реакції, реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання складного ефіру I-382 (0,48 г, 35 % вихід) у вигляді блідого масла. МС (ESI, поз. іон) m/z: 184,1 (M+1).

Стадія 3: (S)-1-(2-гідроксиетил)-4-метоксипіролідин-2-он (I-383)

До розчину метил (S)-2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-382 (0,25 г, 1,50 ммоль) у t-BuOH (10 мл) додавали боргідрид натрію (0,228 г, 4,0 еквів.) у MeOH (0,5 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години при 85 °C. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок гасили водою (2 мл), та екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), та сушили над Na_2SO_4, потім концентрували та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання спирту I-383 (0,11 г, 46 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 160,1 (M+1).

Стадія 4: (S)-2-(2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-384)

До розчину (S)-1-(2-гідроксиетил)-4-метоксипіролідин-2-ону I-383 (0,31 г, 1,95 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали фталімід (0,32 г, 1,1 еквів.) та PPh_3 (0,77 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години при 0-5 °C у атмосфері N_2 та додавали DIAD (1,18 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 годин, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання фталіміду I-384 у вигляді жовтого масла (0,40 г, 71 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 289,1(M+1).

Стадія 5: (S)-1-(2-аміноетил)-4-метоксипіролідин-2-он (I-385)

До розчину (S)-2-(2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-384 (0,40 г, 1,39 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали гідразин (85 % у H_2O, 0,06 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин, потім концентрували при зниженому тиску. ДХМ (10 мл) додавали до залишку та цю суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання сирого аміну I-

385 у вигляді блідого масла, 0,18 г, 82 % вихід), яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 159,1 (M+1).

Стадія 6: (S)-2-((2-((2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-386)

Розчин (S)-1-(2-аміноетил)-4-метоксипіролідин-2-ону I-385 (0,18 г, 1,13 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (0,19 г, 1,3 еквів.) у ДМФА (5 мл) перемішували впродовж 2 годин при 25 °C, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді блідого масла. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК), градієнт:1-3 % MeCN), що забезпечувало одержання 137 мг (42 % вихід) сполуки I-386 у вигляді блідого масла. МС (ESI, поз. іон) m/z: 291,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,72 (dd, 6,7 Гц, 1H), 2,53 (dd, 1,6 Гц, 1H).

Синтез сполуки I-392 включав 6 стадій з попередньо описаної проміжної сполуки I-252 як показано у наступній Схемі 128.

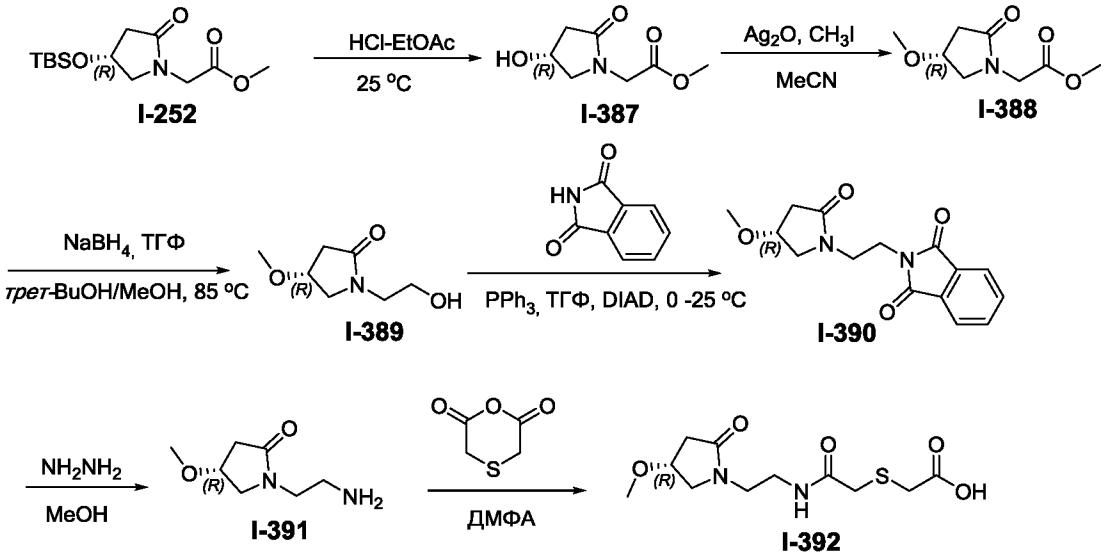


Схема 128

Стадія 1: Метил (R)-2-(4-гідрокси-2-оксопіролідин-1-іл)ацетат (I-387)

До розчину метил (R)-2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-252 (3,7 г, 12,89 ммоль) у MeOH (20 мл) при 0-5 °C додавали HCl у EtOAc (2M, 20 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин. Після закінчення реакції, гідроксид амонію (приблизно 0,4 мл) додавали для доведення pH до 7, та потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання спирту I-387 у вигляді блідого масла (2,1 г, 94 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 174,1 (M+1).

Стадія 2: Метил (R)-2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)ацетат (I-388)

До розчину метил (R)-2-(4-гідрокси-2-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-387 (2,1 г, 12,14 ммоль) у ацетонітрилі (20 мл) при 0-5 °C додавали оксид срібла (4,22 г, 1,5 еквів.) та йодметан (1,55 г, 0,9 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин, потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання складного ефіру I-388 у вигляді блідого масла (0,83 г, 37 % вихід). МС (ESI, поз. іон) m/z: 184,1 (M+1).

Стадія 3: (R)-1-(2-гідроксиетил)-4-метоксипіролідин-2-он (I-389)

До розчину метил (R)-2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)ацетату I-388 (1,2 г, 6,42 ммоль) у t-BuOH (10 мл) додавали боргідрид натрію (0,73 г, 3,0 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години при 80 °C, потім охолоджували та концентрували при зниженому тиску. Залишок гасили водою (2 мл) та екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл) та сушили над Na_2SO_4, потім концентрували та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання спирту I-389 у вигляді блідого масла (0,52 г, 51 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 160,1 (M+1).

Стадія 4: (R)-2-(2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-390)

До розчину (R)-1-(2-гідроксиетил)-4-метоксипіролідин-2-ону I-389 (0,58 г, 3,64 ммоль) у ТГФ (6 мл) додавали фталімід (0,59 г, 1,1 еквів.) та PPh_3 (1,43 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години у бані лід-вода у атмосфері N_2. Потім додавали DIAD (2,21 г, 3,0 еквів.) та реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання фталіміду I-390 у вигляді жовтого масла (0,45 г, 43 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 289,1 (M+1).

Стадія 5: (R)-1-(2-аміноетил)-4-метоксипіролідин-2-он (I-391)

До розчину (S)-2-(2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-390 (0,45 г, 1,56 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали гідразин (85 % у H_2O, 0,07 г, 1,87 ммоль, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин, потім концентрували. Залишок розбавляли у ДХМ (10 мл) та цю суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання сирого аміну I-391 у вигляді блідого масла (0,21 г, 85 % вихід, 85 % чистота), яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 159,1 (M+1).

Стадія 6: (R)-2-((2-((2-(4-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-392)

Розчин (R)-1-(2-аміноетил)-4-метоксипіролідин-2-ону I-391 (0,21 г, 1,33 ммоль) та тіодигліколевий ангідрид (0,23 г, 1,3 еквів.) у ДМФА (5 мл) перемішували впродовж 2 годин при 25 °C, потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК), Градієнт: 1-3 % MeCN) з одержанням 117,5 мг (41 % вихід) кислоти I-392 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,52 (s, 1H), 4,04 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,47 (dd, 1H).

Синтез сполук (S*)-I-395 та (R*)-I-395 включав 4 стадії як показано у Схемі 129.

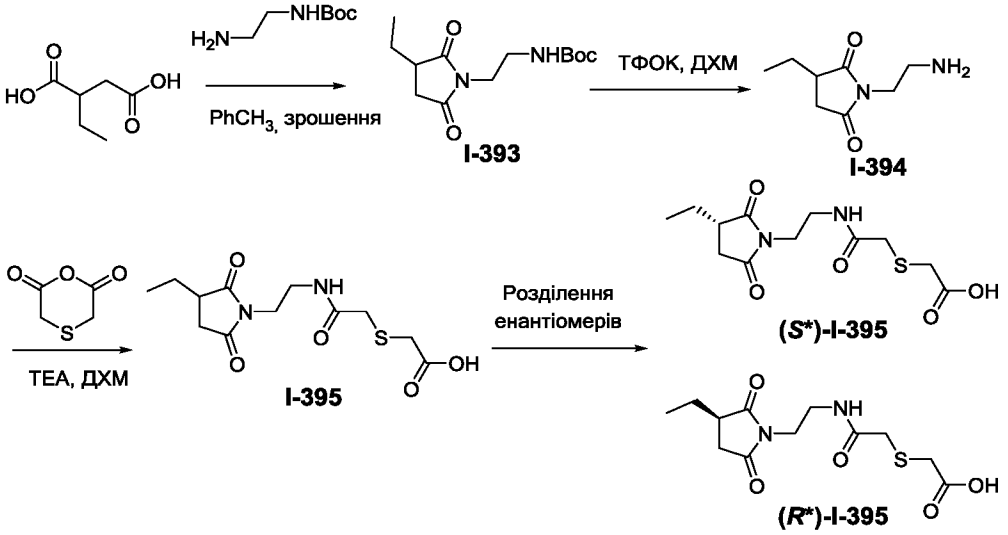


Схема 129

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: Трет-бутил (2-(3-етил-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)карбамат (I-393)

Розчин 2-етилбурштинової кислоти (cas: 636-48-6, 0,2 г, 1,37 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (0,26 г, 1,2 еквів.) у 5 мл $PhCH_3$ нагрівали до зрошення зі зворотним холодильником впродовж 7 годин. Через РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очищували шляхом препаративної ТШХ (EtOAc:петролейний ефір=2:1), що забезпечувало одержання іміду I-393 (0,15 г, 41 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 293 (M+Na).

Стадія 2: 1-(2-аміноетил)-3-етилпіролідин-2,5-діон (I-394)

Розчин трет-бутил (2-(3-етил-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)карбамату I-393 (250 мг, 0,93 ммоль) у суміші ТФОК/ДХМ (1:3 об./об., 8 мл) перемішували при 25 °C впродовж 1 години. Коли

РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 1-(2-аміноетил)-3-етилпіролідине-2,5-діону I-394 (500 мг) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 171 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-((2-(3-етил-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-395)

До розчину (S)-1-(2-аміноетил)-3-гідроксипіролідин-2,5-діону I-394 (500 мг, 1,77 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (257 мг, 1,1 еквів.) у 5 мл ДХМ додавали ТЕА (257 мг, 1,1 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % мурашина кислота)), що забезпечувало одержання рацемічної карбонової кислоти I-395 у вигляді блідого масла (220 мг, 41 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 303,1 (M+1).

(S)-2-((2-((2-(3-етил-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо) оцтова кислота ((S*)-I-395)

(S*)-I-395 (бліде масло, 80 мг, 36 % вихід) виділяли хіральним розділенням (Superchiral S-AD (Chiralway), 2 см I.D. * 25 см довжина, 5 мкм, CO_2 / EtOH=70/30 (об./об.)) з рацемічної кислоти I-395. MS (ESI, поз. іон) m/z: 303,1(M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,58 – 3,45 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,93 – 2,72 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 0,99 (m, 3H).

(R)-2-((2-((2-(3-етил-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо) оцтова кислота ((R*)-I-395)

(R*)-I-395 (бліде масло, 80 мг, 36 % вихід) виділяли хіральним розділенням (Superchiral S-AD (Chiralway), 2 см I.D. * 25 см довжина, 5 мкм, CO_2 / EtOH=70/30 (об./об.)) з рацемічної кислоти I-395. MS (ESI, поз. іон) m/z: 303,1(M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (s, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,94 – 2,67 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,95 (m 3H).

Синтез сполуки I-398 включав 3 стадії як показано у Схемі 130. I-399, енантіомер I-398, отримували, використовуючи аналогічний шлях синтезу.

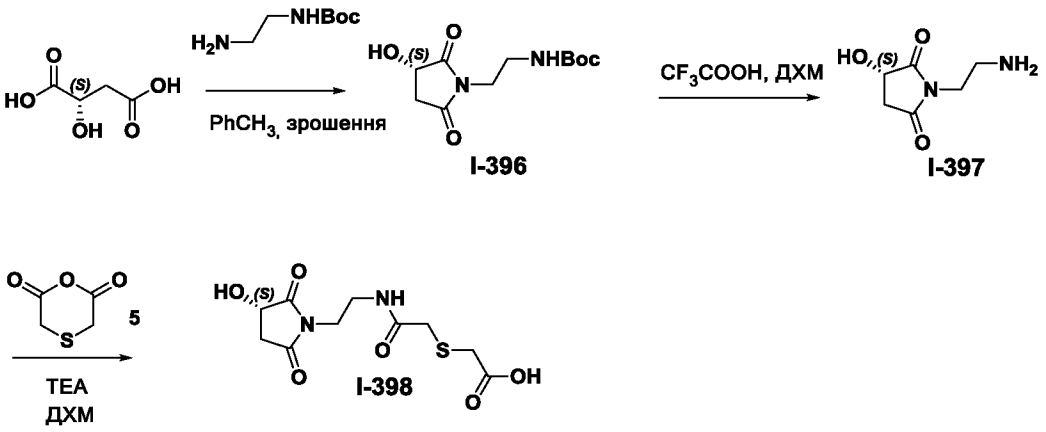


Схема 130

Стадія 1: Трет-бутил (S)-(2-(3-гідрокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)карбамат (I-396)

Розчин (S)-2-гідроксибурштинової кислоти (cas: 97-67-6, 2 г, 14,9 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (2,88 г, 1,2 еквів.) у 10 мл толуолу нагрівали до зрошення зі зворотним холодильником впродовж 7 годин. Коли РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (EtOAc:петролейний ефір=2:1), що забезпечувало одержання 1,9 г (49 % вихід) проміжного трет-бутил (S)-(2-(3-гідрокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)карбамату I-396 у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 281 (M+Na).

Стадія 2: (S)-1-(2-аміноетил)-3-гідроксипіролідин-2,5-діон (I-397)

Розчин трет-бутил (S)-(2-(3-гідрокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)-етил)карбамату I-396 (300 мг, 1,06 ммоль) у суміші ТФОК/ДХМ (1:3 об./об., 8 мл) перемішували при 25 °C впродовж 1 години. Коли РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання (S)-1-(2-аміноетил)-3-гідроксипіролідин-2,5-діону I-397 (400 мг) у вигляді блідого масла, яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 159 (M+1).

Стадія 3: (S)-2-((2-((2-(3-гідрокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-398)

Розчин (S)-1-(2-аміноетил)-3-гідроксипіролідин-2,5-діону I-397 (200 мг, 1,3 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (167 мг, 1,3 ммоль) у 5 мл ДХМ додавали TEA (157 мг, 1,2 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ з одержанням карбонової кислоти I-398 (83 мг, 22 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,16-8,13 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H).

R-2-((2-((2-(3-гідрокси-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-399)

Сполуку I-399 одержували з (2R)-яблучної кислоти у вигляді блідого масла з 79 % виходом. MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,15-8,12 (m, 1H), 4,47-4,44(m, 1H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,26-3,16 (m, 2H), 3,14(s, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H).

Синтез рацемічної сполуки (±)-I-403 включав 3 стадії як показано у наступній Схемі 131. Проміжну сполуку I-404 потім виділяли шляхом хірального розділення.

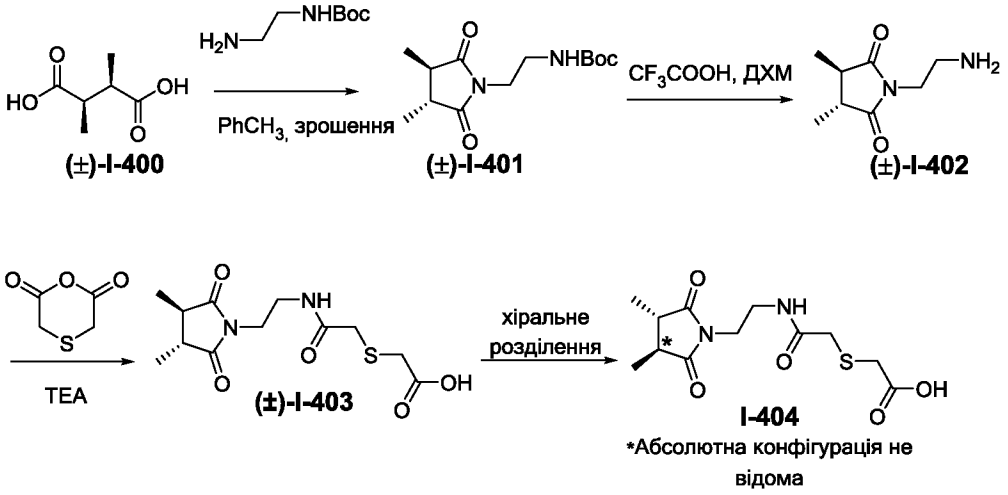


Схема 131

2-((2-((2-(3,4-диметил-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-404)

Шлях синтезу для одержання сполуки I-404 є подібним до одержання сполуки I-398 та починали з (±)-(2R*,3R*)-2,3-диметилбурштинової кислоти, (±)-I-400 (cas: 13545-04-5). Сполуку I-404 (бліде масло, 30 мг, 15 % вихід) виділяли шляхом хірального розділення (Superchiral S-AD (Chiralway), 2 см I.D. * 25 см довжина, 5 мкм, гексан/EtOH=60/40 (об./об.)) з рацемічної кислоти I-403. MS (ESI, поз. іон) m/z: 303,1 (M+1).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,34 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,5(s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,3 (m, 6H).

Синтез (R*)-I-409 та (S*)-I-409 включав 5 стадій як показано у наступній Схемі 132.

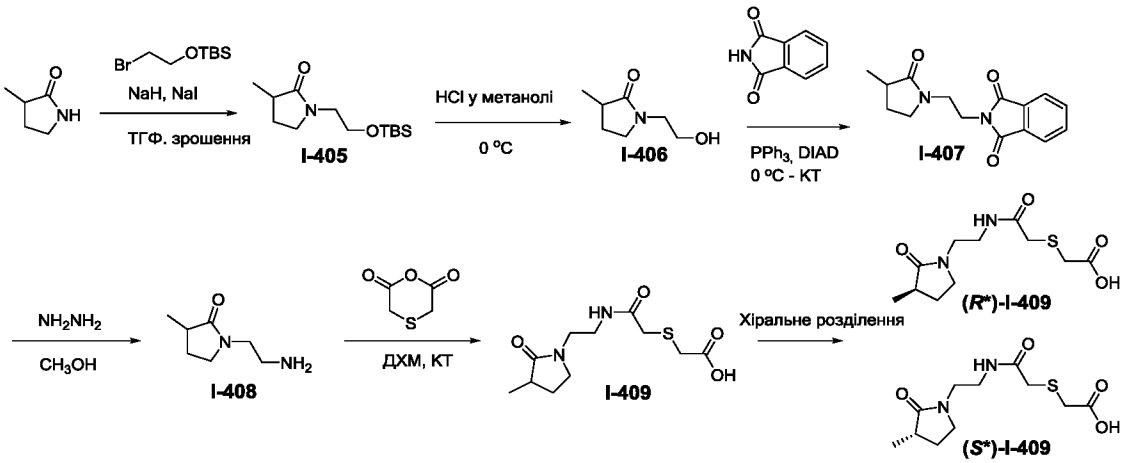


Схема 132

Стадія 1: 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-метилпіролідин-2-он (I-405)

До розчину 3-метилпіролідин-2-ону (cas: 2555-05-7, 0,3 г, 3 ммоль) у ТГФ (10 мл) при 0-5 °C додавали NaH (0,242 г, 2 еквів.) у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години, потім додавали (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (cas: 86864-60-0, 0,86 г, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 5 годин. Потім реакцію гасили водою (5 мл), та екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання сполуки I-405 (0,25 г, 32 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 258(M+1).

Стадія 2: 1-(2-Гідрокси-етил)-3-метил-піролідин-2-он (I-406)

До розчину 1-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-метилпіролідин-2-ону I-405 (0,3 г, 3 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали HCl у MeOH (30 %, 3 мл) у атмосфері N_2. Цю суміш перемішували впродовж 0,5 години. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого спирту I-406 у вигляді блідого масла (0,25 г), яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 144 (M+1).

Стадія 3: 2-(2-(3-Метил-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-407)

До розчину 1-(2-гідроксиетил)-3-метилпіролідин-2-ону I-406 (0,25 г, 1,75 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали фталімід (cas: 85-41-6, 0,25 г, 1,5 еквів.) та PPh_3 (0,68 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш охолоджували до 0-5 °C та додавали DIAD (1,059 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 6 годин, потім гасили водою (5 мл), та екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого продукту I-407 (чистота: 67 %, 0,3 г, 48 % вихід), який переносили у наступну стадію без додаткового очищення. MS (ESI, поз. іон) m/z: 273 (M+1).

Стадія 4: 1-(2-аміноетил)-3-метилпіролідин-2-он (I-408)

До розчину 2-(2-(3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону I-407 (0,3 г, 3 ммоль) у MeOH (10 мл) при 0-5 °C додавали NH_2NH_2 (85 % у H_2O, 1,03 мл, 1,2 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, перемішували впродовж 7 годин, та потім фільтрували. Цей фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання блідого масла. Сирий продукт I-408 (0,35 г) використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 143 (M+1).

Стадія 5: 2-((2-((2-(3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-409)

До розчину 1-(2-аміноетил)-3-метилпіролідин-2-ону I-408 (350 мг, 1,3 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (167 мг, 1,0 еквів.) у 5 мл ДХМ додавали TEA (157 мг, 1,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та концентрували у вакуумі з одержанням сирої кислоти, яку очищували шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання рацемічної кислоти I-409. (R*)-I-409 (30 мг, 5 %, абсолютна конфігурація не відома) виділяли шляхом хірального розділення (CHIRALPAK AD-H колонка, рухома фаза: гексан/EtOH/AcOH=80/20/0,1(об./об./об.)) з рацемічної суміші I-409. MS (ESI, поз. іон) m/z: 275,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,38 (s, 1H), 3,5 (m, 6H), 3,4 (s, 2H), 3,2 (s, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,3

(m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,1 (m, 3H).

2-((2-((2-(3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)-оцтова кислота (S*)-I-409)

Виділили у вигляді блідого масла з 5 % виходом шляхом хірального розділення (CHIRALPAK AD-H колонка, рухома фаза: гексан/EtOH/HOAc=80/20/0,1 (об./об./об.)) з рацемічної суміші I-409. Абсолютна конфігурація на цьому стереоцентрі не встановлена. МС (ESI, поз. іон) m/z: 275,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,4 (s, 1H), 3,5 (m, 6H), 3,4 (s, 2H), 3,2 (s, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,1 (m, 3H).

Синтез сполуки I-412 включав 3 стадії як показано у наступній Схемі 133.

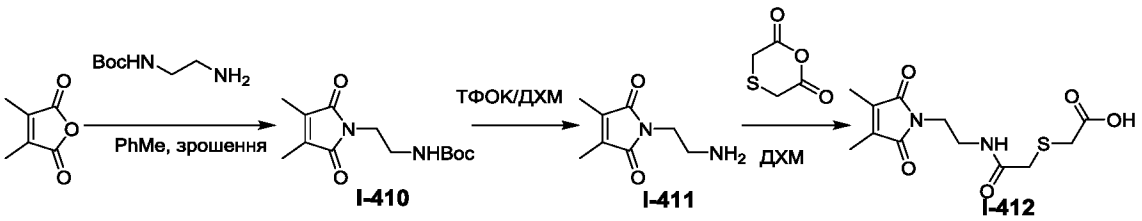


Схема 133

2-((2-((2-(3,4-диметил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-412):

Стадія 1: трет-бутил (2-(3,4-диметил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)етил)карбамат (I-410)

Розчин 3,4-диметилфуран-2,5-діону (cas: 766-39-2, 600 мг, 4,76 ммоль) та трет-бутил (2-аміноетил)карбамат (cas: 57260-73-8, 1,1 г, 1,5 еквів.) у толуолі (30 мл) нагрівали до зрошення зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували та очищували шляхом силікагелевої хроматографії (гексан:EtOAc=5:1), що забезпечувало одержання трет-бутил (2-(3,4-диметил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)етил)карбамату I-410 у вигляді жовтої твердої речовини (700 мг, 55 %). MS (ESI, поз. іон) m/z: 291,1 (M+23).

Стадія 2: 1-(2-аміноетил)-3,4-диметил-1H-пірол-2,5-діон (I-411)

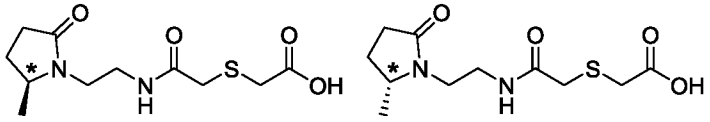
До розчину трет-бутил (2-(3,4-диметил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)етил)карбамату (700 мг, 2,61 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували, що забезпечувало одержання сирої 1-(2-аміноетил)-3,4-диметил-1H-пірол-2,5-діону ТФОК солі I-411 у вигляді коричневого масла (500 мг, 108 %). МС (ESI, поз. іон) m/z: 169,1 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-((2-(3,4-диметил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)-етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-412)

Розчин 1-(2-аміноетил)-3,4-диметил-1H-пірол-2,5-діону (0,4 г, 2,38 ммоль) та тіодигліколевий ангідрид (1,2 г, 4 еквів.) у ДХМ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Проходження реакції контролювали за допомогою РХ-МС. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували та очищували шляхом препаративної ТШХ, що забезпечувало одержання кислоти I-412 (100 мг, 14 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 301,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,28 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,96 (s, 6H).

(S*)-I-413 та (R*)-I-413

Шлях синтезу для одержання сполуки (S*)-I-413 та (R*)-I-413 є подібним до шляху одержання (R*)- та (S*)-I-234. Цей синтез починали з 5-метилпіролідин-2-ону. Кінцеві цільові сполуки очищували шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання 200 мг (55 %) рацемічної сполуки I-413 у вигляді блідого масла. Препаративне хіральне розділення (CHIRALPAK AD колонка (гексан/EtOH/AcOH=70/30/0,1)) рацемату забезпечувало одержання двох енантіомерів.



(*S)-I-413** **(*R**)-I-413**

***Абсолютна конфігурація не відома**

(S*)-I-413

Після хірального ВЕРХ очищення, 30 мг (S*)-I-413 (абсолютна конфігурація не визначена) отримували у вигляді жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 275,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,50 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,72-1,53 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 3H).

(R*)-I-413

Після хірального ВЕРХ очищення, 41 мг (R*)-I-413 (абсолютна конфігурація не визначена) отримували у вигляді жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 275,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,39 (s, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,29-3,19 (m, 3H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,26-1,24 (m, 3H).

Синтез сполуки I-417 включав 4 стадії як показано у наступній Схемі 134.

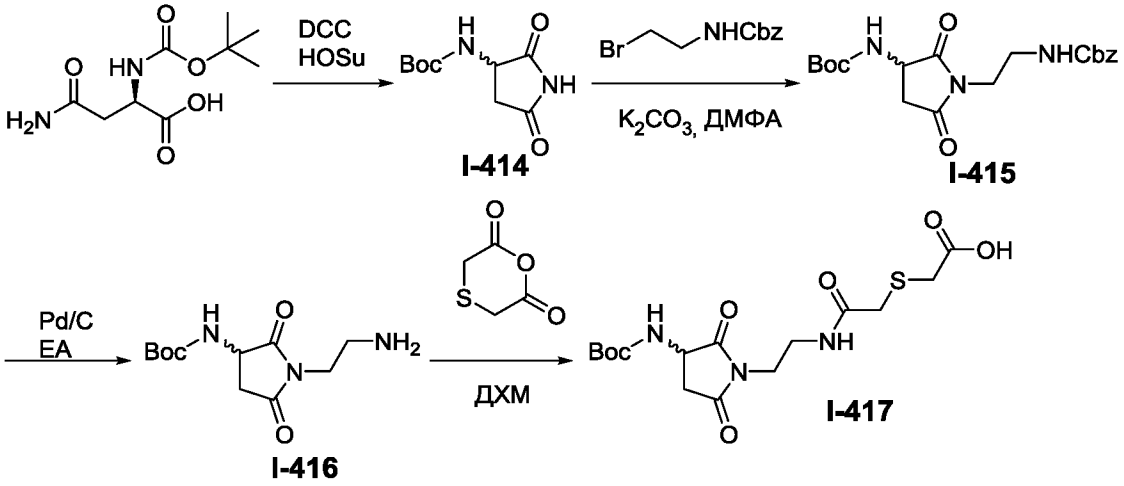


Схема 134

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

(R)-2-((2-((2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-417)

Стадія 1: трет-бутил (2,5-діоксопіролідин-3-іл)карбамат (I-414)

До перемішуваного розчину (трет-бутоксикарбоніл)-D-аспарагіну (cas: 75647-01-7, 1,0 г, 4,3 ммоль) у ДМФА (7 мл) додавали DCC (0,8 г, 1,0 еквів.) та HOSu (0,5 г, 1,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 6 годин та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у EtOAc (10 мл) та фільтрували. Фільтрат промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, та потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією (EtOAc: петролейний ефір =1:1), що забезпечувало одержання іміду I-414 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,5 г, 53 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 237,1 (M+23).

Стадія 2: трет-бутил (1-(2-(((бензоїлокси)карбоніл)аміно)етил)-2,5-діоксопіролідин-3-іл)карбамат (I-415)

До розчину трет-бутил(2,5-діоксопіролідин-3-іл)карбамату I-414 (0,5 г, 2,3 ммоль) та бензоїл (2-брометил)карбамату (cas: 53844-02-3, 890 мг, 1,5 еквів.) у ДМФА (5 мл) додавали карбонат калію (800 мг, 2,5 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 90 °C впродовж 12 годин. Потім реакцію гасили водою (5 мл), та екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти потім промивали водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (EtOAc: петролейний ефір=1:1), що забезпечувало одержання карбамату I-415 у вигляді блідо-жовтого масла (0,9 г, 100 %). MS (ESI, поз. іон) m/z: 414,1 (M+23).

Стадія 3: трет-бутил-(1-(2-аміноетил)-2,5-діоксопіролідин-3-іл)карбамат (I-416)

До розчину трет-бутил (1-(2-(((бензоїлокси)карбоніл)аміно)етил)-2,5-діоксопіролідин-3-іл)карбамату I-415 (0,9 г, 2,3 ммоль) у EtOAc (15 мл) додавали 100 мг Pd/C у атмосфері H_2 (14 псі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі потім фільтрували, та фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання сирого трет-бутил-(1-(2-аміноетил)-2,5-діоксопіролідин-3-іл)карбамату I-416 у вигляді коричневого масла (0,5 г, 84 %). MS (ESI, поз. іон) m/z: 280,1 (M+23).

Стадія 4: 2-((2-((2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2,5-діоксопіролідин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-417)

Розчин трет-бутил-(1-(2-аміноетил)-2,5-діоксопіролідин-3-іл)карбамату I-416 (0,1 г, 0,4 ммоль) та тіодигліколевий ангідрид (211 мг, 4 еквів.) у ДХМ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Проходження реакції контролювали за допомогою РХ-МС. Після закінчення реакції, реакційну суміш концентрували, та отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ, що забезпечувало одержання сполуки I-417 (рацемічна) (39 мг, 25 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 412,2 (M+23). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,34 (s, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,57(m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,31 (1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Синтез сполуки I-421 включав 4 стадії як показано у наступній Схемі 135.

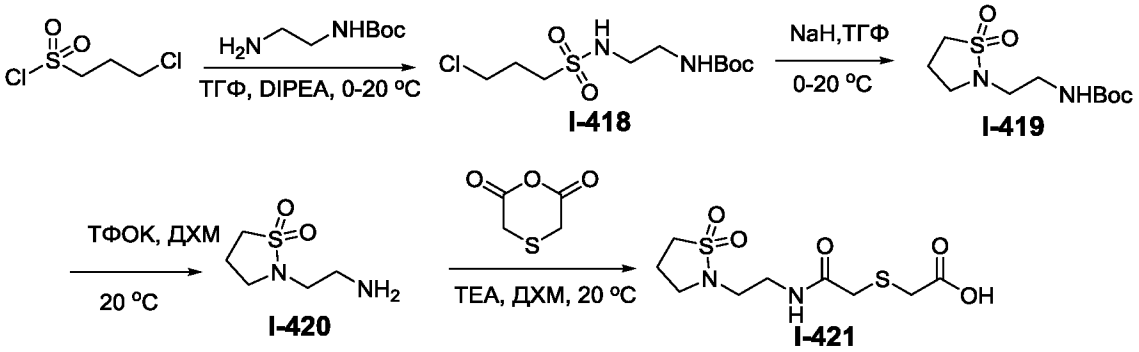


Схема 135

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: Трет-бутил (2-((3-хлорпропіл)сульфонамідо)етил)карбамат (I-418)

Розчин 3-хлорпропан-1-сульфоніл-хлориду (cas: 1633-82-5, 1,22 г, 6,9 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл) додавали до розчину трет-бутил (2-аміноетил)карбамату (1 г, 6,25 ммоль) та DIPEA (1,30 мл) у безводному ТГФ (62 мл) при 0-5 °C. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 8 годин. Коли РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, додавали H_2O (20 мл), та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:2), що забезпечувало одержання сполуки I-418 (2,0 г, 96 %) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 323 (M+Na).

Стадія 2: Трет-бутил (2-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)етил)карбамат (I-419)

До розчину трет-бутил (2-аміноетил)карбамату I-418 (2 г, 6,67 ммоль) у безводному ТГФ (70 мл) при 0-5 °C частинами додавали NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 0,4 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 8 годин. Коли РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, додавали H_2O (20 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання сирого продукту. Сирий продукт очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=2:1), що приводило до отримання сполуки I-419 (0.15 г, 9 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 287 (M+Na).

Стадія 3: 2-(2-аміноетил)ізотіазолідин 1,1-діоксид (I-420)

Розчин трет-бутил (2-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)етил)карбамату I-419 (150 мг, 0,57 ммоль) у суміші ТФОК/ДХМ (1:3 об./об., 4 мл) перемішували при 25 °C впродовж 2 годин. Коли РХ-МС аналіз показав, що зазначена реакція закінчилася, реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням сирої ТФОК солі аміну I-420 у вигляді блідого масла (337 мг), яке використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 165 (M+1).

Стадія 4. 2-((2-((2-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-421)

До розчину 2-(2-аміноетил)ізотіазолідин-1,1-діоксиду (337 мг, 1,22 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (193 мг, 1,2 еквів.) у 5 мл ДХМ додавали ТЕА (24 мг, 0,244 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Цей сирий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O (0,1 % ТФОК), градієнт: 1-5 % MeCN), що забезпечувало одержання

сполуки I-421 у вигляді блідого масла (50 мг, 14 % вихід). МС (ESI, поз. іон) m/z: 297,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,60 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,27 – 3,19 (m, 6H), 3,19 – 3,12 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,25 – 2,15 (m, 2H).

I-425:

Синтез сполуки I-425 включав 4 стадії як показано у наступній Схемі 136.

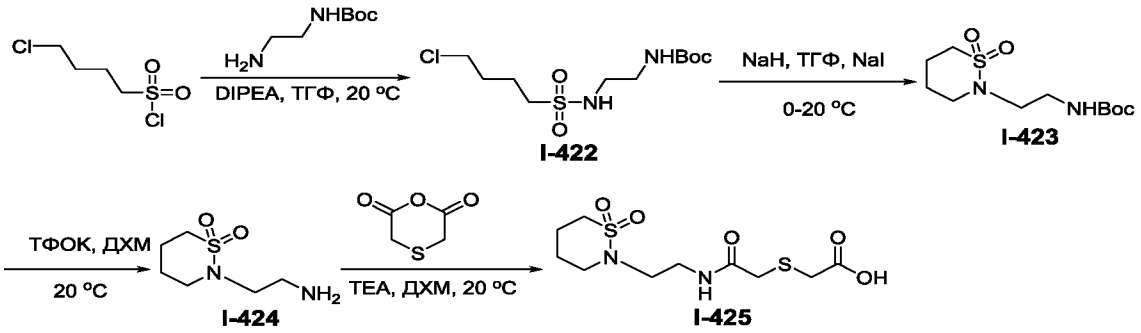


Схема 136

2-((2-((2-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)-оцтова кислота (I-425)

Шлях синтезу для одержання сполуки I-425 був подібним до того, що використовувався для синтезу сполуки I-421 та починали з 4-хлорбутан-1-сульфоніл-хлориду (cas: 1633-84-7). 2-((2-((2-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтову кислоту I-425 (бліде масло, 50 мг, 15 % вихід) виділяли шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O (з 0,1 %ТФОК), градієнт:10-20 % MeCN). МС (ESI, поз. іон) m/z: 311,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,57 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,34 – 3,30 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,08 – 3,03 (m, 2H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,54 (m, 3,7 Гц, 2H).

Синтез сполуки I-426 показаний у Схемі 137:

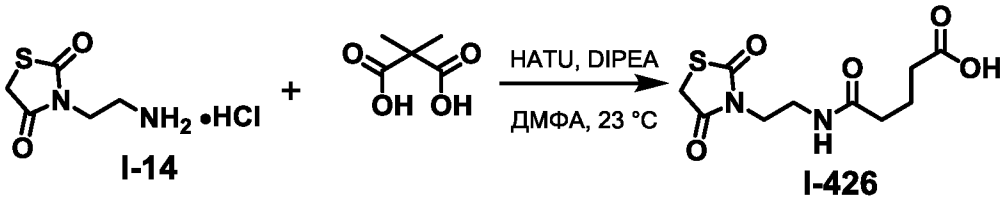


Схема 137

До розчину солі аміну I-14 (44,5 мг, 0,226 ммоль), 2,2-диметилмалонової кислоти (59,8 мг, 2,0 еквів.) та DIPEA (118 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (1 мл) додавали HATU (129,1 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 %ТФОК), що забезпечувало одержання сполуки I-426 (8,6 мг, 14 % вихід).

D. Приклади сполук, описаних у цьому винаході

Загальна процедура 4 (GP4): Твердофазний синтез пептидів, використовуючи будівельні блоки з карбонової кислоти

Приклад 1: Сполука 83

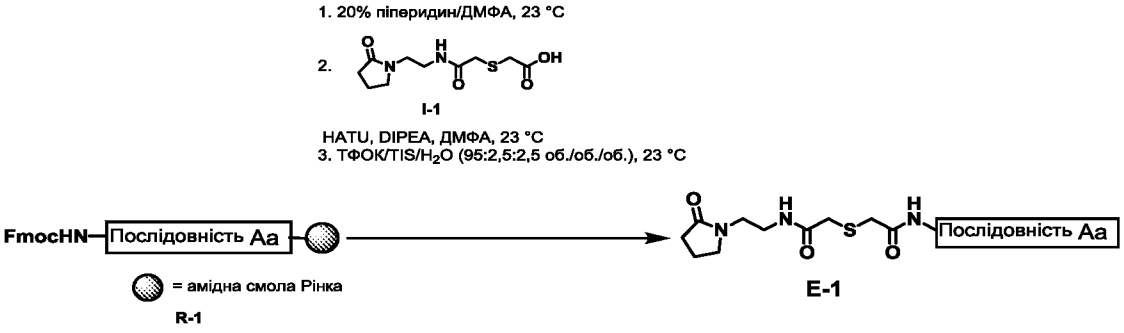


Схема 138

E-1 синтезували як показано у Схемі 138.

До амідної смоли Рінка R-1 (0,125 ммоль/г, 140,5 мг, 17,6 мкмоль) у 6 мл поліпропіленовій пробірці з кришкою додавали 20 % об./об. піперидин/ДМФА (2 мл). Пробірку закривали та збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, потім зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). До цієї смоли додавали розчин будівельних блоків з карбонової кислоти I-1 (36,6 мг, 8,0 еквів.) у ДМФА (2,8 мл), а потім DIPEA (61 мкл, 20 еквів.). Потім додавали HATU (80 мг, 12,0 еквів.) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш зціджували та цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл), ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі впродовж 30 хвилин.

Цю смолу переносили у 15 мл пробірку фірми Falcon та додавали 3 мл реагенту розщеплення (95:2,5:2,5 об./об./об. ТФОК/TIS/H_2O). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Цю смолу фільтрували та промивали за допомогою ТФОК (2×3 мл). Об'єднані фільтрат та промивні рідини концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який розтирали з Et_2O (3 мл) для осадження пептиду. Цей пептид знову розчиняли у льодяній AcOH (2 мл) та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Jupiter 10 мкМ Proteo 90 Å PX колонка, 250×21,2 мм, зі швидкістю потоку – 15 мл/хвил., градієнт 0-100 % ацетонітрилу у 25 мМ водного ацетату амонію впродовж 30 хвилин), що забезпечувало одержання 25,8 мг сполуки E-1 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS (позитивна іонізація) знайдено 1149,7, $[C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}S]^{4+}$ розраховано 1149,3.

Загальна процедура 5 (GP5): Твердофазний синтез пептидів, використовуючи будівельні блоки з пентафторфеніл- або N-гідроксисукцинімід-складного ефіру

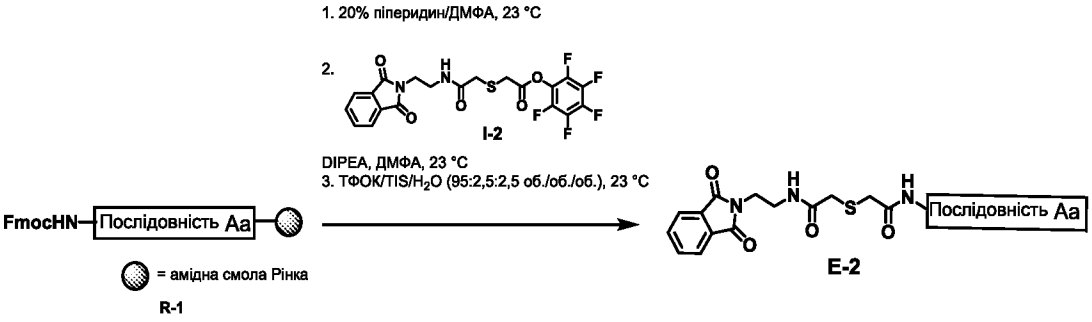


Схема 139

Приклад 2: Сполука 173

E-2 синтезували як показано у Схемі 139.

До амідної смоли Рінка (0,125 ммоль/г, 107,8 мг, 13,5 мкмоль) у 6 мл поліпропіленовій пробірці з кришкою додавали 20 % об./об. піперидин/ДМФА (2 мл). Пробірку закривали, збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин та потім зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). До цієї смоли додавали розчин пентафторфенілового складного ефіру I-2 (32,9 мг, 5,0 еквів.) у ДМФА (1 мл), а потім DIPEA (24 мкл, 10 еквів.) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Реакційну суміш зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл), ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі впродовж 30 хвилин.

Цю смолу переносили у 15 мл пробірку фірми Falcon та додавали 3 мл реагенту розщеплення (95:2,5:2,5 об./об./об. ТФОК/TIS/H_2O). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Цю смолу фільтрували та промивали за допомогою ТФОК (2×0,5 мл). Об'єднані фільтрат та промивні рідини концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який розтирали з Et_2O (2 мл) для осадження пептиду. Цей пептид знову розчиняли у льодяній AcOH (1,2 мл) та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Jupiter 10 мкМ Proteo 90 Å PX колонка, 250×21,2 мм, зі швидкістю потоку – 15 мл/хвил., градієнт 0-100 % ацетонітрилу у 25 мМ водного ацетату амонію впродовж 30 хвилин), що забезпечувало одержання 9,4 мг сполуки E-2 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS (позитивна іонізація) знайдено 1165,3, $[C_{217}H_{323}N_{47}O_{65}S]^{4+}$ розраховано 1164,8.

Приклад 3: Сполука 189

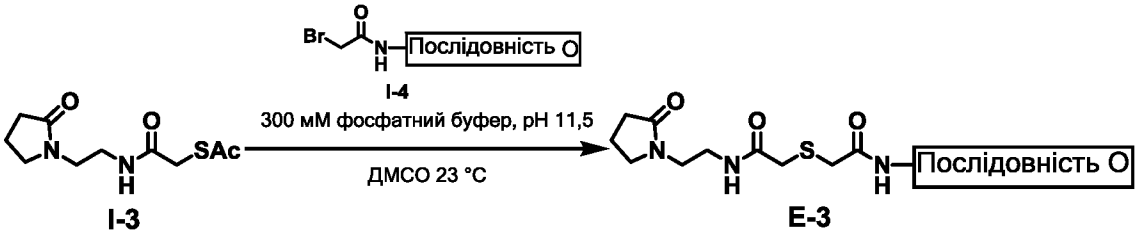


Схема 140

E-3 синтезували як показано у Схемі 140.

До пептиду I-4 (0,25 мл 5 мМ вихідного розчину у ДМСО, 1,2 мкмоль) додавали I-3 (50 мкл 50 мМ вихідного розчину у ДМСО, 2,0 еквів.), а потім 300 мМ натрій-фосфатний буфер, pH 11,5 (50 мкл). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання E-3 (4,3 мг) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1374,3, $C_{186}H_{269}N_{46}O_{59}S$ (M-3H) потрібно 1374,3.

Приклад 4: Сполука 190

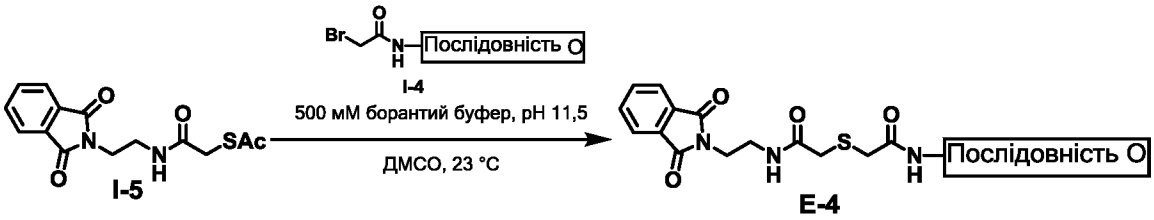
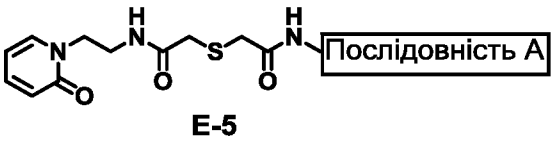


Схема 141

E-4 синтезували як показано у Схемі 141.

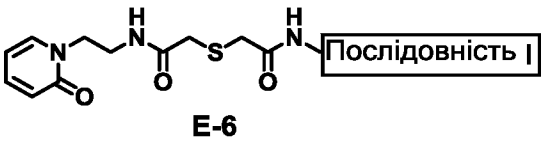
До пептиду I-4 (0,25 мл 5 мМ вихідного розчину у ДМСО, 1,2 мкмоль) додавали I-5 (50 мкл 50 мМ вихідного розчину у ДМСО, 2,0 еквів.), а потім 500 мМ боратний буфер, pH 9,5 (25 мкл). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання E-4 (1,8 мг) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1395,0, $C_{190}H_{267}N_{46}O_{60}S$ (M-3H) потрібно 1395,0.

Приклад 5: Сполука 139



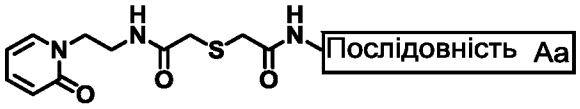
Пептид E-5 одержували відповідно до GP4, використовуючи 24 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-6, що забезпечувало одержання 2,3 мг пептиду E-5 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1058,5, $C_{193}H_{278}N_{46}O_{60}S$ (M-4H$^+$) потрібно 1058,0.

Приклад 6: Сполука 118



Пептид E-6 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-6, що забезпечувало одержання 0,9 мг пептиду E-6 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1063,5, $C_{194}H_{288}N_{46}O_{60}S$ (M+4H$^+$) потрібно 1063,5.

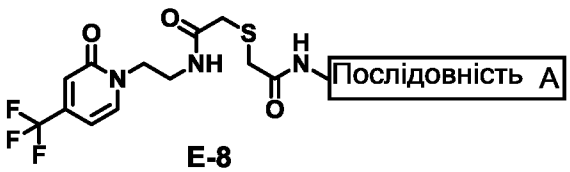
Приклад 7: Сполука 52



E-7

Пептид E-7 одержували відповідно до GP4, використовуючи 43,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-6, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-7 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1152,3, $C_{214}H_{323}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1151,8.

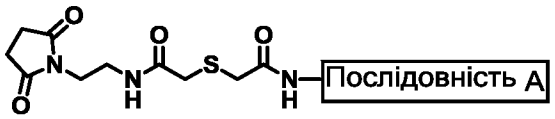
Приклад 8: Сполука 121



E-8

Пептид E-8 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-7, що забезпечувало одержання 2,4 мг пептиду E-8 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1077,6, $C_{194}H_{285}FN_{46}O_{60}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1077,0.

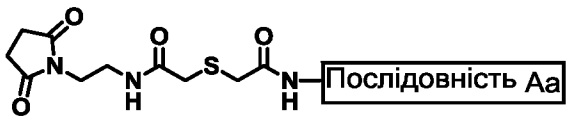
Приклад 9: Сполука 117



E-9

Пептид E-9 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-8, що забезпечувало одержання 3,1 мг пептиду E-9 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1061,0, $C_{192}H_{286}N_{46}O_{61}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1061,0.

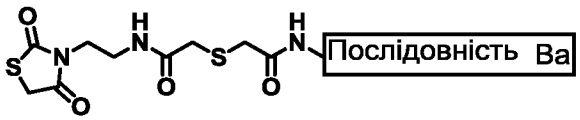
Приклад 10: Сполука 114



E-10

Пептид E-10 одержували відповідно до GP4, використовуючи 40,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-8, що забезпечувало одержання 1,5 мг пептиду E-10 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1152,8, $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

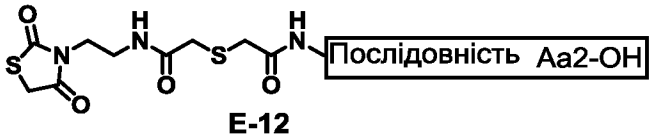
Приклад 11: Сполука 53



E-11

Пептид E-11 одержували відповідно до GP4, використовуючи 67 мг смоли (приблизне завантаження 0.08 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-11 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,9, $C_{212}H_{321}N_{47}O_{65}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1157,3.

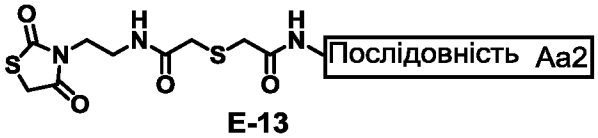
Приклад 12: Сполука 56



E-12

Пептид E-12 одержували відповідно до GP4, використовуючи 55,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 1,7 мг пептиду E-12 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1125,8, $C_{207}H_{313}N_{45}O_{63}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1125,3.

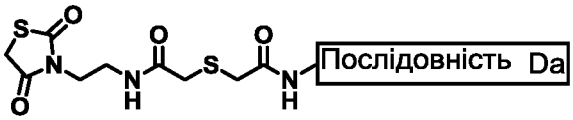
Приклад 13: Сполука 60



E-13

Пептид E-13 одержували відповідно до GP4, використовуючи 53,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 5,0 мг пептиду E-13 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1125,4, $C_{207}H_{314}N_{46}O_{62}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1125,1.

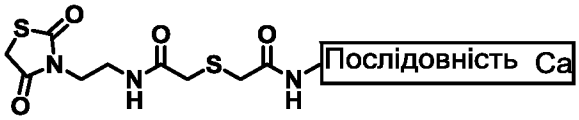
Приклад 14: Сполука 76



E-14

Пептид E-14 одержували відповідно до GP4, використовуючи 41,3 мг смоли (приблизне завантаження 0.11 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 0,5 мг пептиду E-14 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1238,2, $C_{222}H_{348}N_{56}O_{66}S_3$ ($M+4H^+$) потрібно 1237,6.

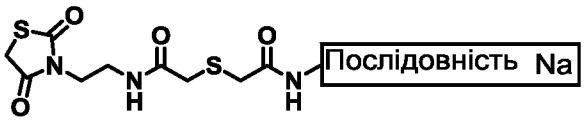
Приклад 15: Сполука 73



E-15

Пептид E-15 одержували відповідно до GP4, використовуючи 40,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,06 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 0,8 мг пептиду E-15 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1135,3, $C_{206}H_{319}N_{47}O_{64}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1134,8.

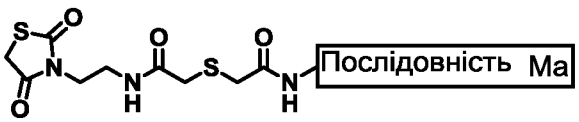
Приклад 16: Сполука 70



E-16

Пептид E-16 одержували відповідно до GP4, використовуючи 56,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 1,1 мг пептиду E-16 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1161,2, $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,8.

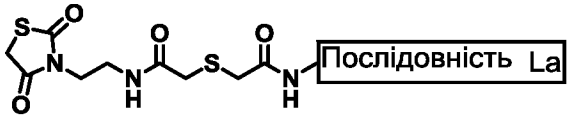
Приклад 17: Сполука 71



E-17

Пептид E-17 одержували відповідно до GP4, використовуючи 68 мг смоли (приблизне завантаження 0,16 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 3,3 мг пептиду E-17 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1139,3, $C_{205}H_{315}N_{47}O_{64}S_3$ ($M+4H^+$) потрібно 1138,8.

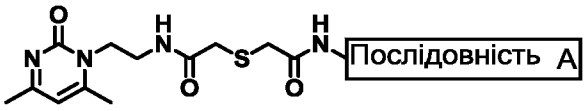
Приклад 18: Сполука 72



E-18

Пептид E-18 одержували відповідно до GP4, використовуючи 56,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,17 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 0,7 мг пептиду E-18 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,4, $C_{207}H_{318}N_{48}O_{65}S_3$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,1.

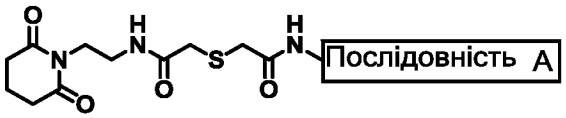
Приклад 19: Сполука 137



E-19

Пептид E-19 одержували відповідно до GP4, використовуючи 27,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-10, що забезпечувало одержання 0,7 мг пептиду E-19 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1065,8, $C_{194}H_{281}N_{47}O_{60}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1065,3.

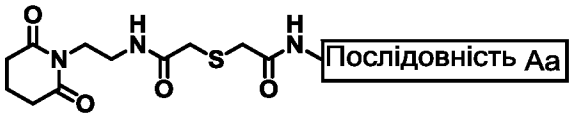
Приклад 20: Сполука 138



E-20

Пептид E-20 одержували відповідно до GP4, використовуючи 29 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-11, що забезпечувало одержання 3,0 мг пептиду E-20 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1063,0, $C_{193}H_{280}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1062,5.

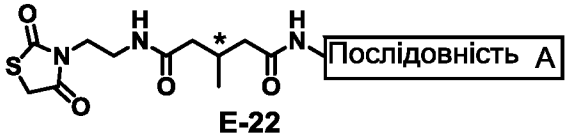
Приклад 21: Сполука 123



E-21

Пептид E-21 одержували відповідно до GP4, використовуючи 108,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-11, що забезпечувало одержання 9,7 мг пептиду E-21 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,8, $C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,3.

Приклад 22: Сполука 120

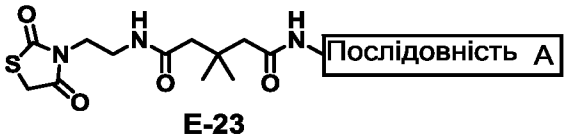


E-22

***Суміш діастереомерів**

Пептид E-22 одержували відповідно до GP4, використовуючи 31,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-12, що забезпечувало одержання 1,8 мг пептиду E-22 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1065,1, $C_{193}H_{288}N_{46}O_{61}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1064,5.

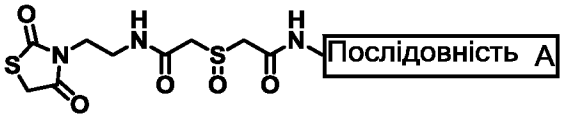
Приклад 23: Сполука 122



E-23

Пептид E-23 одержували відповідно до GP4, використовуючи 29,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-13, що забезпечувало одержання 4,2 мг пептиду E-23 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1068,6, $C_{194}H_{290}N_{46}O_{61}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1068,0.

Приклад 24: Сполука 170



E-24

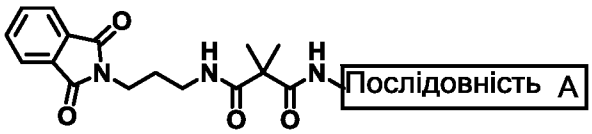
Пептид E-24 одержували відповідно до GP4, використовуючи 26,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-15, що забезпечувало одержання 3,3 мг пептиду E-24 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1068,0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{62}S_2$ $(M-4H)^-$ потрібно 1067,5.

Приклад 25: Сполука 131

E-25

Пептид E-25 одержували відповідно до GP3, використовуючи 29,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та складний діефір I-16, що забезпечувало одержання 2,1 мг пептиду E-25 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1024,0, $C_{187}H_{272}N_{44}O_{60}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1023,5.

Приклад 26: Сполука 143



E-26

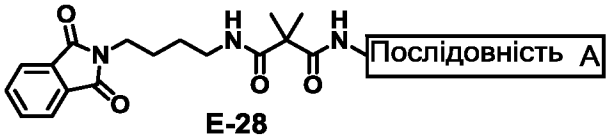
Пептид E-26 одержували відповідно до GP5, використовуючи 28,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-21, що забезпечувало одержання 3,4 мг пептиду E-26 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1070,5, $C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1070,0.

Приклад 27: Сполука 142

E-27

Пептид E-27 одержували відповідно до GP5, використовуючи 24,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-22, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-27 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1027,3, $C_{188}H_{275}N_{45}O_{59}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1026,8.

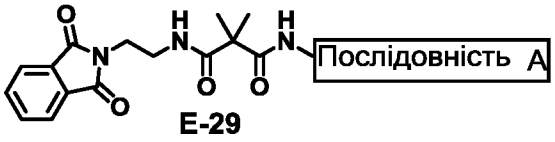
Приклад 28: Сполука 141



E-28

Пептид E-28 одержували відповідно до GP5, використовуючи 26,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-23, що забезпечувало одержання 1,8 мг пептиду E-28 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1074,0, $C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1073,5.

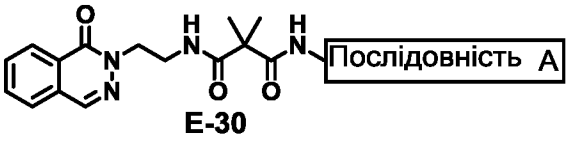
Приклад 29: Сполука 140



E-29

Пептид E-29 одержували відповідно до GP5, використовуючи 23,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-24, що забезпечувало одержання 0,5 мг пептиду E-29 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1067,0, $C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1066,5.

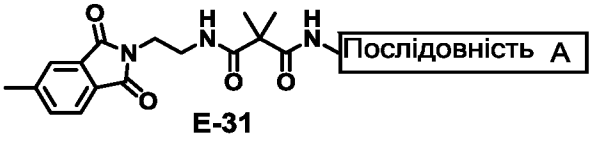
Приклад 30: Сполука 116



E-30

Пептид E-30 одержували відповідно до GP5, використовуючи 24,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-25, що забезпечувало одержання 1,4 мг пептиду E-30 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1068,7, $C_{197}H_{289}N_{47}O_{60}$ $(M+4H^+)$ потрібно 1068,3.

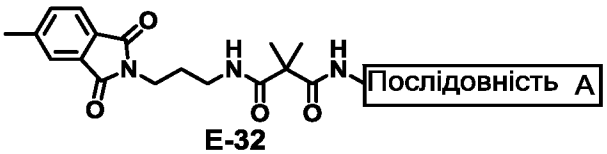
Приклад 31: Сполука 127



E-31

Пептид E-31 одержували відповідно до GP5, використовуючи 28,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-26, що забезпечувало одержання 2,4 мг пептиду E-31 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1070,5, $C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1070,0.

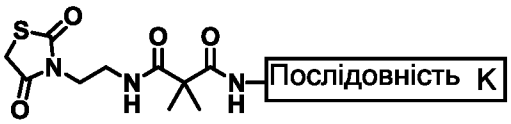
Приклад 32: Сполука 129



E-32

Пептид E-32 одержували відповідно до GP5, використовуючи 26,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-27, що забезпечувало одержання 5,5 мг пептиду E-32 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1074,0, $C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1073,5.

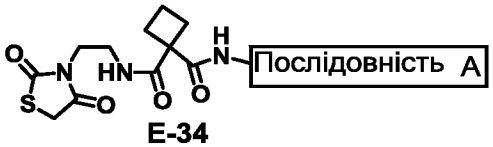
Приклад 33: Сполука 132



E-33

Пептид E-33 одержували відповідно до GP5, використовуючи 27,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,2 ммоль/г) та I-28, що забезпечувало одержання 3,1 мг пептиду E-33 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1070,0, $C_{195}H_{284}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1069,5.

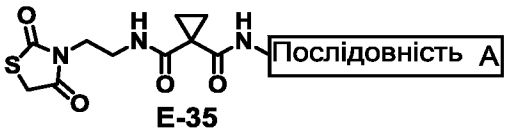
Приклад 34: Сполука 134



E-34

Пептид E-34 одержували відповідно до GP5, використовуючи 28 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-29, що забезпечувало одержання 3,0 мг пептиду E-34 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1062,5, $C_{193}H_{278}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1149,8.

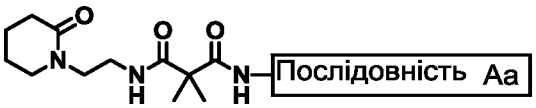
Приклад 35: Сполука 135



E-35

Пептид E-35 одержували відповідно до GP5, використовуючи 25,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-30, що забезпечувало одержання 2,4 мг пептиду E-35 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,0, $C_{192}H_{276}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1058,5.

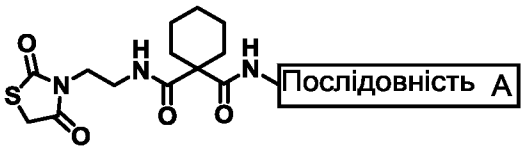
Приклад 36: Сполука 19



E-36

Пептид E-36 одержували відповідно до GP5, використовуючи 39,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-31, що забезпечувало одержання 5,9 мг пептиду E-36 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1148,9, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ $(M+4H^+)$ потрібно 1148,3.

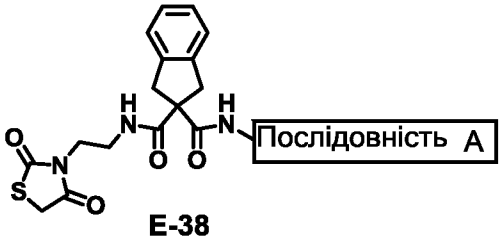
Приклад 37: Сполука 119



E-37

Пептид E-37 одержували відповідно до GP5, використовуючи 34 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-32, що забезпечувало одержання 5,2 мг пептиду E-37 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1071,6, $C_{195}H_{290}N_{46}O_{61}S$ $(M+4H^+)$ потрібно 1071,0.

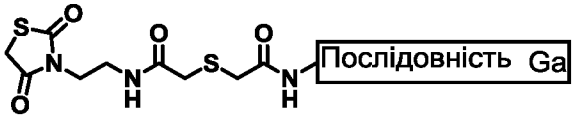
Приклад 38: Сполука 124



E-38

Пептид E-38 одержували відповідно до GP5, використовуючи 21,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-33, що забезпечувало одержання 3,5 мг пептиду E-38 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1080,0, $C_{198}H_{288}N_{46}O_{61}S$ $(M+4H^+)$ потрібно 1079,5.

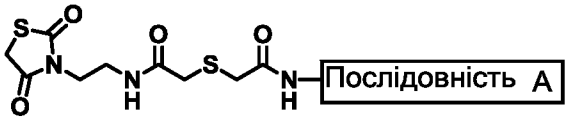
Приклад 39: Сполука 80



E-39

Пептид E-39 одержували відповідно до GP5, використовуючи 51,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,14 ммоль/г) та I-9, що забезпечувало одержання 0,8 мг пептиду E-39 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1164,9, $C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1164,3.

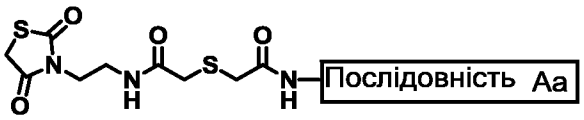
Приклад 40: Сполука 196



E-40

Пептид E-40 одержували відповідно до GP5, використовуючи 26,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,38 ммоль/г) та I-34, що забезпечувало одержання 3,3 мг пептиду E-40 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1064,0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{61}S_2$ $(M-4H)^-$ потрібно 1063,5.

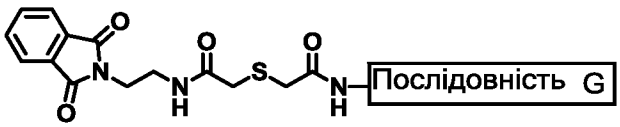
Приклад 41: Сполука 195



E-41

Пептид E-41 одержували відповідно до GP5, використовуючи 109,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-34, що забезпечувало одержання 7,3 мг пептиду E-41 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,1, $C_{212}H_{313}N_{47}O_{65}S_2$ (M-4H) потрібно 1155,3.

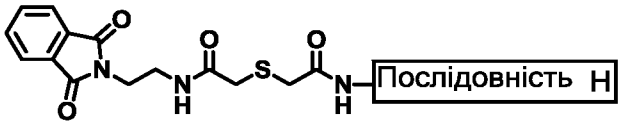
Приклад 42: Сполука 147



E-42

Пептид E-42 одержували з 39 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-35 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-42 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1078,5, $C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1078,0.

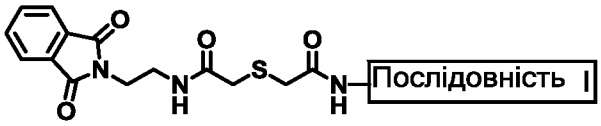
Приклад 43: Сполука 145



E-43

Пептид E-43 одержували з 36 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-35 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-43 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1067,5, $C_{197}H_{282}N_{46}O_{59}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1067,0.

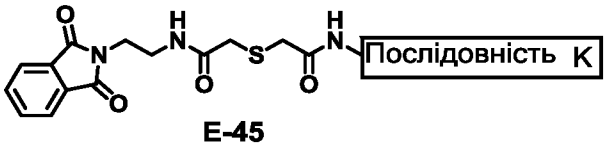
Приклад 44: Сполука 144



E-44

Пептид E-44 одержували з 36 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-35 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-44 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1075,0, $C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1074,5.

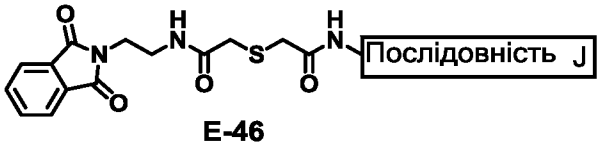
Приклад 45: Сполука 133



E-45

Пептид E-45 одержували з 27,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,2 ммоль/г), використовуючи I-35 та GP5, що забезпечувало одержання сполуки 2,3 мг пептиду E-45 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1082,0, $C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1081,5.

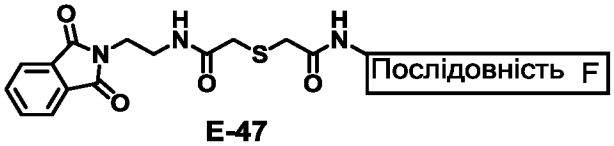
Приклад 46: Сполука 149



E-46

Пептид E-46 одержували з 32 мг смоли (приблизне завантаження 0,17 ммоль/г), використовуючи I-35 та GP5, що забезпечувало одержання 4,7 мг пептиду E-46 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1075,3, $C_{197}H_{279}N_{45}O_{62}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1074,8.

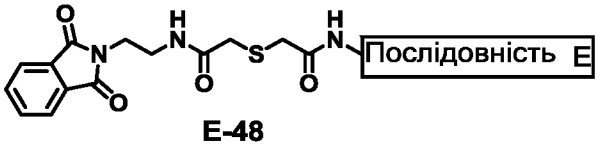
Приклад 47: Сполука 150



E-47

Пептид E-47 одержували з 32,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,17 ммоль/г), використовуючи I-35 та GP5, що забезпечувало одержання 4,8 мг пептиду E-47 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1071,7, $C_{195}H_{273}N_{45}O_{63}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1071,2.

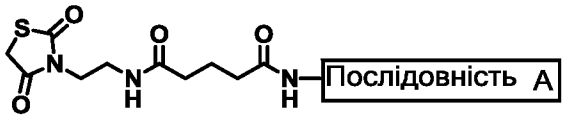
Приклад 48: Сполука 151



E-48

Пептид E-48 одержували з 30,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,19 ммоль/г), використовуючи I-35 та GP5, що забезпечувало одержання 5,4 мг пептиду E-48 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,0, $C_{193}H_{280}N_{46}O_{60}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1058,5.

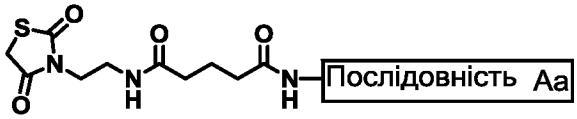
Приклад 49: Сполука 193



E-49

Пептид E-49 одержували відповідно до GP5, використовуючи 50 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-36, що забезпечувало одержання 7,7 мг пептиду E-49 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,5, $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1059,0.

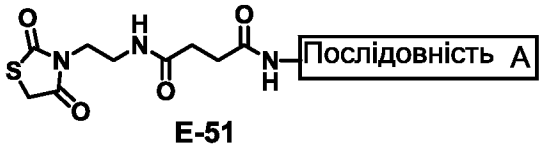
Приклад 50: Сполука 155



E-50

Пептид E-50 одержували відповідно до GP5, використовуючи 52,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-36, що забезпечувало одержання пептиду E-50 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1151,3, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1150,8.

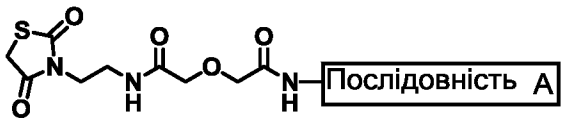
Приклад 51: Сполука 192



E-51

Пептид E-51 одержували відповідно до GP5, використовуючи 50 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-37, що забезпечувало одержання 5,9 мг пептиду E-51 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1056,0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1055,5.

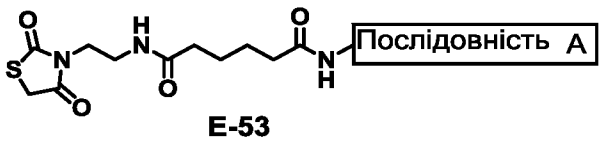
Приклад 52: Сполука 194



E-52

Пептид E-52 одержували відповідно до GP5, використовуючи 50 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-38, що забезпечувало одержання 3,1 мг пептиду E-52 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1060,0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{62}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1059,5.

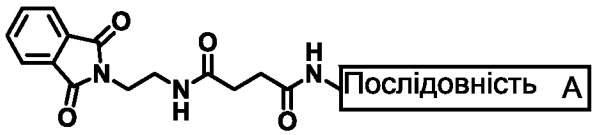
Приклад 53: Сполука 191



E-53

Пептид E-53 одержували відповідно до GP5, використовуючи 50 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-39, що забезпечувало одержання 7,8 мг пептиду E-53 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1063,0, $C_{193}H_{280}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1062,5.

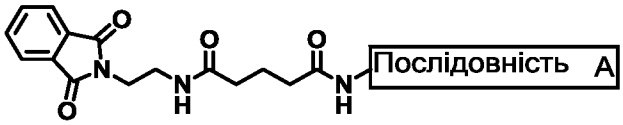
Приклад 54: Сполука 187



E-54

Пептид E-54 одержували відповідно до GP5, використовуючи 22 мг смоли (приблизне завантаження 0,5 ммоль/г) та I-40, що забезпечувало одержання 1,8 мг пептиду E-54 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1063,5, $C_{196}H_{278}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1063,0.

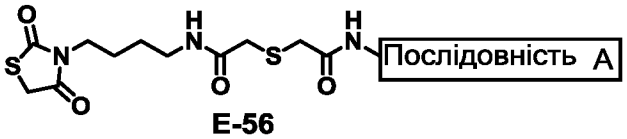
Приклад 55: Сполука 188



E-55

Пептид E-55 одержували відповідно до GP5, використовуючи 21,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,5 ммоль/г) та I-41, що забезпечувало одержання 1,0 мг пептиду E-55 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1067,0, $C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1066,5.

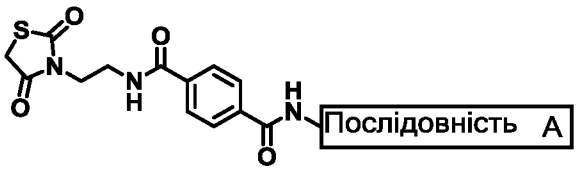
Приклад 56: Сполука 184



E-56

Пептид E-56 одержували відповідно до GP5, використовуючи 13,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,5 ммоль/г) та I-42, що забезпечувало одержання 0,8 мг пептиду E-56 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1071,0, $C_{193}H_{280}N_{46}O_{61}S_2$ $(M-4H)^-$ потрібно 1070,5.

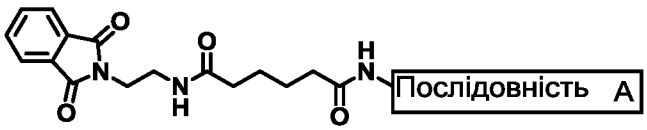
Приклад 57: Сполука 186



E-57

Пептид E-57 одержували відповідно до GP5, використовуючи 16,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,5 ммоль/г) та I-44, що забезпечувало одержання 0,4 мг пептиду E-57 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1068,0, $C_{195}H_{276}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1067,5.

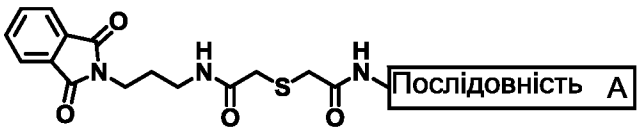
Приклад 58: Сполука 181



E-58

Пептид E-58 одержували відповідно до GP5, використовуючи 20,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,5 ммоль/г) та I-48, що забезпечувало одержання 0,3 мг пептиду E-58 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1070,5, $C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1070,0.

Приклад 59: Сполука 180

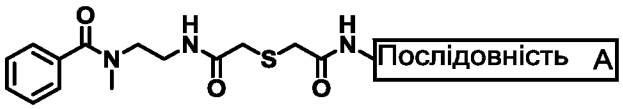


E-59

Пептид E-59 одержували відповідно до GP5, використовуючи 13,6 мг смоли (приблизне

завантаження 0,5 ммоль/г) та I-51, що забезпечувало одержання 0,6 мг пептиду E-59 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1075,0, $C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1074,5.

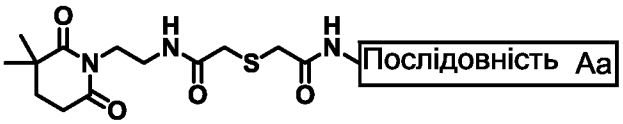
Приклад 60: Сполука 169



E-60

Пептид E-60 одержували відповідно до GP5, використовуючи 30,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-53, що забезпечувало одержання 3,6 мг пептиду E-60 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1068,5, $C_{196}H_{282}N_{46}O_{60}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1068,0.

Приклад 61: Сполука 81



E-61

Пептид E-61 одержували відповідно до GP4, використовуючи 36,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-55, що забезпечувало одержання 5,1 мг пептиду E-61 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1163,8, $C_{216}H_{329}N_{47}O_{65}S$ $(M+4H^+)$ потрібно 1163,3.

Приклад 62: Сполука 185

E-62

Пептид E-62 одержували відповідно до GP4, використовуючи 22 мг смоли (приблизне завантаження 0,5 ммоль/г) та комерційно доступну 2-(2,4-діоксотіазолідин-3-іл)оцтову кислоту, що забезпечувало одержання 0,8 мг пептиду E-62 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1034,7, $C_{187}H_{269}N_{45}O_{60}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1034,2.

Приклад 63: Сполука 178

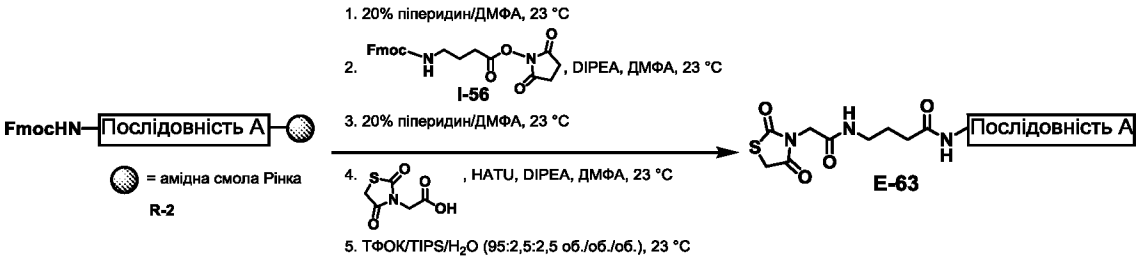


Схема 142

E-63 синтезували як показано у Схемі 142.

Смолу R-2 (29,2 мг, приблизне завантаження 0,39 ммоль/г, 11,3 мкмоль) обробляли за допомогою суміші 20 % піперидин/ДМФА (3×5 хвил. х 1 мл) для зняття Fmoc захисту. Смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5×1 мл). Додавали розчин складного ефіру I-56 (23,9 мг, 5,0 еквів.) у ДМФА (0,6 мл), а потім DIPEA (19,7 мкл, 10,0 еквів.) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Потім смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5х) та ДХМ (5х) та потім сушили у вакуумі. Цю смолу обробляли за допомогою суміші 20 % піперидин/ДМФА (3×5 хвил. х 1 мл) для зняття Fmoc захисту. Смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5×1 мл). Додавали розчин 2-(2,4-діоксотіазолідин-3-іл)оцтової кислоти (9,9 мг, 5,0 еквів.) у ДМФА (0,6 мл), а потім DIPEA

(23,6 мкл, 12,0 еквів.) та HATU (34,4 мг, 8,0 еквів.) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Цю смолу потім зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5х) та ДХМ (5х) та потім сушили у вакуумі. Розщеплення смоли проводили за допомогою суміші ТФОК/TIPS/H_2O (95:2,5:2,5 об./об./об., 1 мл) при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш фільтрували та смолу промивали за допомогою ТФОК (2×1 мл). Об'єднані фільтрат та промивні рідини концентрували. Залишок розтирали з Et_2O (2 мл) та надосадову рідину відкидали. Залишок розчиняли у AcOH (1 мл) та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (25 мМ NH_4OAc/MeCN, 0-100 % градієнт впродовж 30 хвилин), що забезпечувало одержання 1,6 мг пептиду E-63 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1056,0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)$^-$ потрібно 1055,5.

Приклад 64: Сполука 177

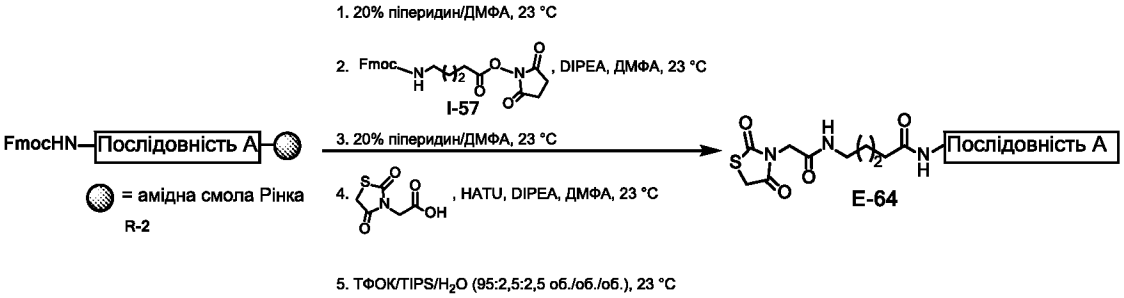
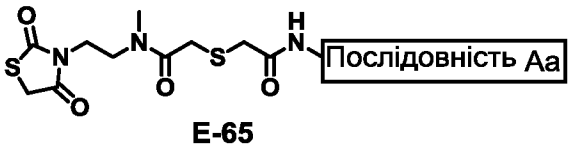


Схема 143

E-64 синтезували як показано у Схемі 143.

Смолу R-2 (36,1 мг, приблизне завантаження 0,39 ммоль/г, 14,1 мкмоль) обробляли за допомогою суміші 20 % піперидин/ДМФА (3×5 хвил. х 1 мл) для зняття Fmoc захисту. Цю смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5×1 мл). Додавали розчин складного ефіру I-57 (30,7 мг, 5,0 еквів.) у ДМФА (0,6 мл), а потім DIPEA (24,5 мкл, 10,0 еквів.) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Потім цю смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5х) та ДХМ (5х) та потім сушили у вакуумі. Цю смолу обробляли за допомогою суміші 20 % піперидин/ДМФА (3×5 хвил. х 1 мл) для зняття Fmoc захисту. Цю смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5×1 мл). Додавали розчин 2-(2,4-діоксотіазолідин-3-іл)оцтової кислоти (12,3 мг, 5,0 еквів.) у ДМФА (0,6 мл), а потім DIPEA (29,4 мкл, 12,0 еквів.) та HATU (42,8 мг, 8,0 еквів.) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Потім цю смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5х) та ДХМ (5х) та потім сушили у вакуумі. Розщеплення смоли проводили за допомогою суміші ТФОК/TIPS/H_2O (95:2,5:2,5 об./об./об., 1 мл) при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш фільтрували та цю суміш промивали за допомогою ТФОК (2×1 мл). Об'єднані фільтрат та промивні рідини концентрували. Залишок розтирали з Et_2O (2 мл) та надосадову рідину відкидали. Залишок розчиняли у AcOH (1 мл) та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (25 мМ NH_4OAc/MeCN, 0-100 % градієнт впродовж 30 хвилин), що забезпечувало одержання 1,2 мг пептиду E-64 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,5, $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)$^-$ потрібно 1059,0.

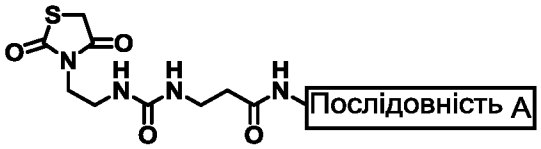
Приклад 65: Сполука 93



E-65

Пептид E-65 одержували відповідно до GP4, використовуючи 49,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-60, що забезпечувало одержання 5,8 мг пептиду E-65 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1161,4, $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,8.

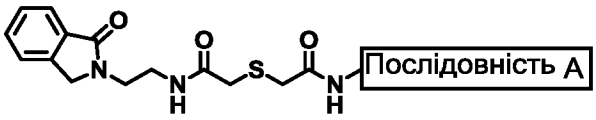
Приклад 66: Сполука 148



E-66

Пептид E-66 одержували відповідно до GP4, використовуючи 28,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-61, що забезпечувало одержання 2,4 мг пептиду E-66 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,8, $C_{191}H_{277}N_{47}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1059,3.

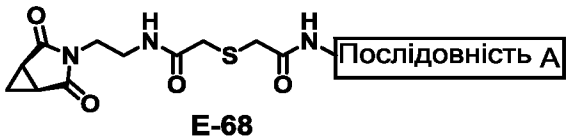
Приклад 67: Сполука 152



E-67

Пептид E-67 одержували відповідно до GP4, використовуючи 26,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-62, що забезпечувало одержання пептиду E-67 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1068,0, $C_{196}H_{280}N_{46}O_{60}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1067,5.

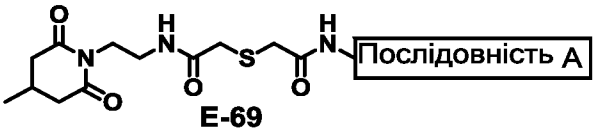
Приклад 68: Сполука 109



E-68

Пептид E-68 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-64, що забезпечувало одержання 4,6 мг пептиду E-68 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1064,0, $C_{193}H_{286}N_{46}O_{61}S$ $(M+4H^+)$ потрібно 1064,0.

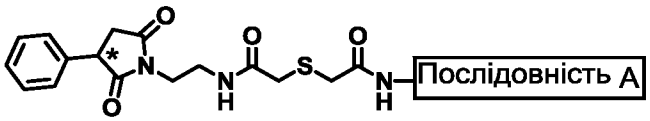
Приклад 69: Сполука 113



E-69

Пептид E-69 одержували відповідно до GP4, використовуючи 27,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-66, що забезпечувало одержання 2,9 мг пептиду E-69 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1067,9, $C_{194}H_{290}N_{46}O_{61}S$ $(M+4H^+)$ потрібно 1068,0.

Приклад 70: Сполука 105

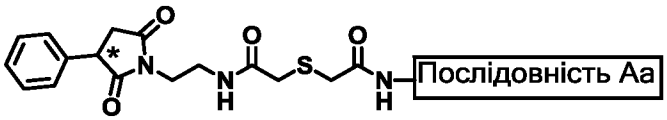


E-70

*** суміш діастереомерів**

Пептид E-70 одержували з 35 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-67 та GP4, що забезпечувало одержання 2,4 мг пептиду E-70 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1080,0, $C_{198}H_{290}N_{46}O_{61}S$ $(M+4H^+)$ потрібно 1080,0.

Приклад 71: Сполука 99

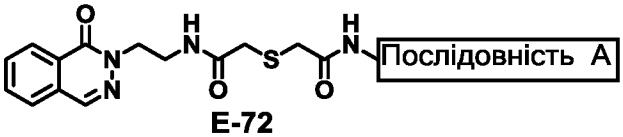


E-71

***суміш діастереомерів**

Пептид E-71 одержували з 35 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-67 та GP4, що забезпечувало одержання 1,5 мг пептиду E-71 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1171,9, $C_{219}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1171,8.

Приклад 72: Сполука 136

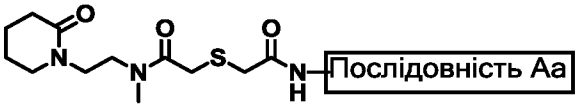


E-72

Пептид E-72 одержували відповідно до GP4, використовуючи 24,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-68, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-72 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1071,3, $C_{196}H_{279}N_{47}O_{60}S$ ($M-4H)^-$ потрібно 1070,8.

Приклад 73: Сполука 17

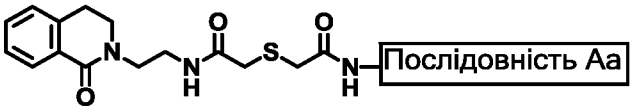
E-73



E-73

Пептид E-73 одержували відповідно до GP4, використовуючи 46,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-69, що забезпечувало одержання 6,6 мг пептиду E-73 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,8, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,3.

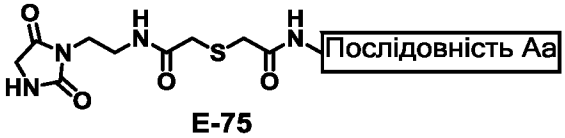
Приклад 74: Сполука 13



E-74

Пептид E-74 одержували з 30 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-70 та GP4, що забезпечувало одержання 2,2 мг пептиду E-74 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1165,6, $C_{218}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1164,8.

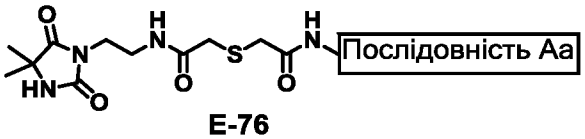
Приклад 75: Сполука 84



E-75

Пептид E-75 одержували відповідно до GP4, використовуючи 35,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-71, що забезпечувало одержання 3,2 мг пептиду E-75 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,5, $C_{212}H_{323}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,1.

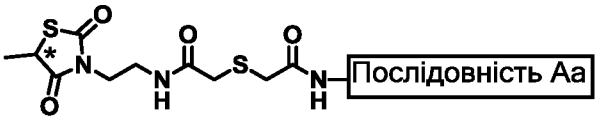
Приклад 76: Сполука 87



E-76

Пептид E-76 одержували відповідно до GP4, використовуючи 34,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-72, що забезпечувало одержання 3,5 мг пептиду E-76 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,5, $C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,1.

Приклад 77: Сполука 90

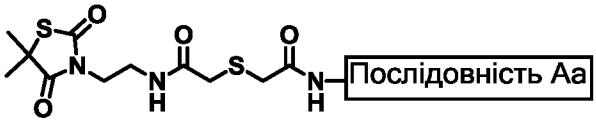


E-77

***суміш діастереомерів**

Пептид E-77 одержували з 37 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-74 та GP1, що забезпечувало одержання 3,1 мг пептиду E-77 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1161,4, $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,8.

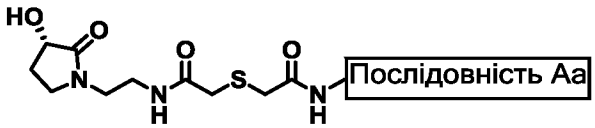
Приклад 78: Сполука 94



E-78

Пептид E-78 одержували з 30 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-76 та GP4, що забезпечувало одержання 2,2 мг пептиду E-78 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1164,9, $C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1164,3.

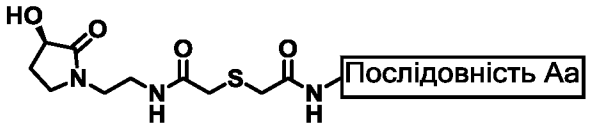
Приклад 79: Сполука 66



E-79

Пептид E-79 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-79, що забезпечувало одержання 4,2 мг пептиду E-79 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,3.

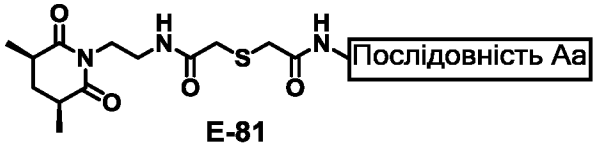
Приклад 80: Сполука 47



E-80

Пептид E-80 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-80, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-80 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,3.

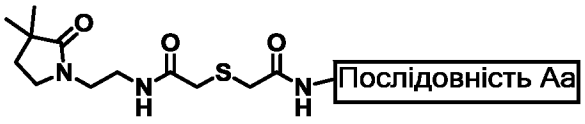
Приклад 81: Сполука 88



E-81

Пептид E-81 одержували відповідно до GP4, використовуючи 37,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-82, що забезпечувало одержання 2,1 мг пептиду E-81 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1163,8, $C_{216}H_{329}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1163,3.

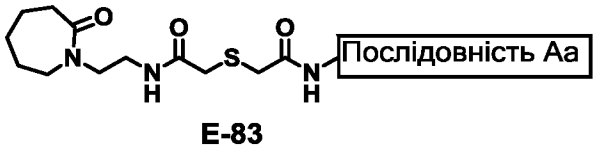
Приклад 82: Сполука 35



E-82

Пептид E-82 одержували відповідно до GP4, використовуючи 49,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-85, що забезпечувало одержання 6,5 мг пептиду E-82 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,9, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,3.

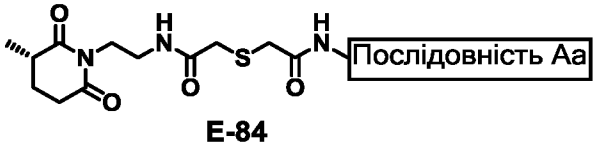
Приклад 83: Сполука 41



E-83

Пептид E-83 одержували відповідно до GP4, використовуючи 50,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-87, що забезпечувало одержання 6,0 мг пептиду E-83 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,0, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,3.

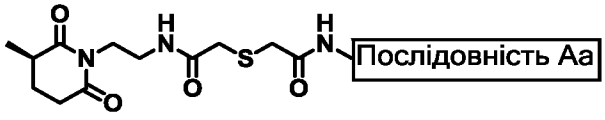
Приклад 84: Сполука 92



E-84

Пептид E-84 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-89, що забезпечувало одержання 2,9 мг пептиду E-84 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,4, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1159,8.

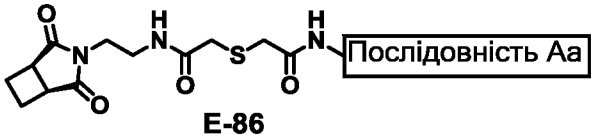
Приклад 85: Сполука 85



E-85

Пептид E-85 одержували відповідно до GP4, використовуючи 41,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-90, що забезпечувало одержання 3,7 мг пептиду E-85 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,4, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1159,8.

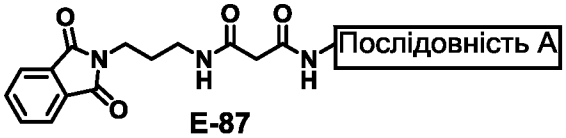
Приклад 86: Сполука 97



E-86

Пептид E-86 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-92, що забезпечувало одержання 3,1 мг пептиду E-86 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1159,7, $C_{215}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1159,3.

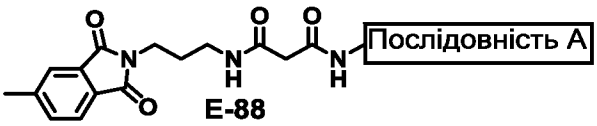
Приклад 87: Сполука 125



E-87

Пептид E-87 одержували відповідно до GP4, використовуючи 21,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-94, що забезпечувало одержання 2,2 мг пептиду E-87 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1063,5, $C_{196}H_{278}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1063,0.

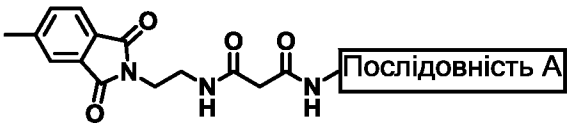
Приклад 88: Сполука 128



E-88

Пептид E-88 одержували відповідно до GP4, використовуючи 31 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-96, що забезпечувало одержання 3,4 мг пептиду E-88 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1067,0, $C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1066,5.

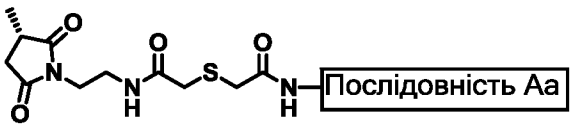
Приклад 89: Сполука 126



E-89

Пептид E-89 одержували відповідно до GP4, використовуючи 28,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-98, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-89 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1063,5, $C_{196}H_{278}N_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1063,0.

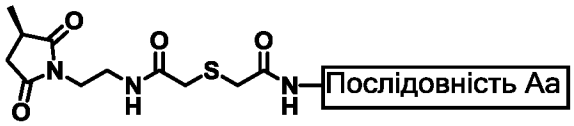
Приклад 90: Сполука 91



E-90

Пептид E-90 одержували відповідно до GP4, використовуючи 35,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-101, що забезпечувало одержання 4,8 мг пептиду E-90 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,8, $C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,3.

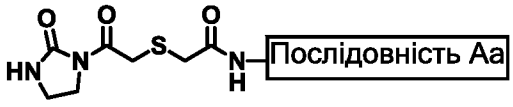
Приклад 91: Сполука 89



E-91

Пептид E-91 одержували відповідно до GP4, використовуючи 35,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-100, що забезпечувало одержання 3,2 мг пептиду E-91 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,8, $C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,3.

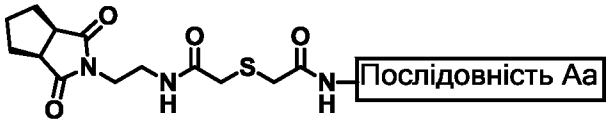
Приклад 92: Сполука 98



E-92

Пептид E-92 одержували з 35 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-104 та GP4, що забезпечувало одержання 3,7 мг пептиду E-92 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1139,3, $C_{210}H_{319}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1138,8.

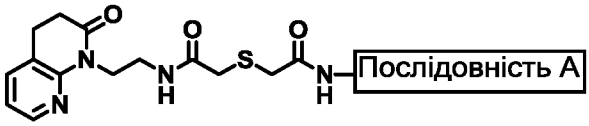
Приклад 93: Сполука 103



E-93

Пептид E-93 одержували з 38 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-106 та GP4, що забезпечувало одержання 2,0 мг пептиду E-93 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1162,8, $C_{216}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1162,8.

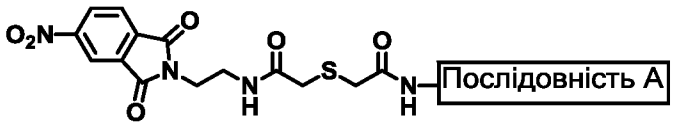
Приклад 94: Сполука 106



E-94

Пептид E-94 одержували з 44 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-109 та GP5, що забезпечувало одержання 4,1 мг пептиду E-94 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1073,3, $C_{196}H_{289}N_{47}O_{60}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1073,2.

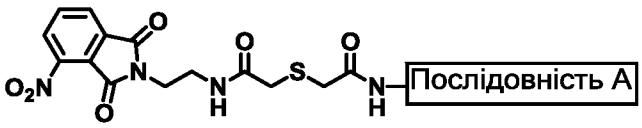
Приклад 95: Сполука 107



E-95

Пептид E-95 одержували з 34 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-111 та GP5, що забезпечувало одержання 4,9 мг пептиду E-95 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1084,2, $C_{196}H_{285}N_{47}O_{63}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1084,2.

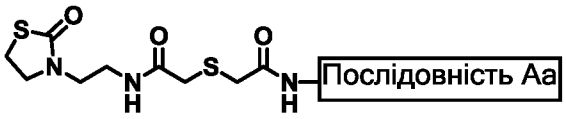
Приклад 96: Сполука 108



E-96

Пептид E-96 одержували з 34 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-113 та GP5, що забезпечувало одержання 4,4 мг пептиду E-96 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1084,2, $C_{196}H_{285}N_{47}O_{63}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1084,2.

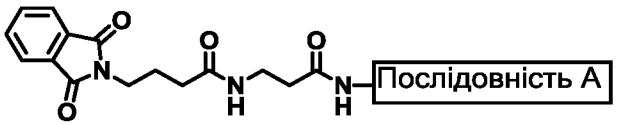
Приклад 97: Сполука 86



E-97

Пептид E-97 одержували з 35 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-115 та GP4, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-97 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1154,4, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,8.

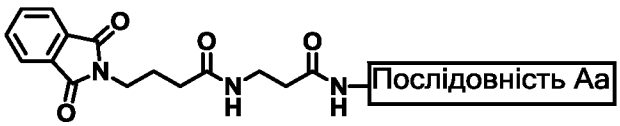
Приклад 98: Сполука 146



E-98

Пептид E-98 одержували з 26 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-118 та GP4, що забезпечувало одержання пептиду E-98 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1167,0, $C_{197}H_{282}N_{46}O_{59}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1167,0.

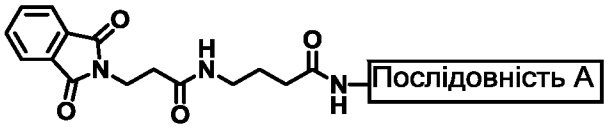
Приклад 99: Сполука 115



E-99

Пептид E-99 одержували з 108 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-118 та GP4, що забезпечувало одержання 1,0 мг пептиду E-99 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,3, $C_{218}H_{325}N_{47}O_{65}$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,3.

Приклад 100: Сполука 154



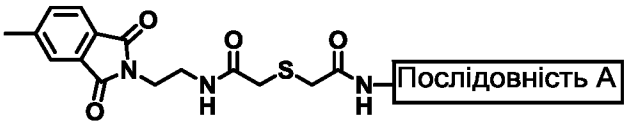
E-100

До 26 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г, 4,68 мкмоль) у 3 мл поліпропіленовій пробірці з кришкою додавали суміш 20 % об./об. піперидин/ДМФА (2 мл). Цю пробірку закривали кришкою, збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, та потім зціджували. Смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). До цієї смоли додавали розчин будівельних блоків з карбонової кислоти I-120 (8 мг, 5,6 еквів.) у ДМФА (2,8 мл), а потім EDC (27,4 мг, 30,5 еквів.) та 1-гідроксибензотриазолу гідрат (34 мг, 43,1 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш зціджували; смолу

промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл), ДХМ (5×3 мл), та сушили у вакуумі впродовж 30 хвилин.

Цю смолу переносили у 15 мл пробірку фірми Falcon та додавали 3 мл реагенту розщеплення (95:2,5:2,5 об./об./об. ТФОК/TIS/H_2O). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Цю смолу фільтрували та промивали за допомогою ТФОК (2×3 мл). Об'єднані фільтрат та промивні рідини концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який розтирали з Et_2O (3 мл) для осадження пептиду. Цей пептид знову розчиняли у льодяній AcOH (2 мл) та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Jupiter 10 мкМ Proteo 90 Å PX колонка, 250×21,2 мм, зі швидкістю потоку – 15 мл/хвил., градієнт 0-100 % ацетонітрилу у 25 мМ водного ацетату амонію впродовж 30 хвилин), що забезпечувало одержання пептиду E-100 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1169,0, $C_{197}H_{288}N_{46}O_{61}$ ($M+4H^+$) потрібно 1168,5.

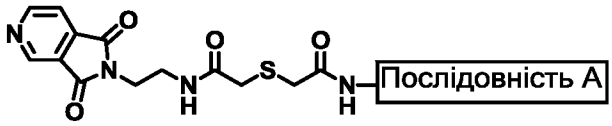
Приклад 101: Сполука 156



E-101

Пептид E-101 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-122 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-101 у вигляді білої твердої речовини.

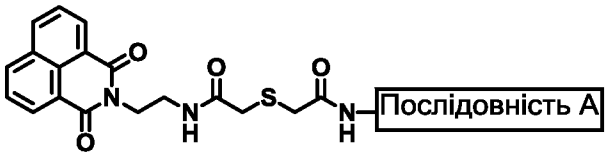
Приклад 102: Сполука 157



E-102

Пептид E-102 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-124 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-102 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1073,8, $C_{195}H_{285}N_{47}O_{61}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1073,3.

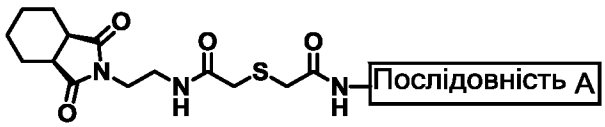
Приклад 103: Сполука 158



E-103

Пептид E-103 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-126 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-103 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1083,5, $C_{200}H_{280}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1084,0.

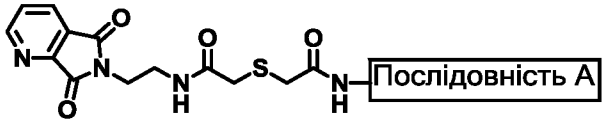
Приклад 104: Сполука 159



E-104

Пептид E-104 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-129 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-104 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1073,0, $C_{196}H_{284}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1072,5.

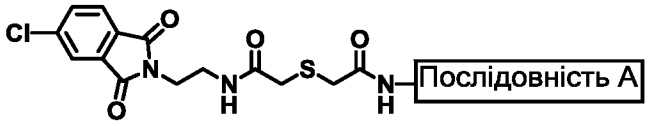
Приклад 105: Сполука 160



E-105

Пептид E-105 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-131 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-105 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1071,8, $C_{195}H_{277}N_{47}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1071,3.

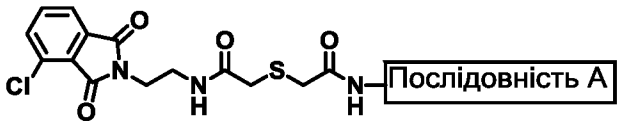
Приклад 106: Сполука 161



E-106

Пептид E-106 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-133 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-106 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1080,2, $C_{196}H_{277}N_{46}O_{61}SCl$ $(M-4H)^-$ потрібно 1079,5.

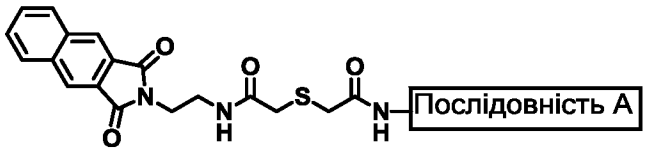
Приклад 107: Сполука 162



E-107

Пептид E-107 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-135 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-107 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1080,2, $C_{196}H_{277}N_{46}O_{61}SCl$ $(M-4H)^-$ потрібно 1079,5.

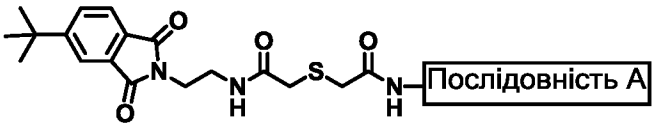
Приклад 108: Сполука 163



E-108

Пептид E-108 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-137 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-108 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1084,0, $C_{200}H_{280}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1083,5.

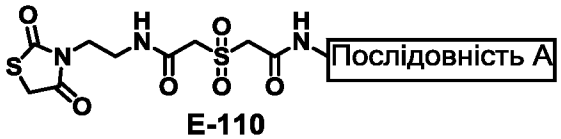
Приклад 109: Сполука 164



E-109

Пептид E-109 одержували з 25 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-139 та GP5, що забезпечувало одержання пептиду E-109 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1085,5, $C_{200}H_{290}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1085,0.

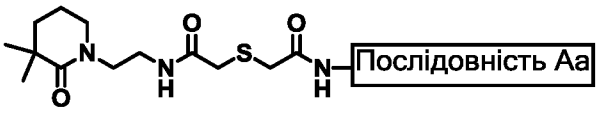
Приклад 110: Сполука 168



E-110

Пептид E-110 одержували відповідно до GP4, використовуючи 21,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-141, що забезпечувало одержання 2,0 мг пептиду E-110 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1072,0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{63}S_2$ $(M-4H)^-$ потрібно 1071,5.

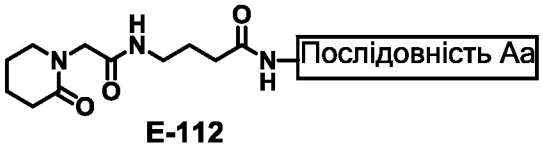
Приклад 111: Сполука 10



E-111

Пептид E-111 одержували з 30 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-145 та GP4, що забезпечувало одержання 2,2 мг пептиду E-111 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,3, $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}S$ $(M+4H^+)$ потрібно 1159,8.

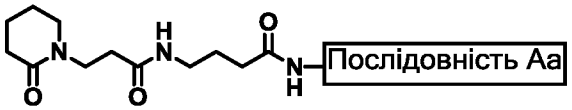
Приклад 112: Сполука 16



E-112

Пептид E-112 одержували з 33 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-146 та GP4, що забезпечувало одержання 3,7 мг пептиду E-112 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,3, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ $(M+4H^+)$ потрібно 1144,8.

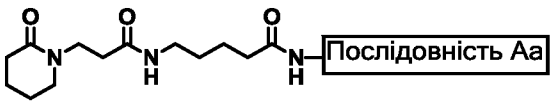
Приклад 113: Сполука 15



E-113

Пептид E-113 одержували з 33 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-147 та GP4, що забезпечувало одержання 3,4 мг пептиду E-113 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1148,8, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ $(M+4H^+)$ потрібно 1148,3.

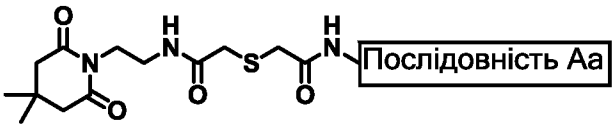
Приклад 114: Сполука 20



E-114

Пептид E-114 одержували з 45 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-148 та GP4, що забезпечувало одержання 5,8 мг пептиду E-114 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1152,3, $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ $(M+4H^+)$ потрібно 1151,8.

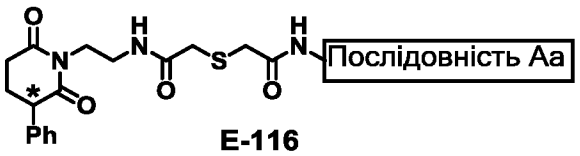
Приклад 115: Сполука 82



E-115

Пептид E-115 одержували відповідно до GP4, використовуючи 45,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-150, що забезпечувало одержання 6,0 мг пептиду E-115 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1163,9, $C_{216}H_{329}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1163,3.

Приклад 116: Сполука 95

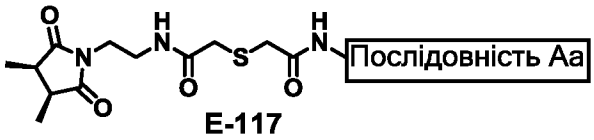


E-116

***Суміш діастереомерів**

Пептид E-116 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-152, що забезпечувало одержання 2,4 мг пептиду E-116 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1175,9, $C_{220}H_{329}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1175,3.

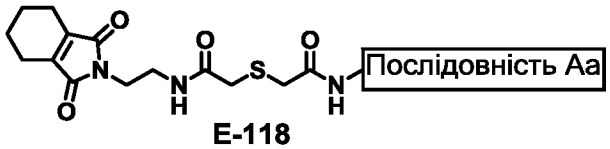
Приклад 117: Сполука 96



E-117

Пептид E-117 одержували відповідно до GP4, використовуючи 34,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-155, що забезпечувало одержання 2,1 мг пептиду E-117 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,3, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1159,8.

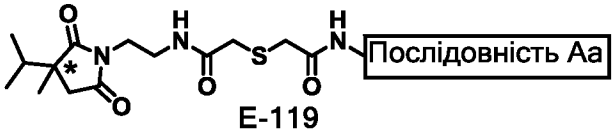
Приклад 118: Сполука 100



E-118

Пептид E-118 одержували відповідно до GP4, використовуючи 28 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-157, що забезпечувало одержання пептиду E-118 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1166,4, $C_{217}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1165,8.

Приклад 119: Сполука 101

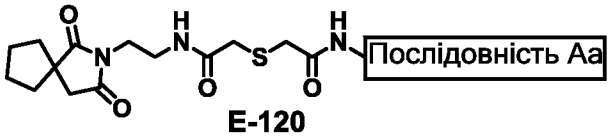


E-119

***Суміш діастереомерів**

Пептид E-119 одержували відповідно до GP4, використовуючи 29,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-159, що забезпечувало одержання 3,6 мг пептиду E-119 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1167,1, $C_{217}H_{331}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1166,8.

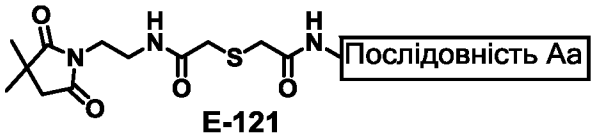
Приклад 120: Сполука 102



E-120

Пептид E-120 одержували відповідно до GP4, використовуючи 29,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-161, що забезпечувало одержання 4,4 мг пептиду E-120 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1166,8, $C_{217}H_{329}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1166,3.

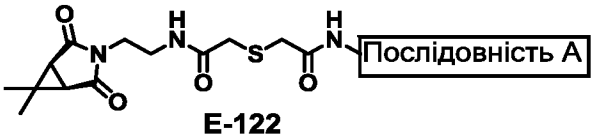
Приклад 121: Сполука 104



E-121

Пептид E-121 одержували відповідно до GP4, використовуючи 26,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-163, що забезпечувало одержання 3,2 мг пептиду E-121 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,3, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1159,8.

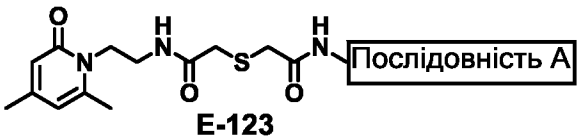
Приклад 122: Сполука 110



E-122

Пептид E-122 одержували відповідно до GP4, використовуючи 29,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-165, що забезпечувало одержання 0,6 мг пептиду E-122 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1070,9, $C_{195}H_{290}N_{46}O_{61}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1071,0.

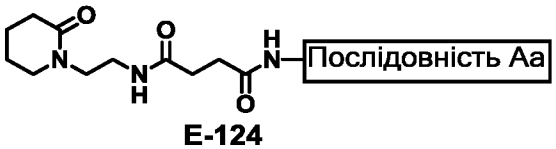
Приклад 123: Сполука 111



E-123

Пептид E-123 одержували відповідно до GP4, використовуючи 28,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-167, що забезпечувало одержання 4,1 мг пептиду E-123 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1067,1, $C_{195}H_{290}N_{46}O_{60}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1067,0.

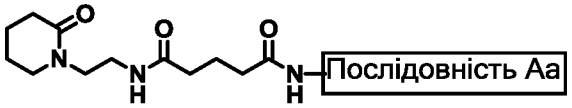
Приклад 124: Сполука 26



E-124

Пептид E-124 одержували відповідно до GP4, використовуючи 42,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-168, що забезпечувало одержання 18,6 мг пептиду E-124 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1144,8.

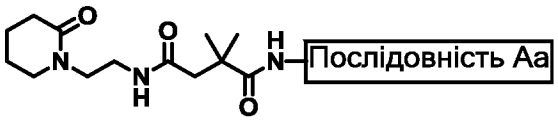
Приклад 125: Сполука 27



E-125

Пептид E-125 одержували відповідно до GP4, використовуючи 45,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-169, що забезпечувало одержання 5,4 мг пептиду I-169 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1148,9, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1148,3.

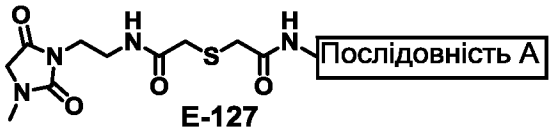
Приклад 126: Сполука 18



E-126

Пептид E-126 одержували відповідно до GP4, використовуючи 45,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-170, що забезпечувало одержання 4,7 мг пептиду E-126 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1152,3, $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1151,8.

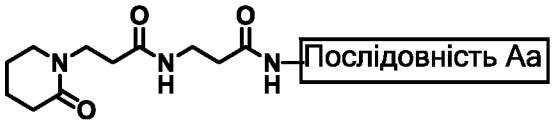
Приклад 127: Сполука 112



E-127

Пептид E-127 одержували відповідно до GP4, використовуючи 36,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-172, що забезпечувало одержання 2,1 мг пептиду E-127 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1064,8, $C_{192}H_{287}N_{47}O_{61}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1064,8.

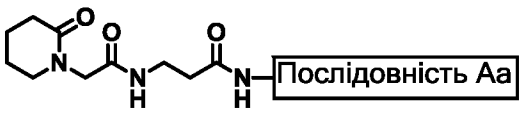
Приклад 128: Сполука 9



E-128

Пептид E-128 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-174, що забезпечувало одержання 3,1 мг пептиду E-128 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1144, 8.

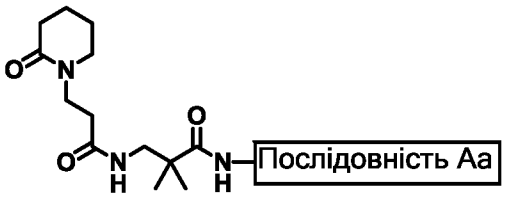
Приклад 129: Сполука 5



E-129

Пептид E-129 одержували відповідно до GP4, використовуючи 40,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-176, що забезпечувало одержання 5,2 мг пептиду E-129 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1141,8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1141,3.

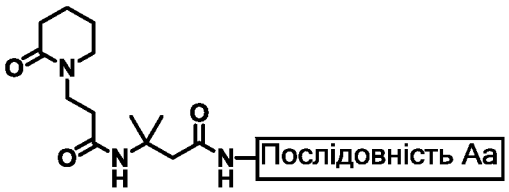
Приклад 130: Сполука 4



E-130

Пептид E-130 одержували відповідно до GP4, використовуючи 40 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-180, що забезпечувало одержання 5,2 мг пептиду E-130 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1152,4, $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1151,8.

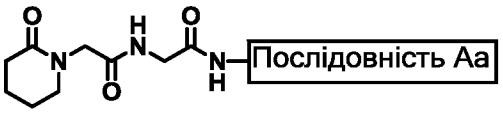
Приклад 131: Сполука 3



E-131

Пептид E-131 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-183, що забезпечувало одержання 3,0 мг пептиду E-131 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1152,3, $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1151,8.

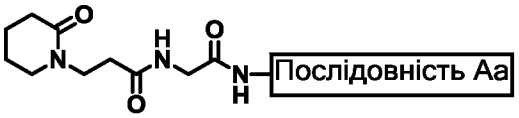
Приклад 132: Сполука 2



E-132

Пептид E-132 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-184, що забезпечувало одержання 5,7 мг пептиду E-132 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1138,3, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1141,3.

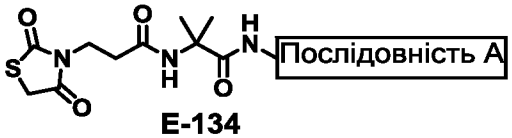
Приклад 133: Сполука 1



E-133

Пептид E-133 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-185, що забезпечувало одержання 4,3 мг пептиду E-133 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1141,8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ ($M+4H^+$) потрібно 1141,3.

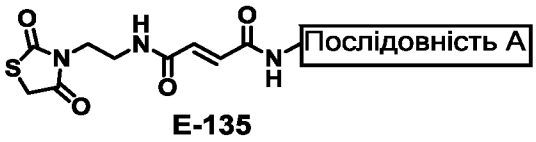
Приклад 134: Сполука 130



E-134

Пептид E-134 одержували відповідно до GP4, використовуючи 27 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г) та I-187, що забезпечувало одержання 1,6 мг пептиду E-134 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,5, $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1059,0.

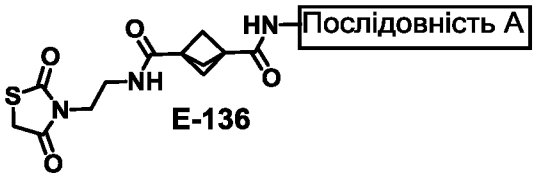
Приклад 135: Сполука 167



E-135

Пептид E-135 одержували відповідно до GP4, використовуючи 25,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-188, що забезпечувало одержання 3,7 мг пептиду E-135 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1055,5, $C_{191}H_{274}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1055,0.

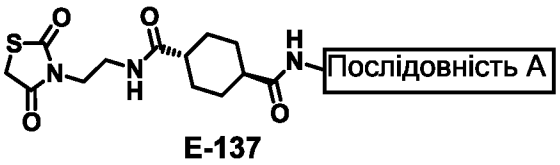
Приклад 136: Сполука 179



E-136

Пептид E-136 одержували відповідно до GP5, використовуючи 20,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-191, що забезпечувало одержання 1,6 мг пептиду E-136 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1065,5, $C_{194}H_{278}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1065,0.

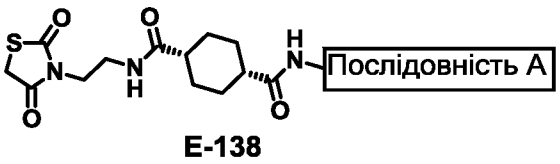
Приклад 137: Сполука 183



E-137

Пептид E-137 одержували відповідно до GP5, використовуючи 16,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,5 ммоль/г) та I-194, що забезпечувало одержання 1,3 мг пептиду E-137 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1069,5, $C_{195}H_{282}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1069,0.

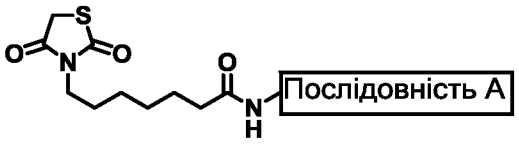
Приклад 138: Сполука 182



E-138

Пептид E-138 одержували відповідно до GP5, використовуючи 16,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,5 ммоль/г) та I-197, що забезпечувало одержання 1,0 мг пептиду E-138 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1069,5, $C_{195}H_{282}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1069,0.

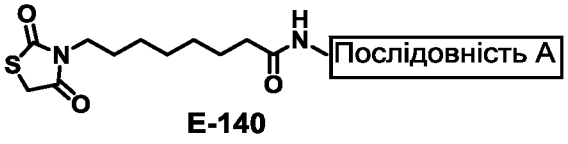
Приклад 139: Сполука 176



E-139

Пептид E-139 одержували відповідно до GP4, використовуючи 22,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-200, що забезпечувало одержання 0,9 мг пептиду E-139 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1052,3, $C_{192}H_{279}N_{45}O_{60}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1051,8.

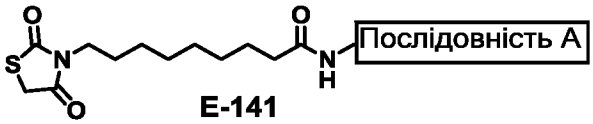
Приклад 140: Сполука 175



E-140

Пептид E-140 одержували відповідно до GP4, використовуючи 31 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-202, що забезпечувало одержання 2,7 мг пептиду E-140 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1055,8, $C_{193}H_{281}N_{45}O_{60}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1055,3.

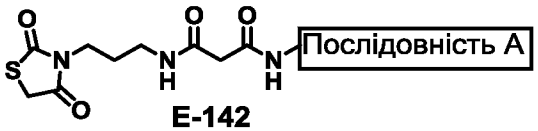
Приклад 141: Сполука 174



E-141

Пептид E-141 одержували відповідно до GP4, використовуючи 24,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-204, що забезпечувало одержання 1,6 мг пептиду E-141 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,3, $C_{194}H_{283}N_{45}O_{60}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1058,8.

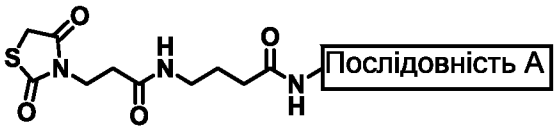
Приклад 142: Сполука 166



E-142

Пептид E-142 одержували відповідно до GP4, використовуючи 20,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-209, що забезпечувало одержання 2,4 мг пептиду E-142 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1056,0, $C_{191}H_{274}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)$ потрібно 1055,5.

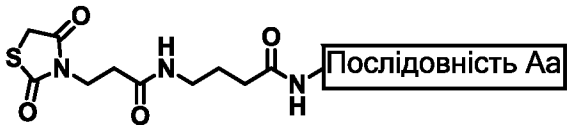
Приклад 143: Сполука 165



E-143

Пептид E-143 одержували відповідно до GP4, використовуючи 21 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-213, що забезпечувало одержання 2,1 мг пептиду E-143 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,5, $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1059,0.

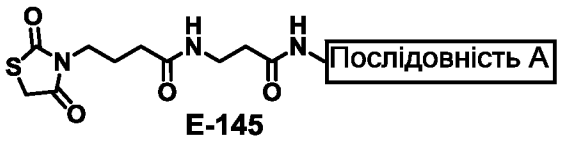
Приклад 144: Сполука 51



E-144

Пептид E-144 одержували відповідно до GP4, використовуючи 45,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-213, що забезпечувало одержання 4,8 мг пептиду E-144 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,1, $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

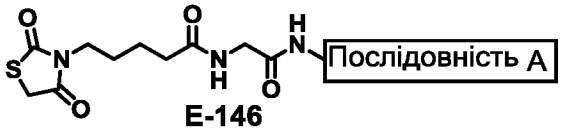
Приклад 145: Сполука 172



E-145

Пептид E-145 одержували відповідно до GP4, використовуючи 23 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-217, що забезпечувало одержання 3,0 мг пептиду E-145 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,5, $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1059,0.

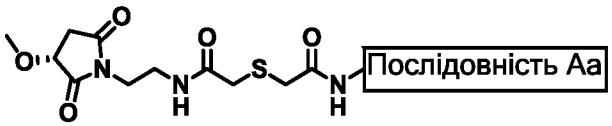
Приклад 146: Сполука 171



E-146

Пептид E-146 одержували відповідно до GP4, використовуючи 24,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,15 ммоль/г) та I-221, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-146 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,5, $C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ $(M-4H)^-$ потрібно 1059,0.

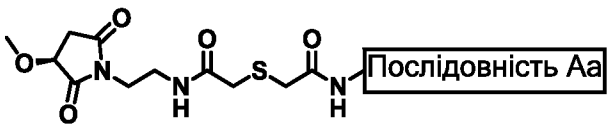
Приклад 147: Сполука 48



E-147

Пептид E-147 одержували відповідно до GP4, використовуючи 42,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-225, що забезпечувало одержання 1,7 мг пептиду E-147 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,8, $C_{214}H_{325}N_{47}O_{66}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,3.

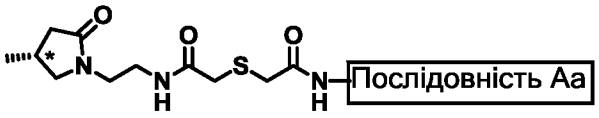
Приклад 148: Сполука 49



E-148

Пептид E-148 одержували відповідно до GP4, використовуючи 44,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-229, що забезпечувало одержання 2,8 мг пептиду E-148 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,7, $C_{214}H_{325}N_{47}O_{66}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,3.

Приклад 149: Сполука 28

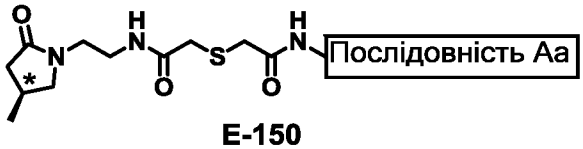


E-149

*** Абсолютна конфігурація не відома**

Пептид E-149 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та (R*)-I-234, що забезпечувало одержання 5,7 мг пептиду E-149 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

Приклад 150: Сполука 64

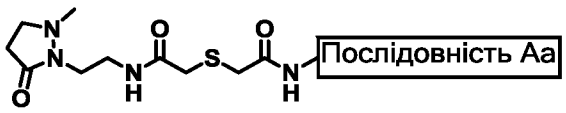


E-150

***Абсолютна конфігурація не відома**

Пептид E-150 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та (S*)-I-234, що забезпечувало одержання 4,2 мг пептиду E-190 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

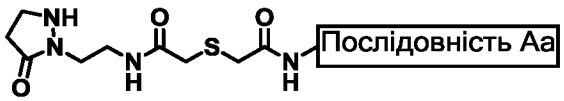
Приклад 151: Сполука 55



E-151

Пептид E-151 одержували відповідно до GP4, використовуючи 43,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-240, що забезпечувало одержання 6,0 мг пептиду E-151 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,6, $C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,1.

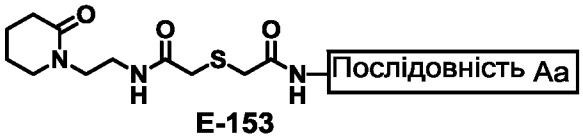
Приклад 152: Сполука 58



E-152

Пептид E-152 одержували відповідно до GP4, використовуючи 37,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-243, що забезпечувало одержання 1,8 мг пептиду E-152 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1150,0, $C_{212}H_{324}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1149,6.

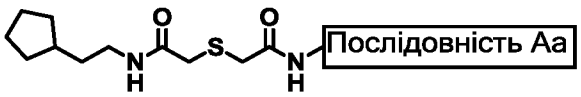
Приклад 153: Сполука 65



E-153

Пептид E-153 одержували відповідно до GP4, використовуючи 41 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-248, що забезпечувало одержання 4,1 мг пептиду E-153 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

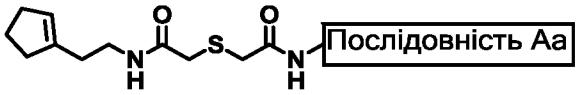
Приклад 154: Сполука 57



E-154

Пептид E-154 одержували відповідно до GP4, використовуючи 41,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-249, що забезпечувало одержання 6,5 мг пептиду E-154 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1146,1, $C_{214}H_{328}N_{46}O_{63}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1145,6.

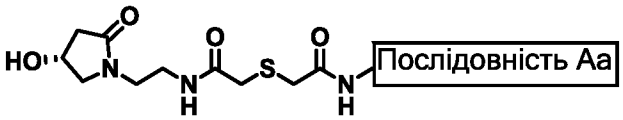
Приклад 155: Сполука 54



E-155

Пептид E-155 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-250, що забезпечувало одержання 4,7 мг пептиду E-155 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,6, $C_{214}H_{326}N_{46}O_{63}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1145.

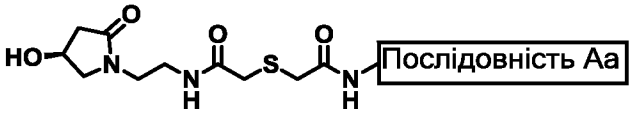
Приклад 156: Сполука 50



E-156

Пептид E-156 одержували відповідно до GP4, використовуючи 46,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-257, що забезпечувало одержання 2,7 мг пептиду E-156 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,3.

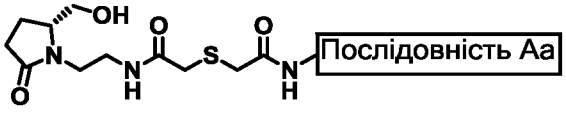
Приклад 157: Сполука 45



E-157

Пептид E-157 одержували відповідно до GP4, використовуючи 45,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-264, що забезпечувало одержання 7,0 мг пептиду E-157 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,7, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,3.

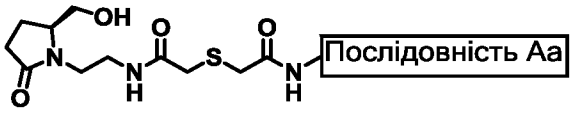
Приклад 158: Сполука 43



E-158

Пептид E-158 одержували відповідно до GP4, використовуючи 44,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-271, що забезпечувало одержання 2,7 мг пептиду E-158 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,2, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

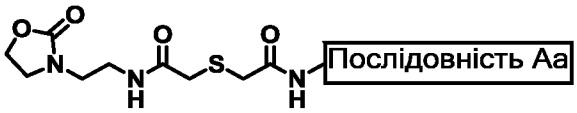
Приклад 159: Сполука 44



E-159

Пептид E-159 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-278, що забезпечувало одержання 2,6 мг пептиду E-159 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

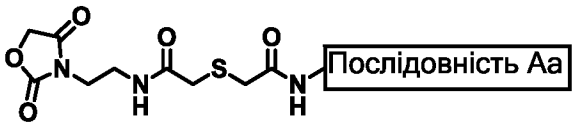
Приклад 160: Сполука 39



E-160

Пептид E-160 одержували відповідно до GP4, використовуючи 43,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-279, що забезпечувало одержання 5,5 мг пептиду E-160 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1150,3, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1149,8.

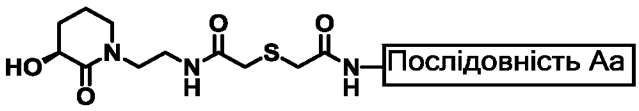
Приклад 161: Сполука 59



E-161

Пептид E-161 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-282, що забезпечувало одержання 4,8 мг пептиду E-161 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,9, $C_{212}H_{321}N_{47}O_{66}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,3.

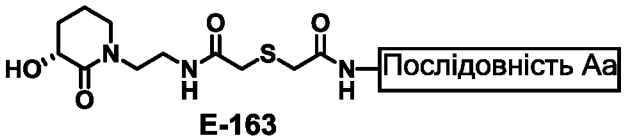
Приклад 162: Сполука 21



E-162

Пептид E-162 одержували відповідно до GP4, використовуючи 40,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-289, що забезпечувало одержання 5,3 мг пептиду E-162 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

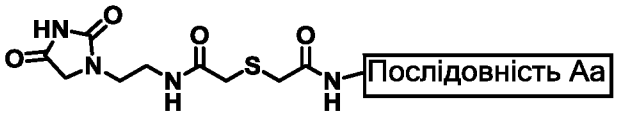
Приклад 163: Сполука 7



E-163

Пептид E-163 одержували відповідно до GP4, використовуючи 36,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-296, що забезпечувало одержання 2,9 мг пептиду E-163 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

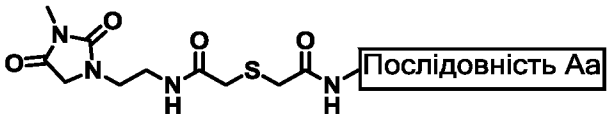
Приклад 164: Сполука 34



E-164

Пептид E-164 одержували відповідно до GP4, використовуючи 41,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-301, що забезпечувало одержання 2,0 мг пептиду E-164 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,7, $C_{212}H_{322}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,1.

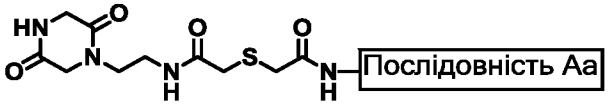
Приклад 165: Сполука 46



E-165

Пептид E-165 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-307, що забезпечувало одержання 5,3 мг пептиду E-165 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,1, $C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,6.

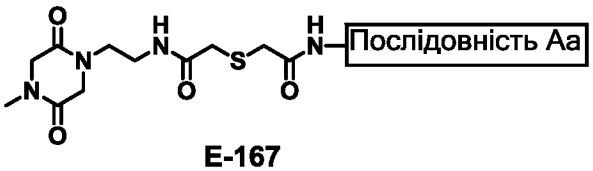
Приклад 166: Сполука 25



E-166

Пептид E-166 одержували відповідно до GP4, використовуючи 34,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-311, що забезпечувало одержання 3,3 мг пептиду E-166 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,1, $C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,6.

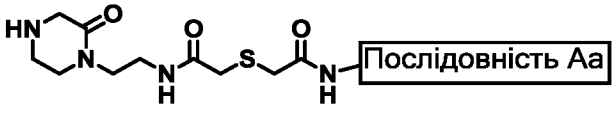
Приклад 167: Сполука 12



E-167

Пептид E-167 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-320, що забезпечувало одержання 4,0 мг пептиду E-167 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,6, $C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,1.

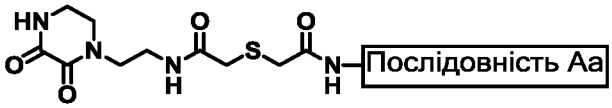
Приклад 168: Сполука 33



E-168

Пептид E-168 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-325, що забезпечувало одержання 4,9 мг пептиду E-168 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,7, $C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,1.

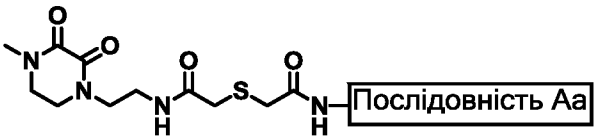
Приклад 169: Сполука 24



E-169

Пептид E-169 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-328, що забезпечувало одержання 5,8 мг пептиду E-169 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,1, $C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,6.

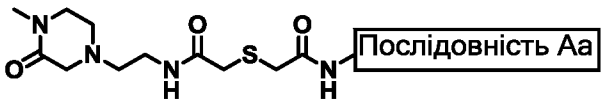
Приклад 170: Сполука 30



E-170

Пептид E-170 одержували відповідно до GP4, використовуючи 36,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-332, що забезпечувало одержання 4,4 мг пептиду E-170 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,7, $C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1160,1.

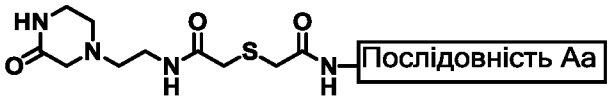
Приклад 171: Сполука 38



E-171

Пептид E-171 одержували відповідно до GP4, використовуючи 43,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-335, що забезпечувало одержання 4,3 мг пептиду E-171 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,2, $C_{214}H_{328}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,6.

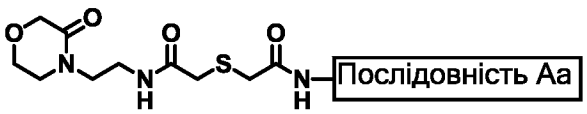
Приклад 172: Сполука 37



E-172

Пептид E-172 одержували відповідно до GP4, використовуючи 42,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-338, що забезпечувало одержання 4,5 мг пептиду E-172 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,5, $C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,1.

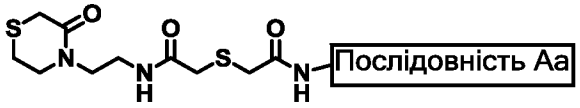
Приклад 173: Сполука 32



E-173

Пептид E-173 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-343, що забезпечувало одержання 4,5 мг пептиду E-172 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,9, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,3.

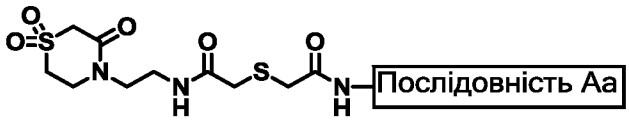
Приклад 174: Сполука 36



E-174

Пептид E-174 одержували відповідно до GP4, використовуючи 42,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-348, що забезпечувало одержання 4,5 мг пептиду E-174 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,9, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1157,3.

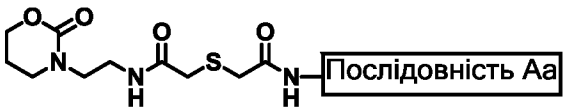
Приклад 175: Сполука 29



E-175

Пептид E-175 одержували відповідно до GP4, використовуючи 45 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-351, що забезпечувало одержання 6,5 мг пептиду E-175 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1165,8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{66}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1165,3.

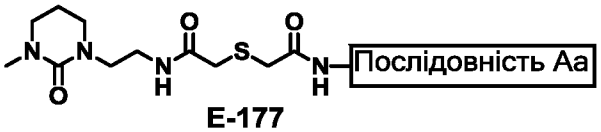
Приклад 176: Сполука 6



E-176

Пептид E-176 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-356, що забезпечувало одержання 5,1 мг пептиду E-176 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,9, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,3.

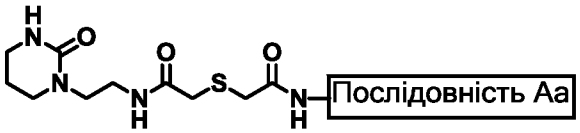
Приклад 177: Сполука 23



E-177

Пептид E-177 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-363, що забезпечувало одержання 5,2 мг пептиду E-177 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,2, $C_{214}H_{328}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,6.

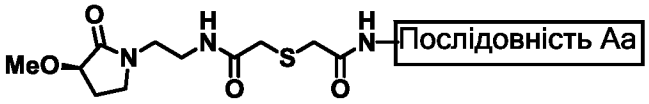
Приклад 178: Сполука 31



E-178

Пептид E-178 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-366, що забезпечувало одержання 4,8 мг пептиду E-178 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,7, $C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1153,1.

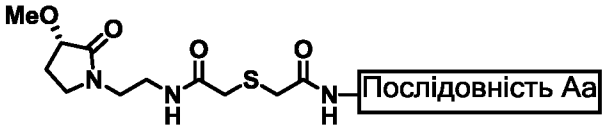
Приклад 179: Сполука 11



E-179

Пептид E-179 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-373, що забезпечувало одержання 4,1 мг пептиду E-179 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

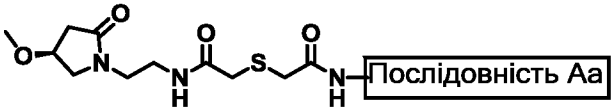
Приклад 180: Сполука 14



E-180

Пептид E-180 одержували з 30 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-380 та GP4, що забезпечувало одержання 2,3 мг пептиду E-180 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

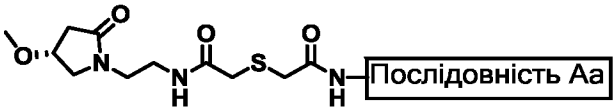
Приклад 181: Сполука 22



E-181

Пептид E-181 одержували відповідно до GP4, використовуючи 40,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-386, що забезпечувало одержання 5,5 мг пептиду E-181 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

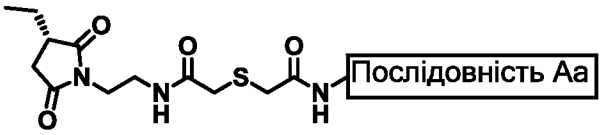
Приклад 182: Сполука 8



E-182

Пептид E-182 одержували відповідно до GP4, використовуючи 41 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-392, що забезпечувало одержання 5,1 мг пептиду E-182 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

Приклад 183: Сполука 62

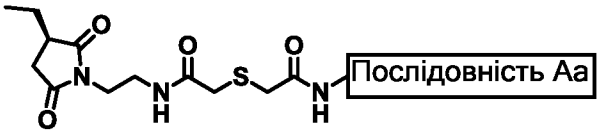


E-183

Пептид E-183 одержували відповідно до GP4, використовуючи 40,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та (S*)-I-395, що забезпечувало одержання 4,5 мг пептиду E-183 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,3, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно

1159,8.

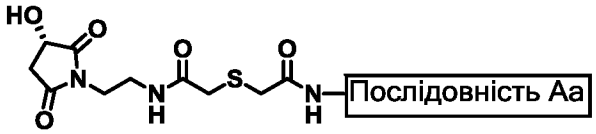
Приклад 184: Сполука 61



E-184

Пептид E-184 одержували відповідно до GP4, використовуючи 38 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та (R*)-I-395, що забезпечувало одержання 3,0 мг пептиду E-184 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,3, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1159,8.

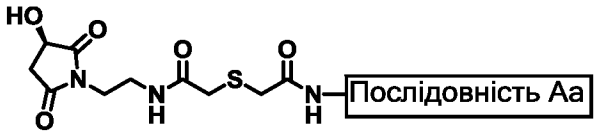
Приклад 185: Сполука 78



E-185

Пептид E-185 одержували відповідно до GP4, використовуючи 34 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-398, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-185 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,2, $C_{213}H_{323}N_{47}O_{66}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

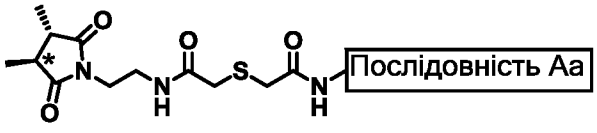
Приклад 186: Сполука 79



E-186

Пептид E-186 одержували відповідно до GP4, використовуючи 35,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-399, що забезпечувало одержання 1,3 мг пептиду E-186 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,3, $C_{213}H_{323}N_{47}O_{66}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,8.

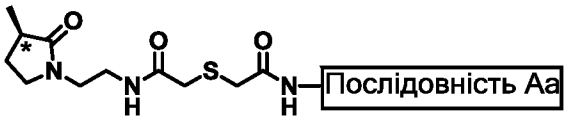
Приклад 187: Сполука 63



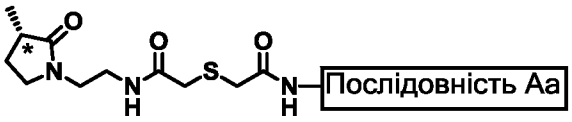
E-187

***Абсолютна конфігурація не відома**

Пептид E-187 одержували відповідно до GP4, використовуючи 39 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-404, що забезпечувало одержання 3,0 мг пептиду E-187 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,3, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1159,8.



E-188



E-189

***Абсолютна конфігурація не визначена**

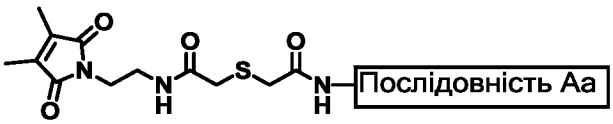
Приклад 188: Сполука 69

Пептид E-188 одержували відповідно до GP4, використовуючи 45,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та (R*)-I-409, що забезпечувало одержання 4 мг пептиду E-188 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

Приклад 189: Сполука 68

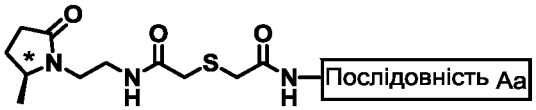
Пептид E-189 одержували відповідно до GP4, використовуючи 43,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та (S*)-I-409, що забезпечувало одержання 4,3 мг пептиду E-189 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

Приклад 190: Сполука 77

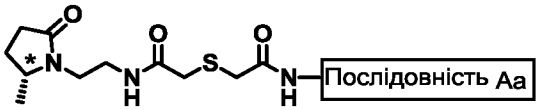


E-190

Пептид E-190 одержували відповідно до GP4, використовуючи 36,6 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-412, що забезпечувало одержання 0,5 мг пептиду E-190 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1159,7, $C_{215}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1159,3.



E-191



E-192

***Абсолютна конфігурація не визначена**

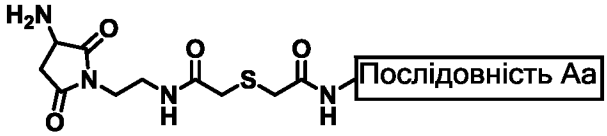
Приклад 191: Сполука 75

Пептид E-191 одержували відповідно до GP4, використовуючи 30,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та (S*)-I-413, що забезпечувало одержання 2,9 мг пептиду E-191 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

Приклад 192: Сполука 74

Пептид E-192 одержували відповідно до GP4, використовуючи 31,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та (R*)-I-413, що забезпечувало одержання 3,3 мг пептиду E-192 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1152,8.

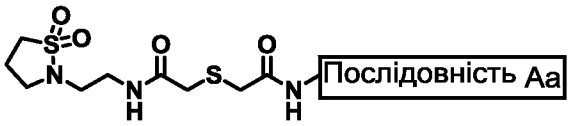
Приклад 193: Сполука 67



E-193

Пептид E-193 одержували відповідно до GP4, використовуючи 41,4 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-417, що забезпечувало одержання 4,1 мг пептиду E-193 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,1, $C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$) потрібно 1156,6.

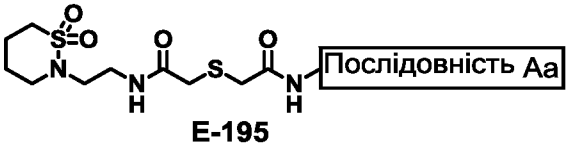
Приклад 194: Сполука 42



E-194

Пептид E-194 одержували відповідно до GP4, використовуючи 42,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-421, що забезпечувало одержання 5,4 мг пептиду E-194 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1158,8, $C_{212}H_{325}N_{47}O_{65}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1158,3.

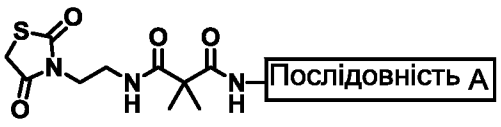
Приклад 195: Сполука 40



E-195

Пептид E-195 одержували відповідно до GP4, використовуючи 50,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г) та I-425, що забезпечувало одержання 5,8 мг пептиду E-195 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1162,3, $C_{213}H_{327}N_{47}O_{65}S_2$ ($M+4H^+$) потрібно 1161,8.

Приклад 196: Сполука 153

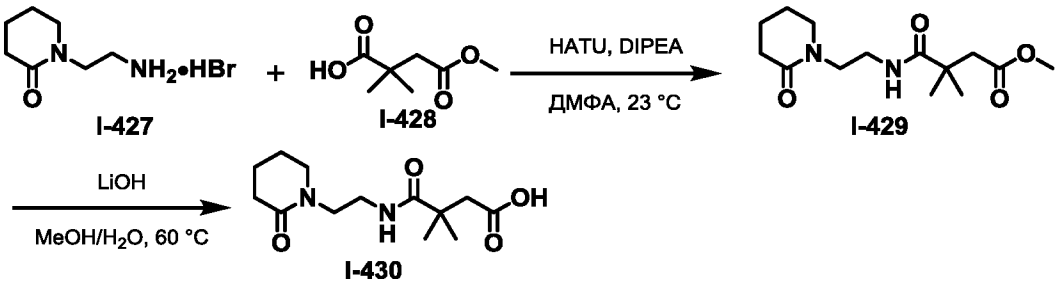


E-196

Пептид E-196 одержували з 24,9 мг смоли (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи I-426 та GP4, що забезпечувало одержання 2,7 мг пептиду E-196 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1059,4989, $C_{192}H_{278}SN_{46}O_{61}$ $(M-4H)^-$ потрібно 1059,0.

C2. Синтез додаткових проміжних сполук до сполук, розкритих у цьому винаході

Синтез карбонової кислоти I-430 показаний у Схемі 138:



I-427 **I-428** **I-429** **I-430**

Схема 138

До розчину солі аміну I-427 (165,8 мг, 0,743 ммоль), карбонової кислоти I-428 (119 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (388 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (2 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (423,8 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 23 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: $MeCN/H_2O$ з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання складного ефіру I-429 у вигляді безбарвного масла (180,7

мг, 86 % вихід).

До розчину складного ефіру I-429 (90,3 мг, 0,318 ммоль) у MeOH (3 мл) та H_2O (1 мл) додавали гідроксид літію (15,2 мг, 2,0 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C впродовж 23 годин, підкислювали за допомогою 6 н. HCl до pH <2, та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-430 у вигляді білої твердої речовини (26,1 мг, 30 % вихід). ESI-MS знайдено 271,3, $C_{13}H_{23}N_2O_4$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 271,3.

Синтези сполук I-439 & I-443 включали 8 стадій як показано у наступній Схемі 139.

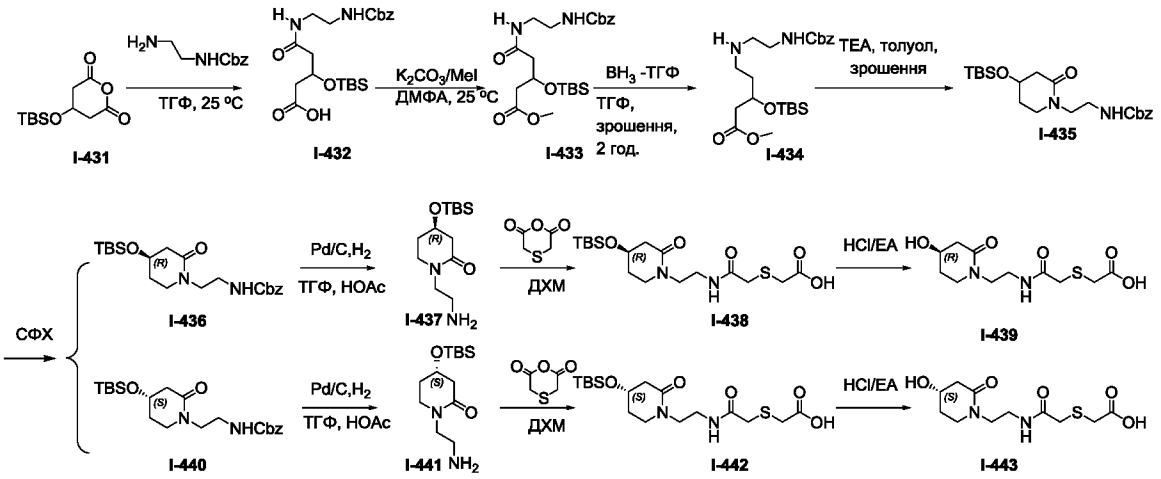
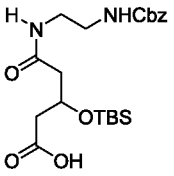


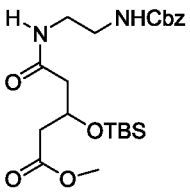
Схема 139

Стадія 1. 5-((2-(((бензоїлокси)карбоніл)аміно)етил)аміно)-3-((трет-бутил-диметилсиліл)окси)-5-оксопентанова кислота (I-432)



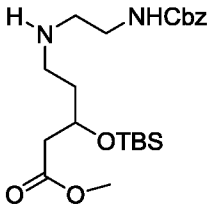
Розчин 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)дигідро-2H-піран-2,6(3H)-діону I-431 (cas: 91424-40-7, 5,0 г, 20,5 ммоль), бензоїл (2-аміноетил)карбамат (cas: 72080-83-2, 3,97 г, 20,5 ммоль) та TEA (6,2 г, 61,5 ммоль) у безводному ТГФ (150 мл) перемішували при 25 °C впродовж 16 годин. Реакційну суміш концентрували, що забезпечувало одержання сирої 5-((2-(((бензоїлокси)карбоніл)аміно)етил)аміно)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-оксопентанової кислоти I-432 (8,9 г), яку переносили у наступну реакцію без додаткового очищення. MS (ESI, позитивний іон) m/z: 439,2 (M+1).

Стадія 2. метил 5-((2-(((бензоїлокси)карбоніл)аміно)етил)аміно)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-оксопентаноат (I-433)



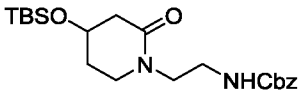
До суміші кислоти I-432 (5 г, 11,4 ммоль) та K_2CO_3 (2,4 г, 17,1 ммоль) у безводному ДМФА (30 мл) додавали MeI (1,95 г, 13,7 ммоль) при 25 °C у атмосфері N_2. Реакційну суміш нагрівали до 50 °C впродовж 5 годин, потім концентрували та розчиняли у EtOAc (150 мл). Органічну фазу промивали водою (50 мл x 3), сушили та концентрували, що забезпечувало одержання сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=від 3:1 до 1:1), що приводило до отримання блідого масла (4,5 г, 87 % вихід). MS (ESI, позитивний іон) m/z: 453,2 (M+1).

Стадія 3. метил 5-((2-(((бензоїлокси)карбоніл)аміно)етил)аміно)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пентаноат (I-434)



До розчину складного ефіру I-433 (2 г, 4.4 ммоль) у безводному ТГФ (200 мл) додавали BH_3-ТГФ(1 М, 22 мл, 22 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 2 годин та охолоджували до 0 °С, потім реакцію гасили додаванням 1 мл концентрованої HCl. Реакційну суміш концентрували та розчиняли у EtOAc (150 мл). Органічну фазу промивали водою (50 мл х 3), сушили та концентрували, що забезпечувало одержання сирого аміну I-434 (2,5 г), який переносили у наступну реакцію без додаткового очищення. MS (ESI, позитивний іон) m/z: 439,2 (M+1).

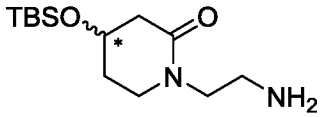
Стадія 4. Бензоїл (2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіперидин-1-іл)-етил)карбамат (I-435)



Розчин аміну I-434 (2,5 г, 5,7 ммоль) та TEA (2,89 г, 28,5 ммоль) у безводному толуолі (150 мл) нагрівали до 50 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання коричневого масла (430 мг, 19 % вихід). MS (ESI, позитивний іон) m/z: 407,2 (M+1).

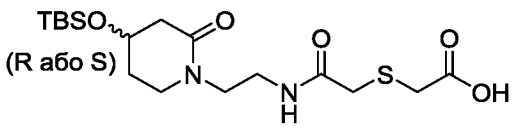
Стадія 5. Хіральне НКФХ розділення [5,0 см I.D.×25 см L CHIRALCEL OZ колонка при 35 °С, швидкість потоку 60 мл/хвил. з гексан/IPA=80/20 (об./об.)] забезпечувало одержання енантіомерів I-436 та I-440.

Стадія 6. (R або S)-1-(2-аміноетил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-піперидин-2-он (пік 1)(I-437 або I-441)



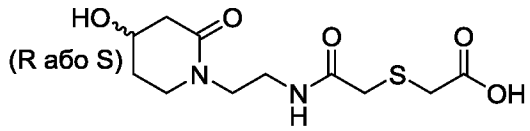
До розчину бензоїл (R або S)-(2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксопіперидин-1-іл)етил)карбамату I-436 (150 мг, 6,82 ммоль) у ТГФ (10 мл) швидко додавали Pd/C (170 мг) у атмосфері H_2. Цю реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, коли аналіз за допомогою РХ-МС показав завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого аміну I-437 (105 мг), який переносили у наступну реакцію без додаткового очищення. MS (ESI, позитивний іон) m/z: 273,2 (M+1).

Стадія 7. (R або S)-2-(2-(3-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-438 або I-442)



Розчин (R або S)-1-(2-гідроксиетил)-3-метоксипіролідин-2-ону (I-437) (100 мг, 0,94 ммоль) та тіодигліколевий ангідрид (cas: 3261-87-8, 240 мг, 1,84 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл) перемішували при 25 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш концентрували, що забезпечувало одержання сирої кислоти I-438 (340 мг), яку переносили у наступну реакцію без додаткового очищення. MS (ESI, позитивний іон) m/z: 405,1 (M+1).

Стадія 8. (R або S)-2-((2-((2-(4-гідрокси-2-оксопіперидин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-439)



До розчину сирої кислоти I-438 (340 мг) у ТГФ (10 мл) додавали суміш HCl/EtOAc (5 М, 2 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин при кімнатній температурі, потім концентрували, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що приводило до одержання кислоти I-439 у вигляді блідого масла (22 мг, 9 % вихід). MS (ESI, позитивний іон) m/z: 291,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,05-4,03 (m, 1 H), 3,44-3,24 (m, 6 H), 3,22 (s, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 2,55-2,50 (m, 1 H), 2,20-2,15 (m, 1 H), 1,91-1,87 (m, 1 H), 1,73-1,68 (m, 1 H).

Аналогічна послідовність стадій, починаючи з карбамату I-441, забезпечувала одержання кислоти I-443 (40 мг, 16 % вихід) у вигляді блідого масла.

Синтези проміжних сполук I-451 та I-454 включали 8 стадій як показано у наступній Схемі 140.

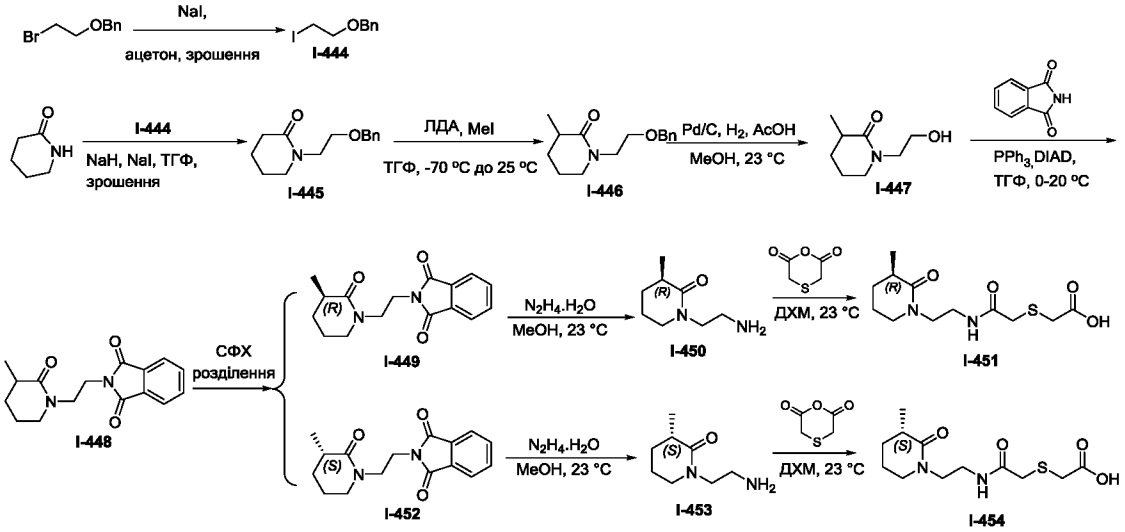
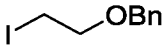


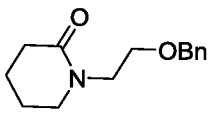
Схема 140

Стадія 1. ((2-йодетокси)метил)бензол (I-444)



Суміш ((2-брометокси)метил)бензолу (cas: 1462-37-9, 10 г, 46,7 ммоль) та йодиду натрію (10,5 г, 1,5 еквів.) у ацетоні (250 мл) нагрівали до зрошення зі зворотним холодильником впродовж 16 годин. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли у EtOAc (200 мл) та розбавляли водою (100 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (50 мл х 3), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували, що забезпечувало одержання сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=20:1), що забезпечувало одержання йодиду I-444 у вигляді коричневої рідини (7 г, вихід: 60 %).

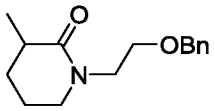
Стадія 2. 1-(2-(бензоїлокси)етил)піперидин-2-он (I-445)



До розчину 2-піперидону (cas: 675-20-7, 2 г, 20,2 ммоль) у безводному ТГФ (50 мл) додавали NaH (60 % у мінеральному маслі, 1,2 г, 30,3 ммоль) при 0 °С, потім йодид I-444 (10,6 г, 40,4

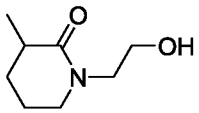
ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C впродовж 16 годин, потім реакцію гасили додаванням 100 мл насиченого водного розчину NH_4Cl при 0 °C. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл x 3). Органічні екстракти об'єднували, сушили та концентрували, що приводило до одержання сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (ДХМ:MeOH=20:1), що забезпечувало отримання аміду I-445 (1,2 г, вихід: 25 %) у вигляді блідого масла. MS (ESI, позитивний іон) m/z: 234,2 (M+1).

Стадія 3. 1-(2-(бензоїлокси)етил)-3-метилпіперидин-2-он (I-446)



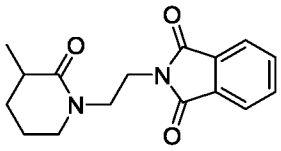
До розчину аміду I-445 (500 мг, 2,14 ммоль) у безводному ТГФ (20 мл) додавали LDA (2 M, 1,6 мл, 3,2 ммоль) при -78 °C у атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при цій же температурі та додавали MeI (914 мг, 6,44 ммоль). Через 1 годину, РХ-МС аналіз показав закінчення реакції. Реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти концентрували з одержанням сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (ДХМ: MeOH=20:1), що забезпечувало отримання лактаму I-446 у вигляді коричневого масла (380 мг, 72 % вихід). MS (ESI, позитивний іон) m/z: 248,2 (M+1).

Стадія 4. 1-(2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-он (I-447)



До розчину лактаму I-446 (5 г, 20,24 ммоль) та оцтової кислоти (0,5 мл) у MeOH (150 мл) додавали 10 % $Pd(OH)_2$ (300 мг) у атмосфері H_2. Реакційну суміш нагрівали до 50 °C у атмосфері H_2 (3 атм.) впродовж 2 днів. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання сирого продукту (3,2 г), який переносили у наступну реакцію без додаткового очищення. MS (ESI, позитивний іон) m/z: 158,2 (M+1).

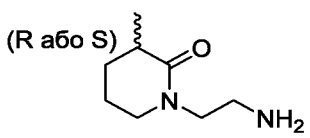
Стадія 5. 2-(2-(3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-448)



Розчин лактаму I-447 (200 мг, 1,27 ммоль), фталіміду (374 мг, 2,54 ммоль) та $P(n\text{-}Bu)_3$ (514 мг, 2,54 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл) перемішували при 0 °C впродовж 0,5 години. Потім до цієї реакційної суміші краплинним способом додавали DIAD (514 мг, 2,54 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували з одержанням сирого продукту, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання іміду I-448 у вигляді блідого масла (180 мг, 49 % вихід). MS (ESI, позитивний іон) m/z: 287,2 (M+1).

Стадія 6. Фталімід I-448 піддавали хіральній НКФХ для розділення рацемату на енантіомери, які його складають. Розділення здійснювали, використовуючи Superchiral S-AD (Chiralway) колонку (2,1 см I.D.×25 см L, 5 мкм при 35 °C, швидкість потоку 10 мл/хвил. з гексан/EtOH=55/45 (об./об.), об'єм проби 30 мг), що приводило до одержання 137 мг кожного енантіомеру (I-449 та I-452) з 400 мг рацемату.

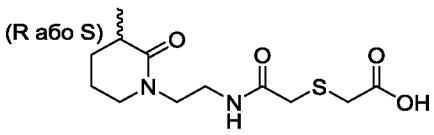
Стадія 7. (R або S)-2-(2-(3-метокси-2-оксопіролідин-1-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (I-450)



До розчину сполуки I-449 (150 мг, 0,52 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали гідразину гідрат

(cas: 7803-57-8, 80 %, 0,3 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували та фільтрат концентрували. Отриманий залишок (210 мг) використовували безпосередньо у наступній стадії. MS (ESI, позитивний іон) m/z: 157,2 (M+1).

Стадія 8. (R або S)-2-((2-((2-(3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)оцтова кислота (I-451)



Розчин (R або S)-1-(2-аміноетил)-3-метилпіперидин-2-ону I-450 (210 мг, 1,36 ммоль) та тіодигліколевого ангідриду (533 мг, 4,08 ммоль) у 5 мл ДХМ перемішували при 25 °C впродовж 16 годин. Реакційну суміш концентрували, що забезпечувало одержання сирого продукту, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O(з 0,1 % ТФОК)), що забезпечувало одержання кислоти I-451 (40 мг, 11 % вихід) у вигляді блідого масла. MS (ESI, позитивний іон) m/z: 289,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 3,43-3,39 (m, 2 H), 3,36-3,28 (m, 6 H), 3,24 (s, 2 H), 2,36-2,31 (m, 1 H), 1,80-1,70 (m, 2 H), 1,66-1,58 (m, 1 H), 1,46-1,39 (m, 1 H), 1,08-1,06 (d, 3 H).

Аналогічна послідовність стадій, починаючи з фталіміду I-452, забезпечувала одержання кислоти I-454 (43 мг, 12 % вихід) у вигляді блідого масла.

Синтез проміжної сполуки I-458 показаний у Схемі 141:

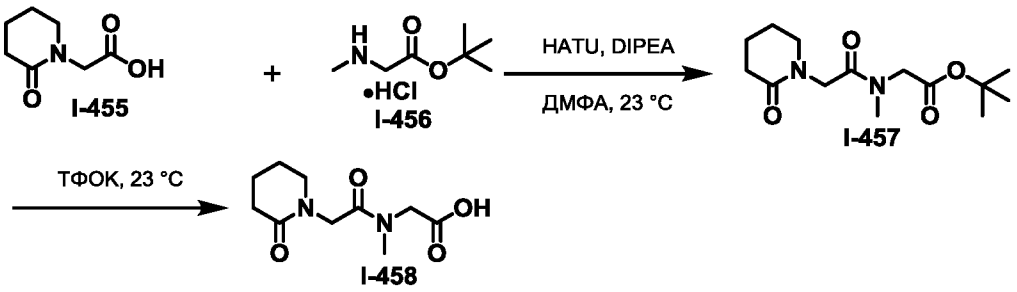


Схема 141

До розчину солі аміну I-456 (57,3 мг, 0,315 ммоль), карбонової кислоти I-455 (49,5 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (165 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (1 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (179,7 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % AcOH), що забезпечувало одержання складного ефіру I-457 у вигляді безбарвного масла (75,3 мг, 84 % вихід).

До складного ефіру I-457 (75,3 мг, 0,265 ммоль) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-458 у вигляді білої твердої речовини (42,3 мг, 70 % вихід). ESI-MS знайдено 227,1. $C_{10}H_{15}N_2O_4$ $(M-H)^-$ потрібно 227,1.

Синтез проміжної сполуки I-461 показаний у Схемі 142:

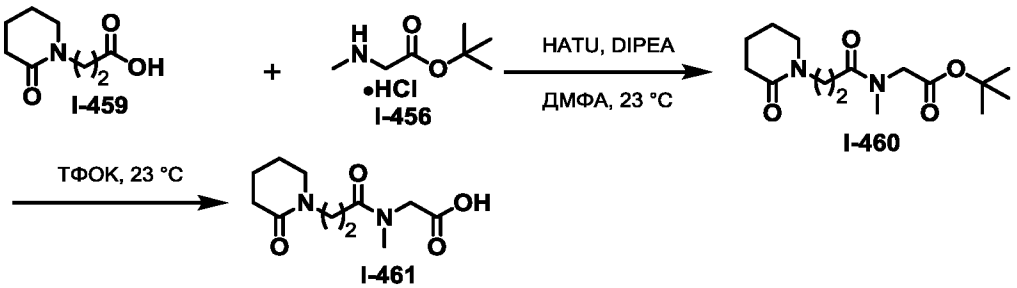


Схема 142

До розчину солі аміну I-456 (57,1 мг, 0,314 ммоль), карбонової кислоти I-455 (53,8 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (164 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (1 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (179,3 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 3 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % AcOH), що забезпечувало одержання складного ефіру I-460 у вигляді безбарвного масла (81,1 мг, 87 % вихід).

До складного ефіру I-460 (81,1 мг, 0,272 ммоль) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-461 у вигляді білої твердої речовини (73,8 мг, кількісний вихід). ESI-MS знайдено 243,3. $C_{11}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$ потрібно 243,1.

Синтез проміжної сполуки I-464 показаний у Схемі 143:

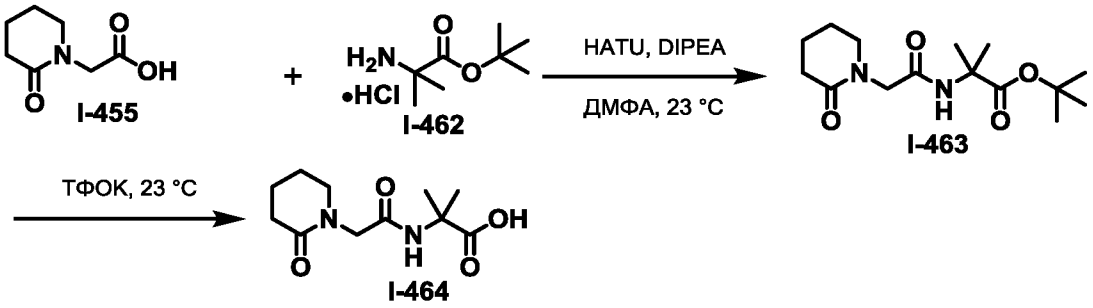


Схема 143

До розчину солі аміну I-462 (96,6 мг, 0,493 ммоль), карбонової кислоти I-455 (77,5 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (258 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (1 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (281,4 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % AcOH), що забезпечувало одержання складного ефіру I-463 у вигляді білої твердої речовини (127,6 мг, 87 % вихід).

До складного ефіру I-463 (127,6 мг, 0,428 ммоль) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-464 у вигляді білої твердої речовини (115,7 мг, кількісний вихід). ESI-MS знайдено 243,3. $C_{11}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$ потрібно 243,1.

Синтез проміжної сполуки I-466 показаний у Схемі 144:

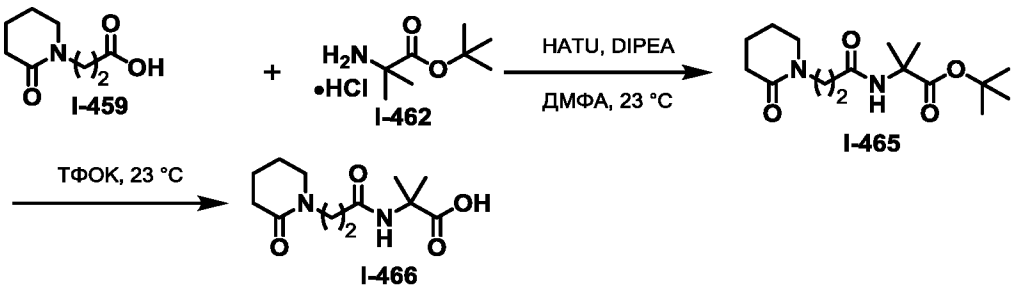


Схема 144

До розчину солі аміну I-462 (93,1 мг, 0,476 ммоль), карбонової кислоти I-459 (81,4 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (249 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (2 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (271,2 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 3 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % AcOH), що забезпечувало одержання складного ефіру I-465 у вигляді безбарвного масла (133 мг, 90 % вихід).

До складного ефіру I-465 (133 мг, 0,426 ммоль) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-466 у вигляді білої твердої речовини (108,4 мг, >99 % вихід). ESI-MS знайдено 257,3. $C_{12}H_{21}N_2O_4$ $(M+H)^+$ потрібно 257,1.

Синтез проміжної сполуки I-469 показаний у Схемі 145:

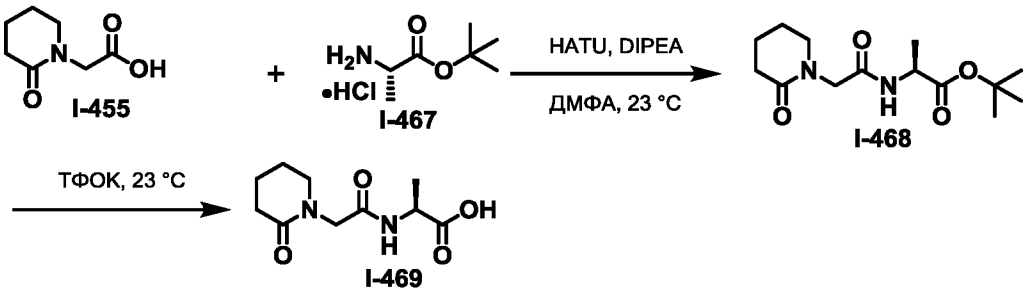


Схема 145

До розчину солі аміну I-467 (80,1 мг, 0,441 ммоль), карбонової кислоти I-455 (69,3 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (231 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (2 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (251,6 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % AcOH), що забезпечувало одержання складного ефіру I-468 у вигляді безбарвного масла (112,4 мг, 90 % вихід).

До складного ефіру I-468 (112,4 мг, 0,395 ммоль) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-469 у вигляді білої твердої речовини (79,1 мг, 88 % вихід). ESI-MS знайдено 229,2. $C_{10}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$ потрібно 229,1.

Синтез проміжної сполуки I-471 показаний у Схемі 146:

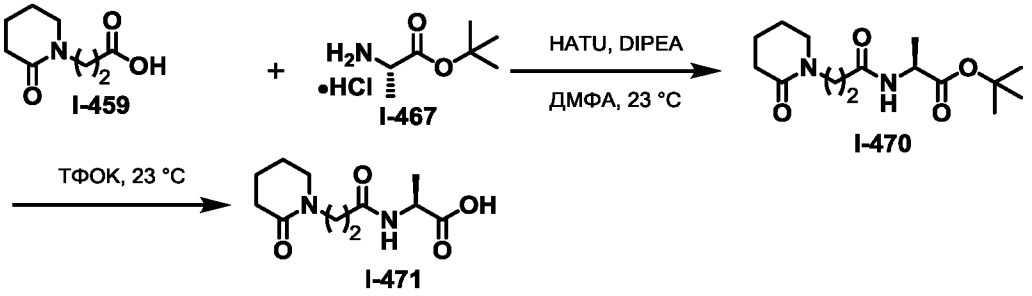


Схема 146

До розчину солі аміну I-467 (87,9 мг, 0,484 ммоль), карбонової кислоти I-459 (82,8 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (253 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (2 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (275,8 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % AcOH), що забезпечувало одержання складного ефіру I-470 у вигляді безбарвного масла (131,9 мг, 91 % вихід).

До складного ефіру I-470 (131,9 мг, 0,442 ммоль) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-471 у вигляді білої твердої речовини (102,2 мг, 95 % вихід). ESI-MS знайдено 243,3. $C_{11}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$ потрібно 243,1.

Синтез проміжної сполуки I-474 показаний у Схемі 147:

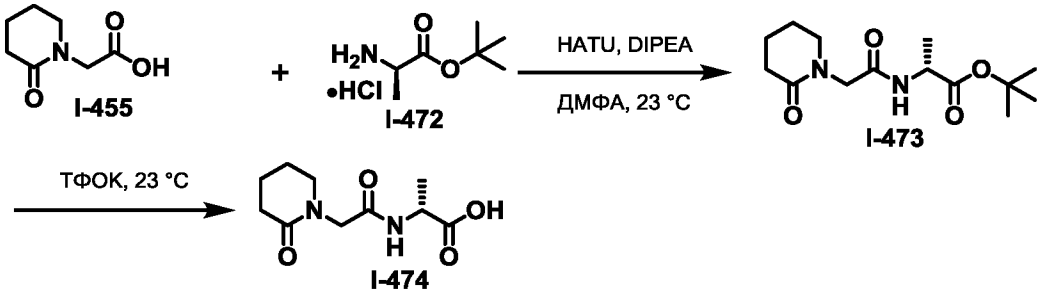


Схема 147

До розчину солі аміну I-472 (79,1 мг, 0,436 ммоль), карбонової кислоти I-455 (68,4 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (228 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (2 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (248,4 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % AcOH), що забезпечувало одержання складного ефіру I-473 у вигляді безбарвного масла (105,9 мг, 86 % вихід).

До складного ефіру I-473 (105,9 мг, 0,372 ммоль) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-474 у вигляді білої твердої речовини (100,5 мг, кількісний вихід). ESI-MS знайдено 229,2. $C_{10}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$ потрібно 229,1.

Синтез проміжної сполуки I-476 показаний у Схемі 148:

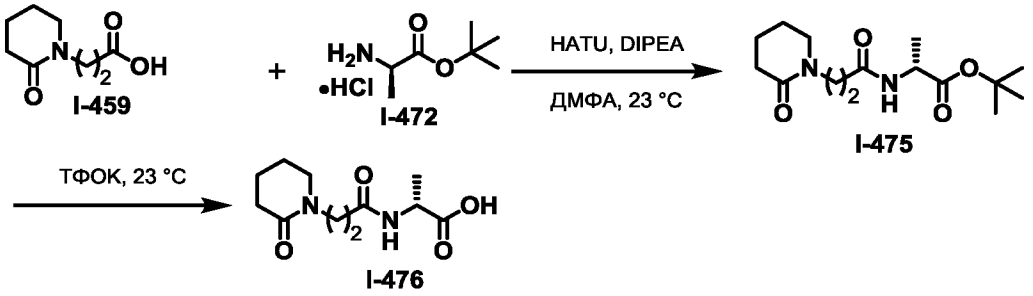


Схема 148

До розчину солі аміну I-472 (74,4 мг, 0,41 ммоль), карбонової кислоти I-459 (70,1 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (214 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (2 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (233,6 мг, 1,5 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 %AcOH), що забезпечувало одержання складного ефіру I-475 у вигляді безбарвного масла (104,3 мг, 85 % вихід).

До складного ефіру I-475 (104,3 мг, 0,35 ммоль) додавали ТФОК (4 мл). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім концентрували. Отриманий залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-476 у вигляді білої твердої речовини (96,6 мг, кількісний вихід). ESI-MS знайдено 243,2. $C_{11}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$ потрібно 243,1.

Синтез проміжної сполуки I-478 показаний у Схемі 149:

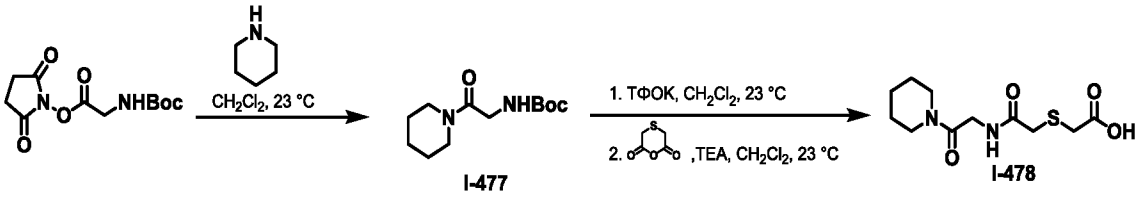


Схема 149

До розчину 2,5-діоксопіролідин-1-іл (трет-бутоксикарбоніл)гліцинату (50 мг, 0,183 ммоль) у 1 мл безводного ДХМ додавали піперидин (0,2 мл, 5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при

кімнатній температурі впродовж 18 годин, потім розбавляли за допомогою 5 мл ДХМ, промивали за допомогою 1н. HCl (5 мл), насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (5 мл) та сольовим розчином (5 мл). Органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували, що забезпечувало одержання залишку, який очищували шляхом силікагелевої хроматографії, що забезпечувало одержання аміду I-477 (35 мг, 81 % вихід).

Амід I-477 (35 мг, 0,15 ммоль) розчиняли у 1:1 суміші ДХМ/ТФОК (3 мл). Через 1 годину при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували та тримали у високому вакуумі впродовж 1 години. Отримане масло та тіодигліколевий ангідрид (21,5 мг, 1,1 еквів.) розчиняли у ДХМ (3 мл), та додавали TEA (65 мкл, 2,5 еквів.). Через 25 хвилин, реакційну суміш концентрували та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (H_2O/MeCN з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання 14,6 мг (5 % вихід) кислоти I-478. ESI-MS знайдено 275,1, $C_{11}H_{19}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 275,1.

Синтез проміжної сполуки I-486 показаний у Схемі 150:

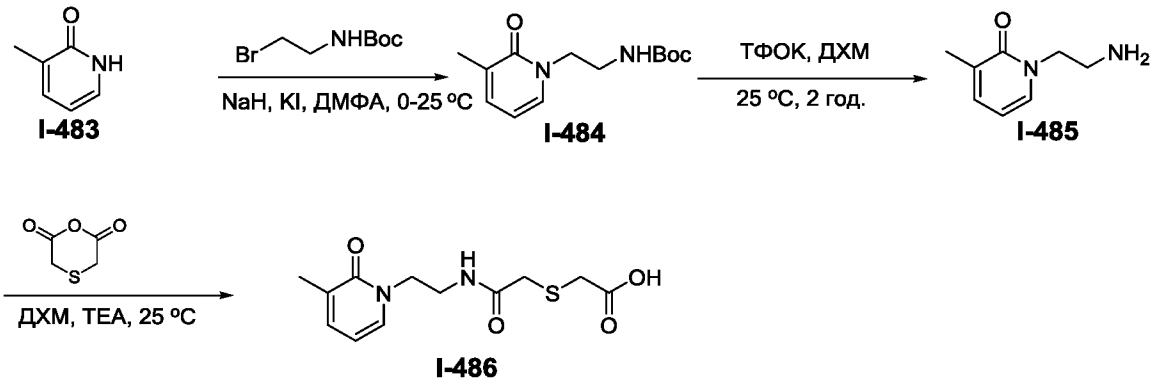
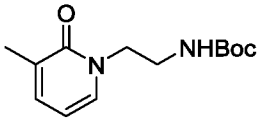


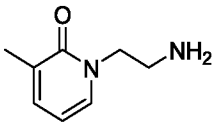
Схема 150

Стадія 1: Трет-бутил (2-(3-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамат (I-484)



Розчин 3-метилпіридин-2(1H)-ону I-483 (cas: 1003-56-1, 3,0 г, 27,52 ммоль, 1,0 еквів.), KI (0,913 г, 5,50 ммоль, 0,2 еквів.), NaH (60 %, 1,321 г, 33,02 ммоль, 1,2 еквів.), у ДМФА (20 мл) перемішували у атмосфері азоту при 0 °C впродовж 1 години. Потім реакційну суміш краплинним способом додавали до розчину трет-бутил (2-брометил)карбамату (cas: 39684-80-5, 9,205 г, 41,28 ммоль, 1,5 еквів.) у ДМФА (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж ще 1 години та потім 25 °C впродовж ще 48 годин. РХМС аналіз показав ~50 % перетворення. Потім додавали H_2O (50 мл) та цю суміш екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл x 3). Органічну фазу сушили та очищували шляхом силікагелевої хроматографії (20 %-50 % EtOAc з петролейним ефіром), що забезпечувало одержання продукту: трет-бутил (2-(3-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамату I-484 (1,2 г, 17 % вихід, 95 % чистота) у вигляді білої твердої речовини, МС (ESI, позитивний іон) m/z: 253 (M+1), та побічного продукту: трет-бутил (2-((3-метилпіридин-2-іл)окси)етил)карбамату (0,2 г, 3 % вихід, 95 % чистота), МС (ESI, позитивний іон) m/z: 253,1 (M+1).

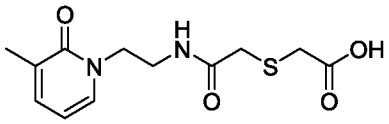
Стадія 2: 1-(2-аміноетил)-3-метилпіридин-2(1H)-он (I-485)



До розчину трет-бутил (2-(3-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамату I-484 (1,2 г, 4,76 ммоль, 1,0 еквів.) у ДХМ (20 мл) додавали ТФОК (10 мл). Цей розчин перемішували впродовж 2 годин при 25 °C. Після закінчення, цю суміш концентрували та ТФОК, що залишився, видаляли центрифугуванням з одержанням світло-жовтого масла (0,7 г, ТФОК сіль, 97 % вихід, 60 %

чистота за РХМС). MS (ESI, позитивний іон) m/z: 153,1 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-((2-(3-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)тіо)-оцтова кислота (I-486)



Розчин 1-(2-аміноетил)-3-метилпіридин-2(1H)-ону (0,7 г, 4,61 ммоль, 1,0 еквів.), ТЕА (1,397 г, 13,83 ммоль, 3,0 еквів.), тіодигліколевий ангідрид (0,913 г, 6,92 ммоль, 1,5 еквів.) у ДХМ (10 мл) перемішували впродовж 36 годин при 25 °C. Після закінчення, реакційну суміш концентрували. Залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: ACN-H_2O), що забезпечувало одержання сполуки I-486 (119,7 мг, 9 % вихід, 99,2 % чистота) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI, позитивний іон) m/z: 285,1(M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 3,54 – 3,48 (m, 2H), 3,17 (d, 4H), 1,99 (s, 3H).

Синтез проміжної сполуки I-490 показаний у Схемі 151:

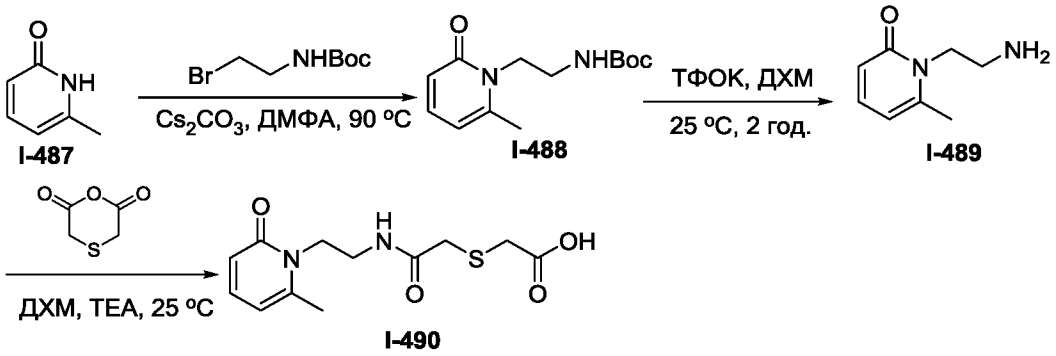
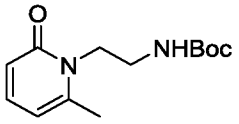


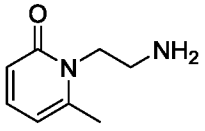
Схема 151

Стадія 1: трет-бутил (2-(6-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамат (I-488)



До розчину 6-метилпіридин-2(1H)-ону I-487 (cas: 3279-76-3, 5,0 г, 45,87 ммоль, 1,0 еквів.), Cs_2CO_3 (29,91 г, 91,74 ммоль, 2,0 еквів.) у безводному ДМФА (40 мл) додавали трет-бутил (2-брометил)карбамат (cas: 39684-80-5, 15,34 г, 68,81 ммоль, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 90 °C впродовж 4 годин. Після закінчення, реакційну суміш очищували за допомогою обернено фазової колонки (рухома фаза: MeCN-H_2O, градієнт: 20-30 % H_2O), що забезпечувало одержання трет-бутил (2-(6-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамату I-488 (3,0 г, 26 % вихід, 95 % чистота) у вигляді білої твердої речовини, MS (ESI, позитивний іон) m/z: 253,1 (M+1), та побічного продукту: трет-бутил (2-((6-метилпіридин-2-іл)окси)етил)карбамату (7,0 г, 61 % вихід, 95 % чистота) у вигляді білої твердої речовини, МС (ESI, позитивний іон) m/z: 253,1 (M+1).

Стадія 2: 1-(2-аміноетил)-6-метилпіридин-2(1H)-он (I-489)

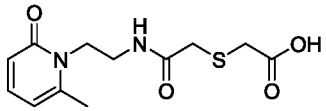


До розчину трет-бутил (2-(6-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамату I-488 (1,5 г, 5,95 ммоль, 1,0 еквів.) у ДХМ (20 мл) додавали ТФОК (10 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при 25 °C. Після закінчення, реакційну суміш концентрували та ТФОК, що залишився, видаляли центрифугуванням з одержанням аміну I-489 у вигляді світло-жовтого

масла (0,9 г, ТФОК сіль, 101 % вихід, 90 % чистота). МС (ESI, позитивний іон) m/z: 153,1 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-((2-(6-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота

(I-490)



Розчин 1-(2-аміноетил)-6-метилпіридин-2(1H)-ону I-489 (0,9 г, 5,92 ммоль, 1,0 еквів.), TEA (1,79 г, 17,76 ммоль, 3,0 еквів.), тіодигліколевий ангідрид (1,172 г, 8,88 ммоль, 1,5 еквів.) у ДХМ (10 мл) перемішували впродовж 24 годин при 25 °C. Після закінчення, реакційну суміш концентрували. Залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: ACN-H_2O, градієнт: 5-10 % MeCN), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-490 (119 мг, 7 % вихід, 99,6 % чистота) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ESI, позитивний іон) m/z: 285,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,39 (dd, 1H), 6,34 (dd, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Синтез карбонової кислоти I-494 включав 3 стадії як показано у наступній Схемі 152:

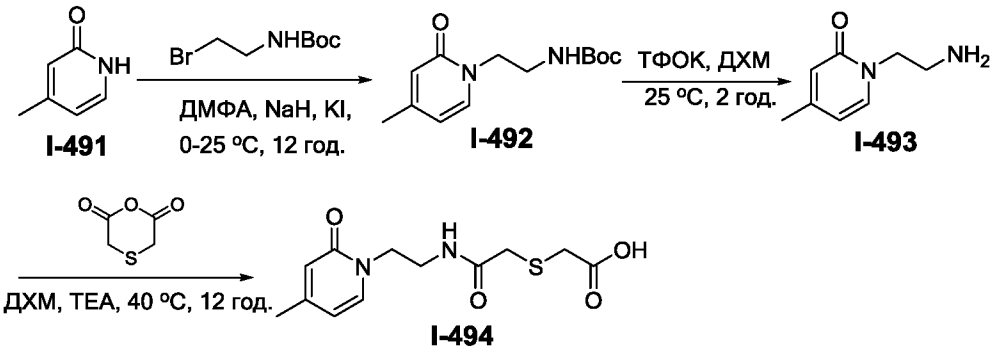
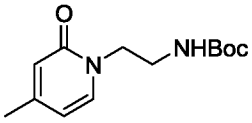


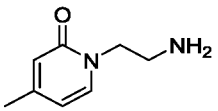
Схема 152

Стадія 1: Трет-бутил (2-(4-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамат (I-492)



Розчин 4-метилпіридин-2(1H)-ону I-491 (cas: 13466-41-6, 5,0 г, 45,87 ммоль, 1,0 еквів.), KI (1,522 г, 9,17 ммоль, 0,2 еквів.), NaH (60 %, 2,20 г, 55,04 ммоль, 1,2 еквів.) у ДМФА (20 мл) перемішували у атмосфері азоту при 0 °C впродовж 1 години. Потім цю суміш краплинним способом додавали до розчину трет-бутил (2-брометил)карбамату (cas: 39684-80-5, 15,34 г, 68,80 ммоль, 1,5 еквів.) у ДМФА (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 години та потім 25 °C впродовж ще 12 годин. РХМС показала ~50 % перетворення, у цей момент додавали H_2O (50 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл x3). Органічну фазу сушили та очищували флеш-хроматографією (20 %-50 % EtOAc з петролейним ефіром), що забезпечувало одержання трет-бутил (2-(4-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамату I-492 (1,3 г, 11 % вихід, 95 % чистота) у вигляді білої твердої речовини, МС (ESI, позитивний іон) m/z: 253(M+1), та побічного продукту: трет-бутил (2-((4-метилпіридин-2-іл)окси)етил)карбамату (0,2 г, 2 % вихід, 95 % чистота), MS (ESI, позитивний іон) m/z: 253 (M+1).

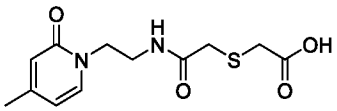
Стадія 2: 1-(2-аміноетил)-4-метилпіридин-2(1H)-он (I-493)



До розчину трет-бутил (2-(4-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамату I-492 (1,3 г, 5,16

ммоль, 1,0 еквів.) у ДХМ (20 мл) додавали ТФОК (10 мл). Цей розчин перемішували впродовж 2 годин при 25 °С. Після закінчення, реакційну суміш концентрували та ТФОК, що залишився, видаляли центрифугуванням, що забезпечувало одержання аміну I-493 у вигляді світло-жовтого масла (0,8 г, ТФОК сіль, 102 % вихід, 90 % чистота за РХМС). МС (ESI, позитивний іон) m/z: 153,1 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-((2-(4-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-494)



Розчин 1-(2-аміноетил)-4-метилпіридин-2(1H)-ону I-493 (0,8 г, 5,26 ммоль, 1,0 еквів.), ТЕА (1,593 г, 15,78 ммоль, 3,0 еквів.), тіодигліколевий ангідрид (1,041 г, 7,89 ммоль, 1,5 еквів.) у ДХМ (10 мл) перемішували впродовж 12 годин при 40 °С. Після закінчення, реакційну суміш концентрували. Залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: ACN-H_2O, градієнт: 5-10 % MeCN), що забезпечувало одержання сполуки I-494 (114,2 мг, 8 % вихід, 99,6 % чистота) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI, позитивний іон) m/z: 285,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,36 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,31 (dd, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 2H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

Синтез карбонової кислоти I-498 включав 3 стадії як показано у наступній Схемі 153.

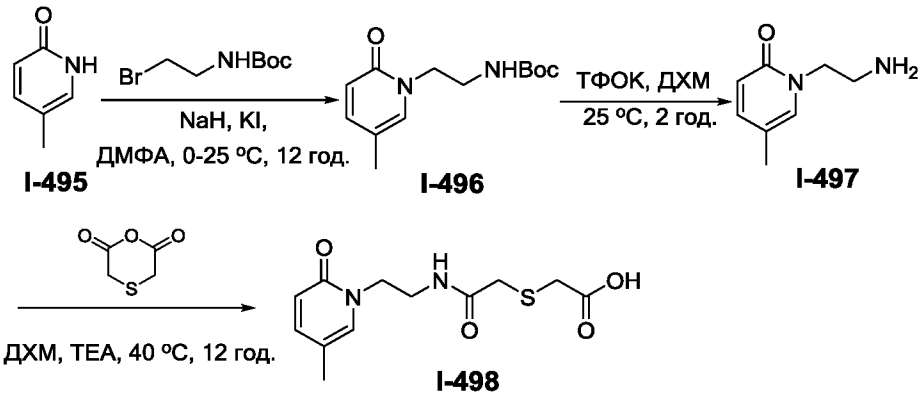
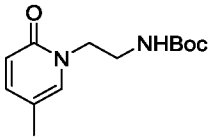


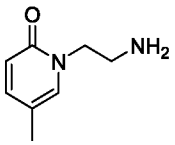
Схема 153

Стадія 1: трет-бутил (2-(5-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамат (I-496)



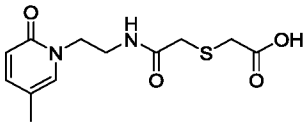
Розчин 5-метилпіридин-2(1H)-ону I-495 (cas: 1003-68-5, 5,0 г, 45,87 ммоль, 1,0 еквів.), KI (1,522 г, 9,17 ммоль, 0,2 еквів.) та NaH (60 %, 2,20 г, 55,04 ммоль, 1,2 еквів.) у ДМФА (20 мл) перемішували у атмосфері азоту при 0 °С впродовж 1 години. Потім реакційну суміш краплинним способом додавали до розчину трет-бутил (2-брометил)карбамату (cas: 39684-80-5, 15,34 г, 68,80 ммоль, 1,5 еквів.) у ДМФА (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 години та потім 25 °С впродовж 12 годин. РХМС аналіз показав ~50 % перетворення, у цей момент додавали H_2O (50 мл) та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл x 3). Органічну фазу сушили та очищували шляхом силікагелевої хроматографії (20 %-50 % EtOAc з петролейним ефіром) з одержанням продукту: трет-бутил (2-(5-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамату I-496 (1,7 г, 15 % вихід, 95 % чистота) у вигляді білої твердої речовини, МС (ESI, позитивний іон) m/z: 253 (M+1), та побічного продукту: трет-бутил (2-((5-метилпіридин-2-іл)окси)етил)карбамату (0,4 г, 3 % вихід, 95 % чистота), MS (ESI, позитивний іон) m/z: 253 (M+1).

Стадія 2: 1-(2-аміноетил)-5-метилпіридин-2(1H)-он (I-497)



До розчину трет-бутил (2-(4-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)карбамату I-496 (1,7 г, 6,74 ммоль, 1,0 еквів.) у ДХМ (20 мл) додавали ТФОК (10 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при 25 °C. Після закінчення, реакційну суміш концентрували та ТФОК, що залишився, видаляли центрифугуванням з одержанням аміну I-497 у вигляді світло-жовтого масла (1,0 г, ТФОК сіль, 103 % вихід, 90 % чистота за РХМС). МС (ESI, позитивний іон) m/z: 153,1 (M+1).

Стадія 3: 2-((2-((2-(5-метил-2-оксопіридин-1(2H)-іл)етил)аміно)-2-оксоетил)-тіо)оцтова кислота (I-498)



Розчин 1-(2-аміноетил)-5-метилпіридин-2(1H)-ону I-497 (1,0 г, 6,58 ммоль, 1,0 еквів.), TEA (1,994 г, 19,74 ммоль, 3,0 еквів.) та тіодигліколевий ангідрид (1,303 г, 9,87 ммоль, 1,5 еквів.) перемішували у ДХМ (10 мл) впродовж 12 годин при 40 °C. Після закінчення, реакційну суміш концентрували. Залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рухома фаза: ACN-H_2O, градієнт: 5-10 % MeCN) з одержанням сполуки I-498 (106 мг, 7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI, позитивний іон) m/z: 285,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,44 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,56 – 3,49 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Синтез проміжної сполуки I-505 показаний у Схемі 155:

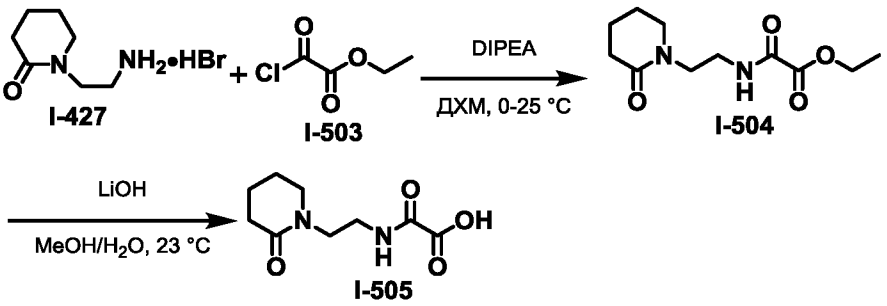


Схема 155

До розчину гідрохлориду аміну I-427 (144 мг, 0,645 ммоль) та DIPEA (225 мкл, 2,0 еквів.) у ДХМ (5 мл), який охолодили у бані лід-вода, додавали хлорангідрид кислоти I-503 (88,1 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш поступово залишали нагрітися до кімнатної температури та через 3 години концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом препаративної ВЕРХ (MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання складного ефіру I-504 (163,8 мг, >99 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

До розчину складного ефіру I-504 (78 мг, 0,322 ммоль) у MeOH (3 мл) та H_2O (1 мл) додавали гідроксид літію (23,1 мг, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі у цей момент аналіз за допомогою РХ-МС показав, що реакція закінчилася. Реакційну суміш концентрували та розбавляли за допомогою H_2O (1 мл), потім підкислювали до pH~1 за допомогою 2н. HCl. Цей розчин піддавали очищенню шляхом препаративної ВЕРХ (MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-505 (56,5 мг, 82 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 215,3, $C_9H_{15}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 215,1.

Синтез проміжної сполуки I-507 показаний у Схемі 156:

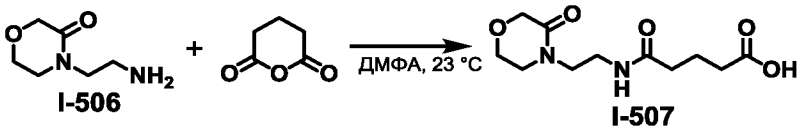


Схема 156

Амін I-506 (84,2 мг, 0,584 ммоль) обробляли за допомогою глутарового ангідриду (66,6 мг, 1,0 еквів.) у ДМФА (1,1 мл). Через 1,5 години реакційну суміш піддавали очищенню шляхом препаративної ВЕРХ (MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-507 (40 мг, 27 % вихід) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 259,2, $C_{11}H_{19}N_2O_5$ (MH^+) потрібно 259,1.

Синтез проміжної сполуки I-508 показаний у Схемі 157:

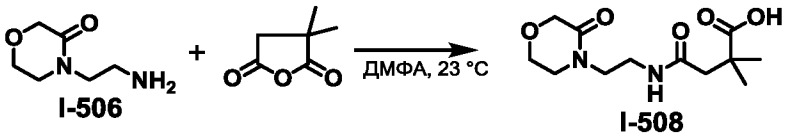


Схема 157

Амін I-506 (96 мг, 0,666 ммоль) обробляли за допомогою 2,2-диметилбурштинового ангідриду (96 мг, 1,1 еквів.) у ДМФА (1 мл). Впродовж 16 годин реакційну суміш піддавали очищенню шляхом препаративної ВЕРХ (MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-508 (24,8 мг, 14 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Синтез проміжної сполуки I-510 показаний у Схемі 158:

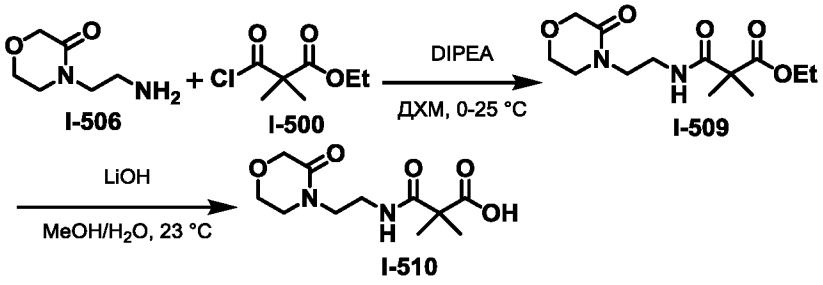


Схема 158

До розчину аміну I-506 (169,5 мг, 1,174 ммоль) та DIPEA (614 мкл, 3,0 еквів.) у ДХМ (5 мл), який охолодили у бані лід-вода, додавали хлорангідрид кислоти I-500 (209,3 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та через 1,5 години концентрували до одержання залишку, що забезпечувало одержання сирого складного ефіру I-509 у вигляді безбарвного масла, яке знову розчиняли у MeOH (3 мл). Додавали розчин гідроксиду літію (84,4 мг мг, 3,0 еквів.) у H_2O (1 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 17 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували та додавали 1M $NaHSO_4$ та 6н. HCl, що забезпечувало одержання розчину pH ~ 1,5. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК) забезпечувало одержання карбонової кислоти I-510 (125,3 мг, 41 % вихід) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS знайдено 259,2, $C_{11}H_{19}N_2O_5$ (MH^+) потрібно 259,1.

Синтез проміжної сполуки I-513 показаний у Схемі 159:

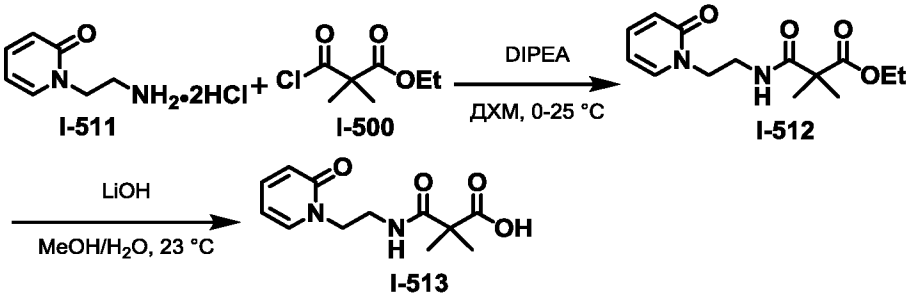


Схема 159

До розчину дигідрохлориду аміну I-511 (138,5 мг, 0,656 ммоль) та DIPEA (343 мкл, 3,0 еквів.) у ДХМ (4 мл), який охолоджували у бані лід-вода, додавали хлорангідрид кислоти I-500 (117,2 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та через 1,5 години вважали закінченою, що визначали за допомогою РХ-МС аналізу. Реакційну суміш концентрували до одержання залишку, що забезпечувало одержання сирого складного ефіру I-512 у вигляді безбарвного масла, яке знову розчиняли у MeOH (2 мл). Додавали розчин гідроксиду літію (47,2 мг мг, 3,0 еквів.) у H_2O (1 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 17 годин при кімнатній температурі. Додавали додатковий LiOH (47,2 мг мг, 3,0 еквів.) у H_2O (1 мл) та перемішування продовжували протягом ще 2 годин. Реакційну суміш концентрували та додавали 6н. HCl, що забезпечувало одержання розчину pH ~ 1,5. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК) забезпечувало одержання карбонової кислоти I-513 (136 мг, 82 % вихід). ESI-MS знайдено 253,2, $C_{12}H_{17}N_2O_4$ (MH^+) потрібно 253,1.

Синтез проміжної сполуки I-516 показаний у Схемі 160:

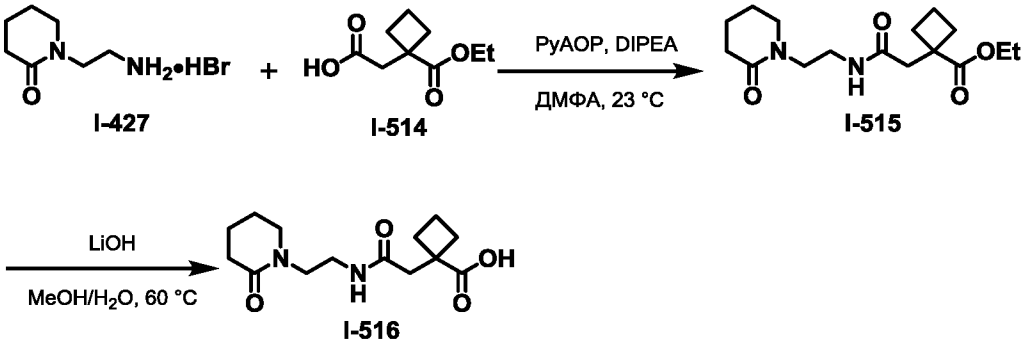
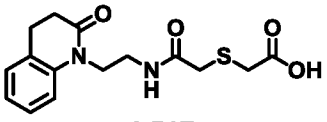


Схема 160

До розчину солі аміну I-427 (62,8 мг, 0,281 ммоль), карбонової кислоти I-514 (52,4 мг, 1,0 еквів.) та DIPEA (147 мкл, 3,0 еквів.) у ДМФА (1 мл) при кімнатній температурі додавали PyAOP (190,7 мг, 1,3 еквів.). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі впродовж 17 годин та потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 % ТФОК), що забезпечувало одержання складного ефіру I-515 у вигляді безбарвного масла (68,7 мг, 79 % вихід).

До розчину складного ефіру I-515 (68,7 мг, 0,221 ммоль) у MeOH (2 мл) та H_2O (1 мл) додавали гідроксид літію (15,9 мг, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, потім підкислювали за допомогою 6 н. HCl до pH <2, потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Рухома фаза: MeCN/H_2O з 0,1 %ТФОК), що забезпечувало одержання кислоти I-516 у вигляді білої твердої речовини (33,9 мг, 54 % вихід). ESI-MS знайдено 283,3, $C_{14}H_{23}N_2O_4$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 283,2.

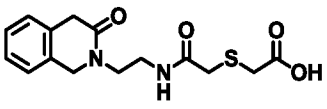
I-517



I-517

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 32,5 мг (74 %). ESI-MS знайдено 323,1, $C_{15}H_{19}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 323,1.

I-518



I-518

Одержували відповідно до GP1. Вихід: 18 мг (39 %). ESI-MS знайдено 323,3, $C_{15}H_{19}N_2O_4S$ (MH^+) потрібно 323,1.

Синтез проміжної сполуки I-552:

Синтез сполуки I-552 включав 5 стадій як показано у наступній Схемі 161.

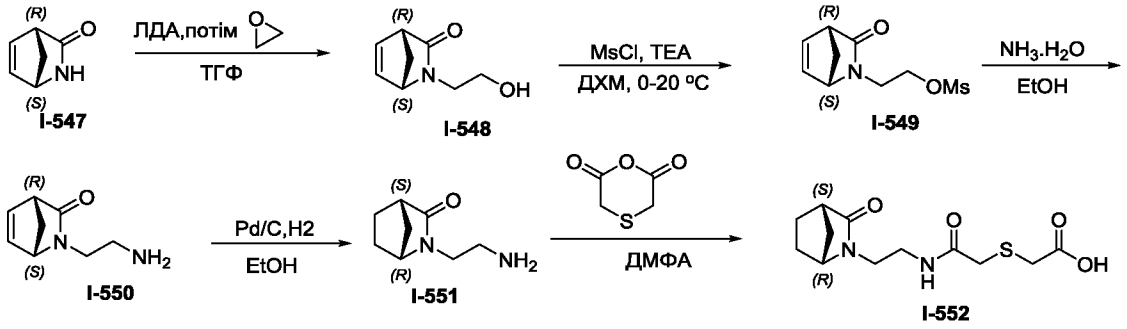
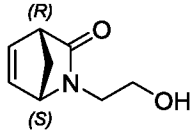


Схема 161

Короткий опис

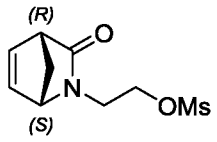
Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>90 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: (1S, 4R)-2-(2-гідроксиетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-он (I-548)



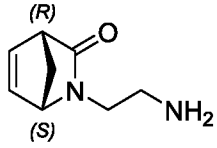
До розчину (1S, 4R)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ону I-547 (2,18 г, 20,0 ммоль, CAS:13031-83-8) у безводному ТГФ (30 мл) додавали LDA (10 мл, 2М у ТГФ, 1,0 еквів.) при 0 °C. Цю суміш перемішували при 0 ℃ впродовж 0,5 години та додавали оксиран (20 мл, 20,0 еквів.). Реакційну суміш залишали нагрітися до 20 ℃ та підтримували при цій температурі впродовж ще 16 годин. Після того, як визначили, що реакція закінчилася, pH реакційної суміші доводили до 6 за допомогою 1н. HCl. Реакційну суміш концентрували до об'єму приблизно 5 мл та очищували за допомогою обернено фазової колонкової хроматографії (C_{18} колонка, 20-35 мкМ, 100 Å, 80 г, 0,1 % об./об. мурашиної кислоти у MeCN/H_2O), що забезпечувало одержання спирту I-548 (1,3 г, 43 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 154,1 (MH^+).

Стадія 2: 2-((1S, 4R)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-іл)етилметан-сульфонат (I-549)



До розчину метил (1S, 4R)-2-(2-гідроксиетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ону I-548 (1,3 г, 8,50 ммоль) та TEA (2,5 г, 3,0 еквів.) у безводному ТГФ (20 мл) додавали MsCl (1,46 г, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 20 ℃ впродовж 16 годин, потім розбавляли водою (50 мл), та екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію, та концентрували, що забезпечувало одержання сирого мезилату I-549 у вигляді жовтого масла (1,8 г, 92 % вихід), яке використовували у наступній стадії. MS (ESI, поз. іон) m/z: 232,0, (MH^+).

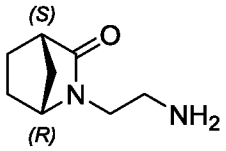
Стадія 3: (1S, 4R)-2-(2-аміноетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-он (I-550)



До розчину сирого 2-((1S, 4R)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-іл)етил метансульфонату I-549 (1,8 г, 7,79 ммоль) у EtOH (20 мл) додавали концентрований водний розчин NH_3 (25-28 % розчин, 5 мл). Цю суміш перемішували при 100 ℃ впродовж 0,5 години. Після закінчення, реакційну суміш концентрували до приблизно 5 мл та очищували шляхом

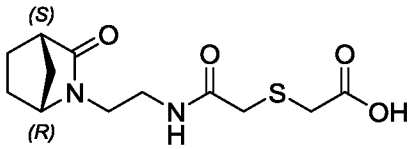
обернено фазової колонкової хроматографія (0,1 % мурашина кислота у MeCN/H_2O), що забезпечувало одержання бажаного аміну I-550 у вигляді безбарвного сиропу (550 мг, 47 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 153,1 (MH^+).

Стадія 4: (1R, 4S)-2-(2-аміноетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-он (I-551)



Суспензію (1S, 4R)-2-(2-аміноетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ону I-550 (200 мг, 1,32 ммоль) та Pd/C (10 %, 100 мг) у EtOH (6 мл) перемішували у атмосфері H_2 (1 атм.) при 20 °C впродовж 16 годин. Реакційну суміш потім фільтрували, та фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання бажаного аміну I-551 у вигляді безбарвного сиропу (200 мг, 98 % вихід). MC (ESI, поз. іон) m/z: 155,1 (MH^+).

Стадія 5: 2-((2-оксо-2-((2-((1R, 4S)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)-аміно)етил)тіо)оцтова кислота (I-552)



До розчину (1R, 4S)-2-(2-аміноетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-ону (200 мг, 1,30 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (343 мг, 2,0 еквів.), та реакційну суміш перемішували при 40 °C впродовж 16 годин, потім очищували за допомогою обернено фазової колонкової хроматографії (0,1 % мурашина кислота у MeCN/H_2O), що забезпечувало одержання кислоти I-552 у вигляді безбарвного сиропу (160 мг, 42 % вихід). MS (ESI, поз. іон) m/z: 287,1, (MH^+). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,04 (s, 1H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,31-3,38 (m, 5H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,80-2,81 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,39-1,46 (m, 2H).

Синтез проміжної сполуки I-557:

Синтез проміжної сполуки I-557 включав 4 стадії, як описано у наступній Схемі 162.

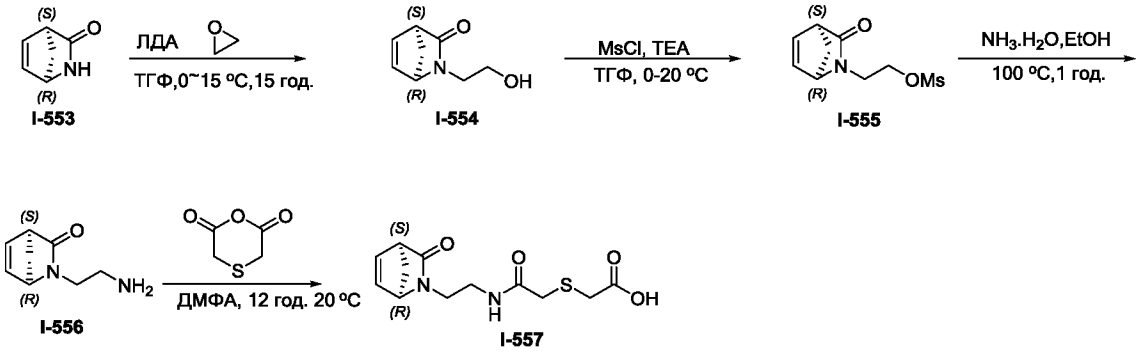
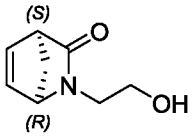


Схема 162

Короткий опис

Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^1H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

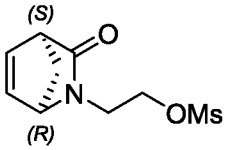
Стадія 1: (1R, 4S)-2-(2-гідроксиетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-он (I-554)



До розчину (1R, 4S)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ону (3 г, CAS: 79200-56-9, 27,5 ммоль) у

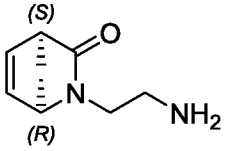
ТГФ (50 мл) додавали LDA (2М у ТГФ, 13,8 мл, 1,0 еквів.) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при 25 °С та потім додавали оксиран (cas: 75-21-8, 20 мл, 17,6 г, 0,4 моль, 14,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 25 °С впродовж 48 годин. Коли реакцію вважали закінченою, що визначали за допомогою РХ-МС аналізу, pH реакційної суміші доводили до 6-7 за допомогою HCl (1М). Реакційну суміш концентрували до одержання залишку, який очищували за допомогою обернено фазової колонкової хроматографії (0,1 % мурашина кислота у MeCN/H_2O), що забезпечувало одержання (1R, 4S)-2-(2-гідроксиетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ону I-554 (2,8 г, 67 % вихід) у вигляді жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) знайдено m/z: 154,1 (MH^+).

Стадія 2: 2-((1R, 4S)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]герт-5-ен-2-іл)етил метан-сульфонат (I-555)



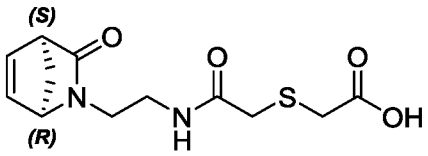
До розчину (1R, 4S)-2-(2-гідроксиетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-он (2,8 г, 18,3 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали TEA (5,5 г, 3,0 еквів.) та MsCl (2,08 г, 1,0 еквів.) при 25°С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С впродовж 2 годин. Коли реакцію вважали закінченою, що визначали за допомогою РХ-МС аналізу, реакційну суміш розбавляли водою (50 мл), та екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Органічний екстракт промивали водою (2×40 мл), сольовим розчином (2×30 мл) та сушили над безводним Na_2SO_4, потім концентрували, що забезпечувало одержання сирого мезилату I-555 (3,0 г, 71 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення. MS (ESI, негат. іон) m/z: 232,0 (M+1).

Стадія 3: (1R, 4S)-2-(2-аміноетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-он (I-556).



До розчину сирого мезилату I-555 (3,0 г, 12,9 ммоль) у EtOH (20 мл) додавали концентрували водний розчин амонію (25-28 % розчин, 5 мл), та реакційну суміш перемішували при 100 °С впродовж 1 години, потім концентрували до приблизно 5 мл та очищували за допомогою обернено фазової колонкової хроматографії (0,1 % мурашина кислота у MeCN/H_2O), що забезпечувало одержання бажаного аміну I-556 (1,8 г, 95 % вихід) у вигляді безбарвного сиропу. MS (ESI, поз. іон) m/z: 153,1, (MH^+).

Стадія 4: 2-((2-оксо-2-((2-((1R, 4S)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-іл)етил)-аміно)етил)тіо)оцтова кислота. (I-557).



До розчину (1R, 4S)-2-(2-аміноетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ону (1,4 г, 9,1 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (2,4 г, 2,0 еквів.), та реакційну суміш перемішували при 40 °С впродовж 12 годин. Реакційну суміш очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % мурашина кислота у MeCN/H_2O), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-557 (33,1 мг, 1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 285,1, (MH^+). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,18-6,24 (m, 1H), 6,01-6,05 (m, 1H), 5,59-5,61 (m, 0,5H), 5,25-5,27 (m, 0,5H), 4,17-4,24 (m, 0,5H), 3,89-3,95 (m, 0,5H), 3,56-3,82 (m, 4H), 3,37-3,54 (m, 4H), 2,44-2,61 (m, 2H).

Синтез проміжної сполуки I-559:

Синтез проміжної сполуки I-559 з попередньо описаної проміжної сполуки I-556 включав 2 стадії, як показано у наступній Схемі 163.

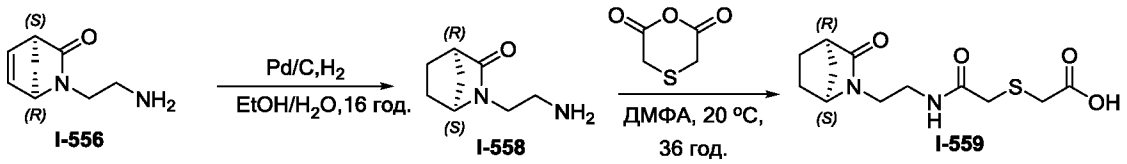
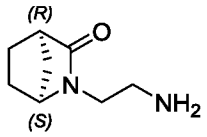


Схема 163

Короткий опис

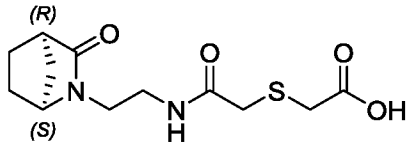
Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>90 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: (1S, 4R)-2-(2-аміноетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-он I-558



Розчин аміну I-556 (1,0 г, 6,6 ммоль) та 10 % Pd/C (300 мг) у EtOH (10 мл) перемішували у атмосфері H_2 (1 атм.) при 20 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш потім фільтрували, та фільтрат концентрували, що забезпечувало одержання аміну I-558 (1,0 г, 98 % вихід) у вигляді безбарвного сиропу. MS (ESI, поз. іон) m/z: 155,1 (M+1).

Стадія 2: 2-((2-оксо-2-((2-((1S, 4R)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)-аміно)етил)тіо)оцтова кислота (I-559).



До розчину аміну I-558 (1,0 г, 6,6 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали тіодигліколевий ангідрид (1,7 г, 2,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 40 °С впродовж 36 годин, потім очищували безпосередньо шляхом препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФОК у MeCN/H_2O), що забезпечувало одержання карбонової кислоти I-559 (46,1 мг, 3 % вихід) у вигляді безбарвного сиропу. MS (ESI, поз. іон) m/z: 287,1, (MH^+). ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,06 (s, 1H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,31-3,38 (m, 5H), 3,05-3,11 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,34-1,48 (m, 2H).

Синтез проміжної сполуки I-571:

Синтез сполуки I-571 включав 9 стадій, як описано у наступній Схемі 164.

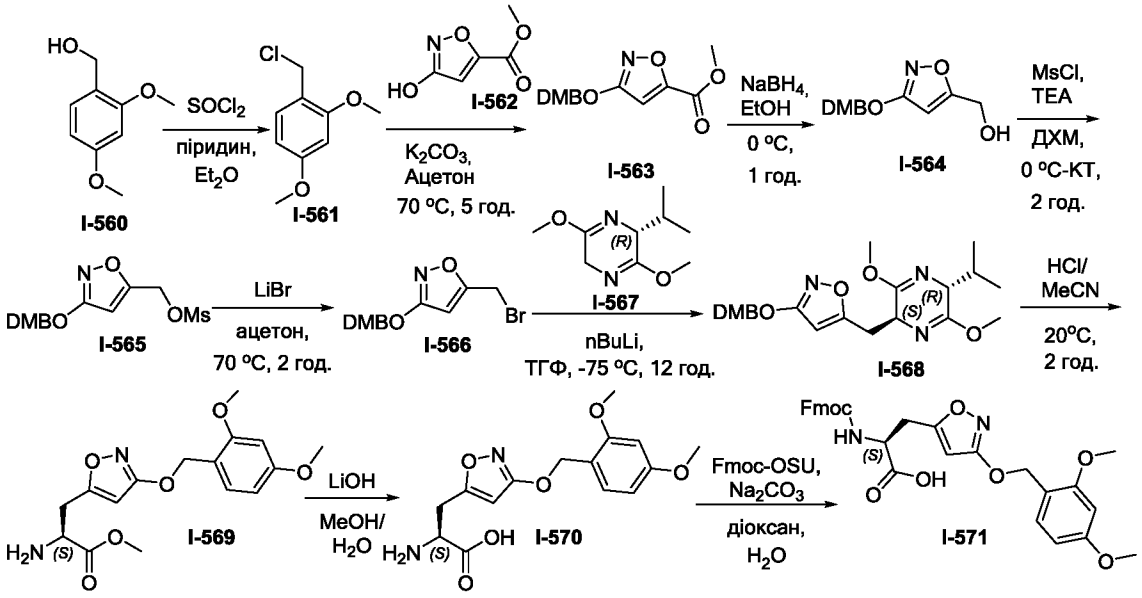
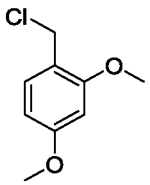


Схема 164

Короткий опис

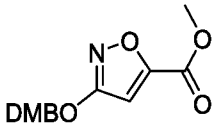
Хімічну структуру цільової сполуки підтверджували за допомогою ^{1}H ЯМР та РХ-МС з чистотою>95 % (ВЕРХ 214 & 254 нм).

Стадія 1: 1-(хлорметил)-2,4-диметоксибензол (I-561)



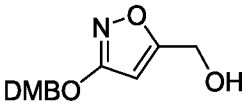
До розчину (2,4-диметоксифеніл)метанолу I-560 (10 г, 59,5 ммоль) у Et_2O (100 мл) додавали піридин (4,65 г, 1,0 еквів.) та $SOCl_2$ (7,02 г, 1,0 еквів.) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 2 годин, потім виливали у льодяну воду (120 мл) та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою діетилового ефіру (2×60 мл) та об'єднані органічні екстракти промивали льодяною водою (60 мл) та розчином 5:1 суміші насиченого водного хлориду натрію: насиченого водного бікарбонату натрію (2×60 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували до ~50 мл розчину. Сирий розчин використовували безпосередньо у наступній стадії.

Стадія 2: Метил 3-((3,4-диметилбензоїл)окси)ізоксазол-5-карбоксилат (I-563).



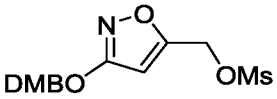
До розчину 1-(хлорметил)-2,4-диметоксибензолу I-561 (20 г, 107 ммоль, 5,0 еквів.) у ацетоні (200 мл) додавали метил 3-гідроксиізоксазол-5-карбоксилат I-562 (3 г, 21,5 ммоль) та K_2CO_3 (8,9 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 70 °C впродовж 19 годин. Коли реакцію вважали закінченою, що визначали за допомогою РХ-МС аналізу, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір/EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання метил 3-((3,4-диметилбензоїл)окси)ізоксазол-5-карбоксилату I-563 (2,0 г, 32 % вихід, у вигляді жовтого масла).

Стадія 3: (3-((3,4-диметилбензоїл)окси)ізоксазол-5-іл)метанол (I-564).



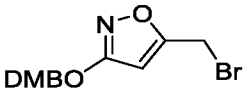
До розчину метил 3-[(3,4-диметилфеніл)метокси]-1,2-оксазол-5-карбоксилату I-563 (1,1 г, 4,2 ммоль) у EtOH (10 мл) додавали $NaBH_4$ (245 мг, 1,5 еквів.) при 0 °C. Реакційну суміш залишали нагрітися до 25 °C та перемішували впродовж 2 годин. Після закінчення, реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (5 мл), та екстрагували за допомогою ДХМ (20 мл). Органічний екстракт сушили (Na_2SO_4), концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=1:1), що забезпечувало одержання (3-((3,4-диметилбензоїл)окси)-ізоксазол-5-іл)метанолу I-564 (0,9 г, кількісний вихід) у вигляді жовтого масла. МС (ESI, поз. іон) m/z: 288,1 (M+Na).

Стадія 4: (3-((3,4-диметилбензоїл)окси)ізоксазол-5-іл)метил метансульфонат (I-565).



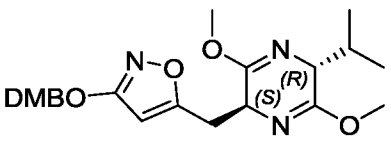
До розчину {3-[(3,4-диметилфеніл)метокси]-1,2-оксазол-5-іл}метанолу I-564 (300 мг, 1,287 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали MsCl (440 мг, 3,0 еквів.) та TEA (258 мг, 2,0 еквів.) при 0 °C. Реакційну суміш залишали нагрітися до 25 °C та перемішували впродовж 2 годин. Після закінчення, реакційну суміш гасили за допомогою H_2O (15 мл), та екстрагували за допомогою ДХМ (50 мл). Органічний екстракт сушили (Na_2SO_4), концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір: EtOAc=2:1), що забезпечувало одержання (3-((3,4-диметилбензоїл)окси)ізоксазол-5-іл)метил-метансульфонату I-565 (300 мг, 77 % вихід) у вигляді жовтого масла. MS (ESI, позит. іон) m/z: 366,0 (M+Na).

Стадія 5: 5-(бромметил)-3-((3,4-диметилбензоїл)окси)ізоксазол (I-566).



До розчину {3-[(3,4-диметилфеніл)метокси]-1,2-оксазол-5-іл}метилметансульфонату I-565 (2,9 г, 9,3 ммоль) у ацетоні (50 мл) додавали LiBr (2,4 г, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 60 °C впродовж 3 годин. Коли реакцію вважали закінченою, що визначали за допомогою РХ-МС аналізу, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищували шляхом силікагелевої колонкової хроматографії (ДХМ: MeOH=20:1), що забезпечувало одержання 5-(бромметил)-3-((3,4-диметил-бензоїл)окси)ізоксазолу I-566 (2,5 г, 90 % вихід) у вигляді жовтого масла. MS (ESI, поз. іон) m/z: 350,0 (M+Na).

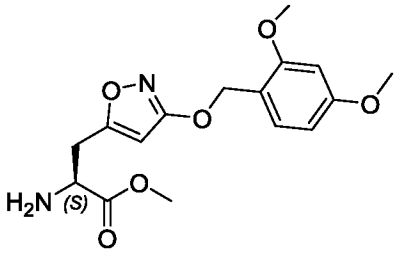
Стадія 6: 3-((3,4-диметилбензоїл)окси)-5-(((2S, 5R)-5-ізопропіл-3,6-диметокси-2,5-дигідропіразин-2-іл)метил)ізоксазол (I-568).



До розчину (3R)-3-ізопропіл-2,5-диметокси-3,6-дигідропіразину I-567 (46 мг, CAS:109838-95-9, 0,25 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали n-BuLi (2,5М у гексані, 0,1 мл, 1,0 еквів.) при -78 °C у атмосфері N_2. Через 30 хвилин додавали 5-(бромметил)-3-[(3,4-диметилфеніл)метокси]-1,2-оксазол I-566 (50 мг, 0,7 еквів.). Колбу відкачували та знову заповнювали азотом. Отриману суміш повільно нагрівали до кімнатної температури впродовж 18 годин. Коли реакцію вважали закінченою, що визначали за допомогою РХ-МС аналізу, реакційну суміш гасили водою (2 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували шляхом силікагелевої хроматографії (петролейний ефір:EtOAc=2:1), що забезпечувало одержання 3-((3,4-диметилбензоїл)окси)-5-(((2S, 5R)-5-ізопропіл-3,6-диметокси-2,5-дигідропіразин-2-іл)метил)ізоксазолу I-568 (20 мг, 30 % вихід) у вигляді жовтого масла. MS

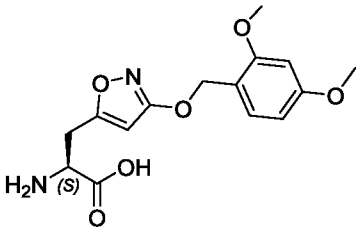
(ESI, поз. іон) m/z: 432,2 (MH^+).

Стадія 7: Метил (S)-2-аміно-3-(3-((2,4-диметоксибензоїл)окси)ізоксазол-5-іл)-пропаноат (I-569).



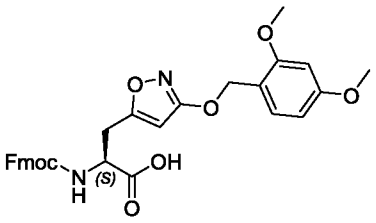
Суміш (2S, 5R)-2-({3-[(3,4-диметилфеніл)-метокси]-1,2-оксазол-5-іл}метил)-5-ізопропіл-3,6-диметокси-2,5-дигідропіразину I-568 (30 мг, 0,05 ммоль) у 1н. HCl (1 мл) та MeCN (5 мл) перемішували при 30 °C впродовж 3 годин. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску, що забезпечувало одержання сирого метил (S)-2-аміно-3-(3-((2,4-диметоксибензоїл)окси) ізоксазол-5-іл)пропаноату I-569 (20 мг, 86 % вихід) у вигляді жовтого масла, яке використовували у наступній стадії без будь-якого очищення. MS (ESI, поз. іон) m/z: 337,1 (MH^+).

Стадія 8: (S)-2-аміно-3-(3-((2,4-диметоксибензоїл)окси)ізоксазол-5-іл)пропанова кислота (I-570)



До перемішуваного розчину метил (S)-2-аміно-3-{3-[(2,4-диметоксифеніл)метокси]-1,2-оксазол-5-іл}пропаноату I-569 (1,2 г, 3,57 ммоль) у MeOH (20 мл) додавали LiOH (246 мг, 3,0 еквів.) у H_2O (20 мл) при 0 °C. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували до одержання залишку, який очищували шляхом обернено фазової ВЕРХ (MeCN/H_2O з 0,5 % мурашиної кислоти), що забезпечувало одержання (S)-2-аміно-3-(3-((2,4-диметоксибензоїл)окси)ізоксазол-5-іл)пропанової кислоти I-570 (300 мг, 25 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (ESI, поз. іон) m/z: 323,1 (MH^+).

Стадія 8: (S)-2-аміно-3-(3-((2,4-диметоксибензоїл)окси)ізоксазол-5-іл)пропанова кислота (I-571).



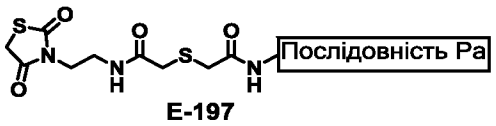
До розчину (S)-2-аміно-3-{3-[(2,4-диметоксифеніл)метокси]-1,2-оксазол-5-іл}пропанової кислоти I-570 (300 мг, 0,93 ммоль) у діоксані (10 мл) та H_2O (10 мл) додавали Fmoc-OSu (340 мг, 1,3 еквів.) та Na_2CO_3 (197 мг, 2,0 еквів.). Цю суміш перемішували впродовж 2 годин при 20 °C. Коли реакцію вважали закінченою, що визначали за допомогою РХ-МС аналізу, pH реакційної суміші доводили до 2, використовуючи 1н. HCl. Реакційну суміш потім екстрагували за допомогою ДХМ (30 мл), та органічний екстракт сушили (Na_2SO_4) та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ТШХ (ДХМ:MeOH=10:1), що забезпечувало одержання бажаної карбонової кислоти I-571 (200 мг, 40 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI, поз. іон) m/z: 545,2 (MH^+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ=7,89 (d, J=7,5, 2H), 7,65 (d, J=4,5, 2H), 7,41 (t, J=7,4, 2H), 7,37 – 7,23 (m, 2H), 6,97 (d, J=8,4, 1H), 6,53 (d, J=2,1, 1H), 6,41 (dd, J=8,3, 2,3, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,76 (s,

2H), 4,21 (dd, J=15,1, 8,1, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,96 (d, J=11,9, 1H), 2,84 (d, J=6,9, 1H).

D2. Додаткові приклади сполук, розкритих у цьому винаході

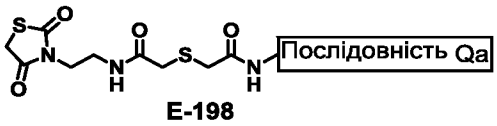
Приклад 197: Сполука 197



E-197

Пептид E-197 одержували з 31,7 мг відповідної послідовності, іммобілізованої на амідній смолі Рінка (приблизне завантаження 0,19 ммоль/г), використовуючи сполуку I-34 та GP5, що забезпечувало одержання 1,0 мг пептиду E-197 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1160,8, $C_{214}H_{327}S_2N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1160,8.

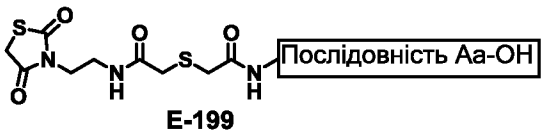
Приклад 198: Сполука 198



E-198

Пептид E-198 одержували з 64,4 мг відповідної послідовності, іммобілізованої на амідній смолі Рінка (приблизне завантаження 0,11 ммоль/г), використовуючи сполуку I-9 та GP4, що забезпечувало одержання 3,2 мг пептиду E-198 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1613,4, $C_{220}H_{335}S_2N_{52}O_{67}$ $(M+3H)^{3+}$ потрібно 1613,8.

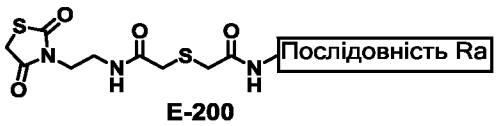
Приклад 199: Сполука 199



E-199

Пептид E-199 одержували з 138,8 мг відповідної послідовності, іммобілізованої на хлортритильній смолі (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г), використовуючи сполуку I-9 та GP4, що забезпечувало одержання 6,5 мг пептиду E-199 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1542,9, $C_{212}H_{319}S_2N_{46}O_{66}$ $(M+3H)^{3+}$ потрібно 1543,1.

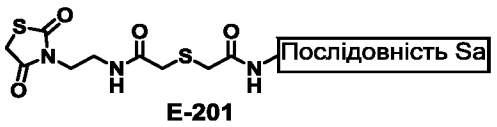
Приклад 200: Сполука 200



E-200

Пептид E-200 одержували з 158 мг відповідної послідовності, іммобілізованої на амідній смолі Рінка (приблизне завантаження 0,16 ммоль/г), використовуючи сполуку I-9 та GP4, що забезпечувало одержання 12 мг пептиду E-200 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1556,2, $C_{214}H_{325}S_2N_{48}O_{65}$ $(M+3H)^{3+}$ потрібно 1557,1.

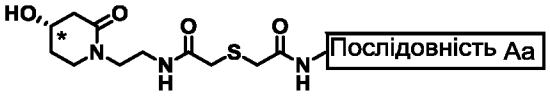
Приклад 201: Сполука 201



E-201

Пептид E-201 одержували з 184 мг відповідної послідовності, іммобілізованої на амідній смолі Рінка (приблизне завантаження 0,16 ммоль/г), використовуючи сполуку I-9 та GP4, що забезпечувало одержання 14 мг пептиду E-201 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1532,4, $C_{209}H_{323}S_2N_{48}O_{64}$ $(M+3H)^{3+}$ потрібно 1531,1.

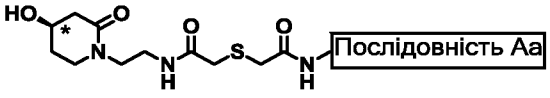
Приклад 202: Сполука 202



E-202

Пептид E-202 одержували з 30 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-443 (*абсолютна конфігурація визначена довільно) та GP4, що забезпечувало одержання 1,9 мг пептиду E-202 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,3, $C_{214}H_{327}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,8.

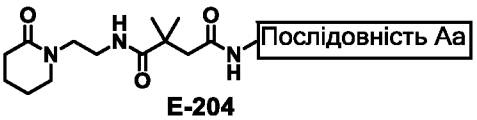
Приклад 203: Сполука 203



E-203

Пептид E-203 одержували з 30 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-439 (*абсолютна конфігурація визначена довільно) та GP4, що забезпечувало одержання 1,2 мг пептиду E-203 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1157,2, $C_{214}H_{327}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,8.

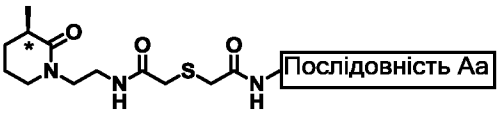
Приклад 204: Сполука 204



E-204

Пептид E-204 одержували з 39,6 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-430 та GP4, що забезпечувало одержання 3,2 мг пептиду E-204 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1152,3, $C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1151,8.

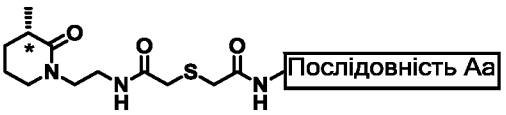
Приклад 205: Сполука 208



E-205

Пептид E-205 одержували з 46,6 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-451 та GP4, що забезпечувало одержання 6,4 мг пептиду E-205 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,9, $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,3.

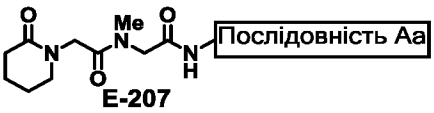
Приклад 206: Сполука 207



E-206

Пептид E-206 одержували з 44,4 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-454 та GP4, що забезпечувало одержання 5,9 мг пептиду E-206 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,9, $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,3.

Приклад 207: Сполука 205

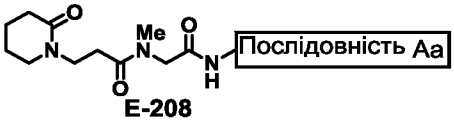


E-207

Пептид E-207 одержували з 37 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г),

використовуючи I-458 та GP4, що забезпечувало одержання 4,8 мг пептиду E-207 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1141,8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1141,3.

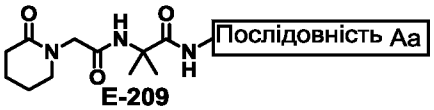
Приклад 208: Сполука 206



E-208

Пептид E-208 одержували з 40,4 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-461 та GP4, що забезпечувало одержання 7 мг пептиду E-208 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1144,8.

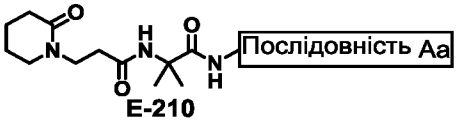
Приклад 209: Сполука 209



E-209

Пептид E-209 одержували з 44,2 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-464 та GP4, що забезпечувало одержання 2,2 мг пептиду E-209 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1144,8.

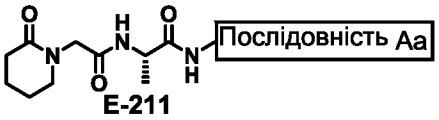
Приклад 210: Сполука 210



E-210

Пептид E-210 одержували з 43,2 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-466 та GP4, що забезпечувало одержання 1,5 мг пептиду E-210 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1148,9, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1148,3.

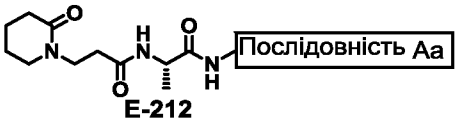
Приклад 211: Сполука 211



E-211

Пептид E-211 одержували з 48,2 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-469 та GP4, що забезпечувало одержання 1,5 мг пептиду E-211 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1141,8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1141,3.

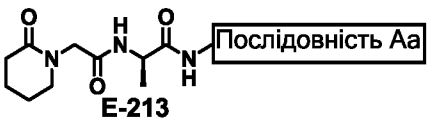
Приклад 212: Сполука 212



E-212

Пептид E-212 одержували з 44,2 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-471 та GP4, що забезпечувало одержання 3,8 мг пептиду E-212 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1144,8.

Приклад 213: Сполука 213

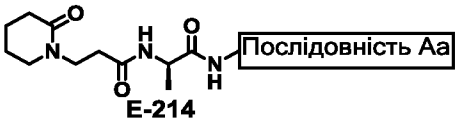


E-213

Пептид E-213 одержували з 44,1 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,18 ммоль/г),

використовуючи I-474 та GP4, що забезпечувало одержання 4,3 мг пептиду E-213 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1141,9, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1141,3.

Приклад 214: Сполука 214

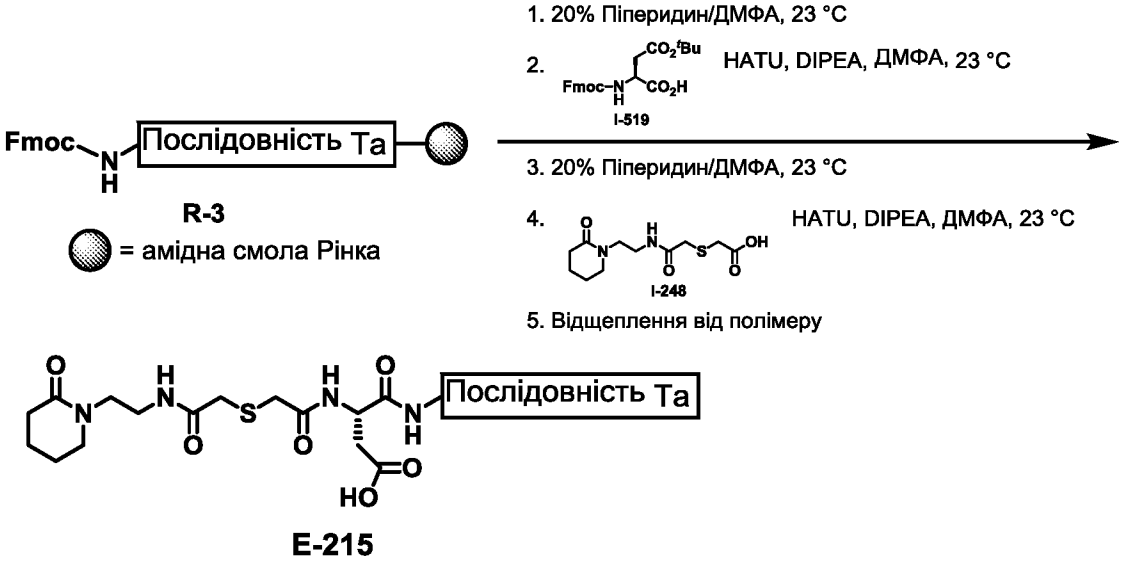


E-214

Пептид E-214 одержували з 45,9 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-476 та GP4, що забезпечувало одержання 3,0 мг пептиду E-214 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1144,8.

Приклад 215: Сполука 217

Синтез прикладу E-215 показаний у Схемі 167:



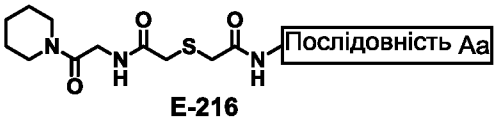
E-215

Схема 167

До амідної смоли Рінка R-3 (0,17 ммоль/г, 60 мг, 0,01 ммоль) у 3 мл поліпропіленовій пробірці з кришкою додавали 20 % об./об. суміші піперидин/ДМФА (2 мл). Цю пробірку закривали кришкою, збовтували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, та потім зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). Додавали розчин карбонової кислоти I-519 (25,2 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (27 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (34,9 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім зціджували та цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл).

До цієї смоли додавали 20 % об./об. піперидин/ДМФА (2 мл). Цю пробірку закривали кришкою, збовтували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, та потім зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). Додавали розчин карбонової кислоти I-248 (16,7 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (27 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (34,9 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім зціджували та цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли, використовуючи 1 мл реагенту відщеплення (88:2:5:5 об./об./об./об. ТФОК/TIS/PhOH/H_2O) впродовж 1 години. Смолу фільтрували та промивали за допомогою ТФОК (2×0,5 мл). Об'єднані фільтрат та промивні рідини концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який розтирали з Et_2O (2 мл) з осадженням пептиду. Цей пептид знову розчиняли у льодяній AcOH (1,2 мл) та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Jupiter 10 мкМ Proteo 90 Å PX колонка, 250×21,2 мм, зі швидкістю потоку – 15 мл/хвил., градієнт 0-100 % ацетонітрилу у 25 мМ водному розчині ацетату амонію впродовж 30 хвилин), що забезпечувало одержання 2,7 мг пептиду E-215 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1149,8, $C_{213}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1149,3.

Приклад 216: Сполука 226

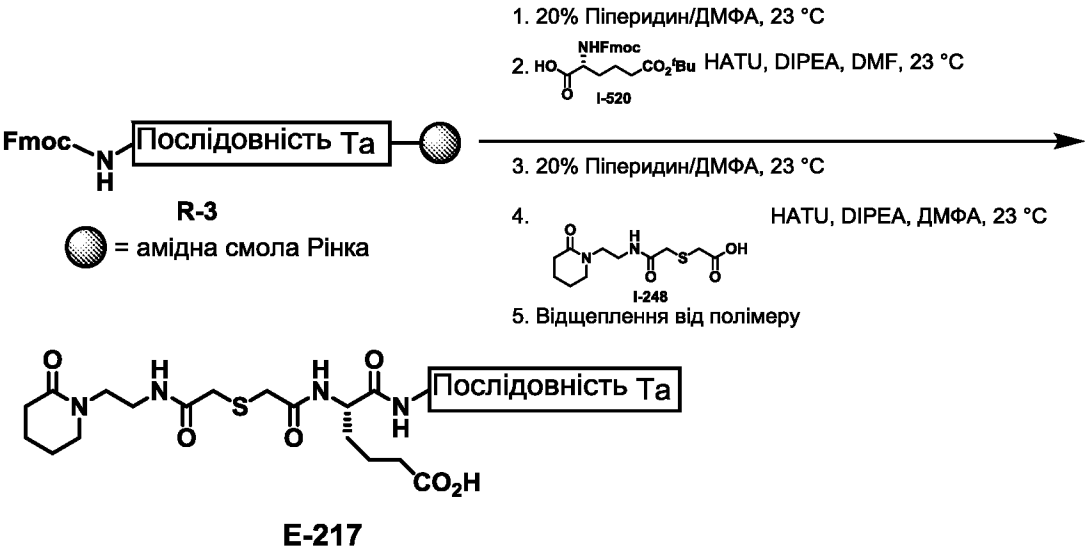


E-216

Пептид E-216 одержували з 50 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-478 та GP4, що забезпечувало одержання 4,2 мг пептиду E-216 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1153,4, $C_{214}H_{327}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1152,8.

Приклад 217: Сполука 219

Синтез прикладу E-217 показаний у Схемі 168:



E-217

Схема 168

До амідної смоли Рінка R-3 (0,17 ммоль/г, 62,5 мг, 0,011 ммоль) у 3 мл поліпропіленовій пробірці з кришкою додавали 20 % об./об. суміші піперидин/ДМФА (2 мл). Цю пробірку закривали кришкою, збовтували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, та потім зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). Додавали розчин карбонової кислоти I-520 (28 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (28 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (36,3 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім зціджували та цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл).

До цієї смоли додавали 20 % об./об. піперидин/ДМФА (2 мл). Цю пробірку закривали кришкою, збовтували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, та потім зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). Додавали розчин карбонової кислоти I-248 (17,5 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (28 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (36,3 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім зціджували та цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли, використовуючи 1 мл реагенту відщеплення (88:2:5:5 об./об./об./об. ТФОК/TIS/PhOH/H_2O) впродовж 1 години. Смолу фільтрували та промивали за допомогою ТФОК (2×0,5 мл). Об'єднані фільтрат та промивні рідини концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який розтирали з Et_2O (2 мл) з осадженням пептиду. Цей пептид знову розчиняли у льодяній AcOH (1,2 мл) та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Jupiter 10 мкМ Proteo 90 Å PX колонка, 250×21,2 мм, зі швидкістю потоку – 15 мл/хвил., градієнт 0-100 % ацетонітрилу у 25 мМ водному розчині ацетату амонію впродовж 30 хвилин), що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-217 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,8, $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,3.

Приклад 218: Сполука 223

Синтез прикладу E-218 показаний у Схемі 169:

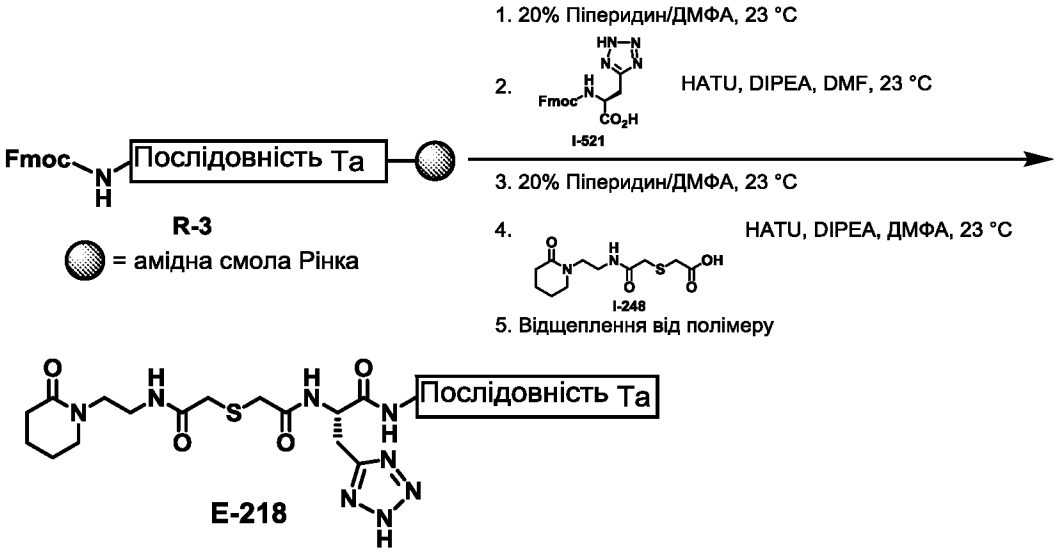


Схема 169

До амідної смоли Рінка R-3 (0,17 ммоль/г, 61,4 мг, 0,01 ммоль) у 3 мл поліпропіленовій пробірці з кришкою додавали 20 % об./об. суміші піперидин/ДМФА (2 мл). Цю пробірку закривали кришкою, збовтували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, та потім зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). Додавали розчин карбонової кислоти I-521 (23,8 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (27 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (35,6 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім зціджували та цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл).

До цієї смоли додавали 20 % об./об. піперидин/ДМФА (2 мл). Цю пробірку закривали кришкою, збовтували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, та потім зціджували. Цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл). Додавали розчин карбонової кислоти I-248 (17,2 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (27 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (35,6 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім зціджували та цю смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли, використовуючи 1 мл реагенту відщеплення (88:2:5:5 об./об./об./об. ТФОК/TIS/PhOH/H_2O) впродовж 1 години. Смолу фільтрували та промивали за допомогою ТФОК (2×0,5 мл). Об'єднані фільтрат та промивні рідини концентрували при зниженому тиску, що забезпечувало одержання залишку, який розтирали з Et_2O (2 мл) з осадженням пептиду. Цей пептид знову розчиняли у льодяній AcOH (1,2 мл) та очищували шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Jupiter 10 мкМ Proteo 90 Å РХ колонка, 250×21,2 мм, зі швидкістю потоку – 15 мл/хвил., градієнт 0-100 % ацетонітрилу у 25 мМ водному розчині ацетату амонію впродовж 30 хвилин), що забезпечувало одержання 1,7 мг пептиду E-218 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1155,8, $C_{213}H_{325}SN_{51}O_{62}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,3.

Приклад 219: Сполука 218

Синтез прикладу E-219 показаний у Схемі 170:

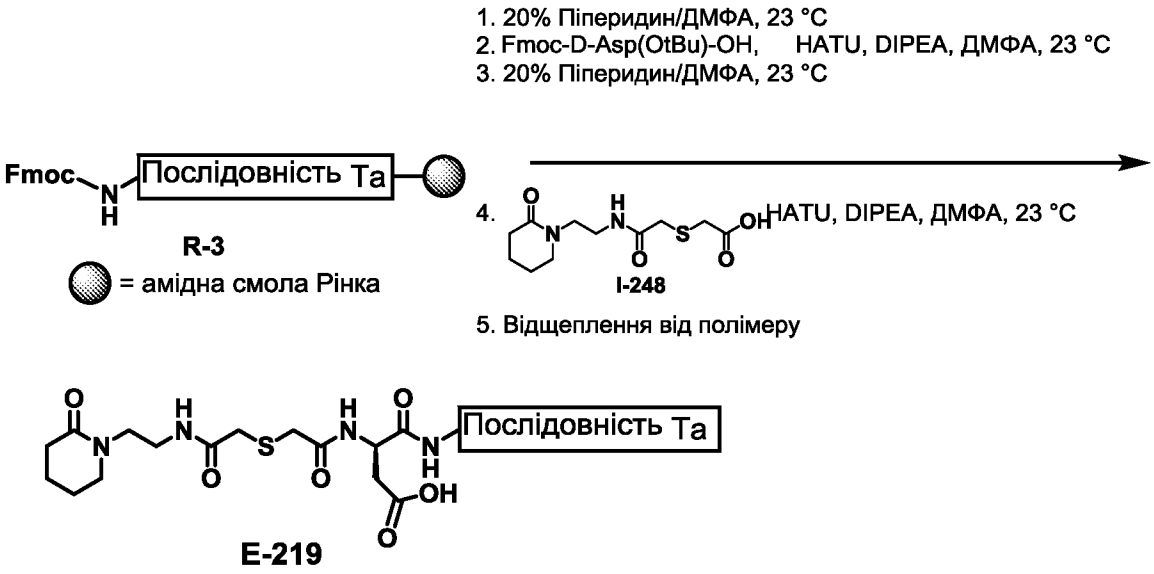


Схема 170

Відщеплення Fmoc від амідної смоли Рінка R-3 (0,17 ммоль/г, 66,7 мг, 0,011 ммоль) проводили як описано у прикладі 218. Додавали розчин Fmoc-D-Asp(O^{t}Bu)-OH (28 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (30 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (38,8 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Після подальшого відщеплення Fmoc, додавали розчин карбонової кислоти I-248 (18,7 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (28 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (38,8 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 4,3 мг пептиду E-219 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1149,8, $C_{213}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1149,3.

Приклад 220: Сполука 221

Синтез прикладу E-220 показаний у Схемі 171:

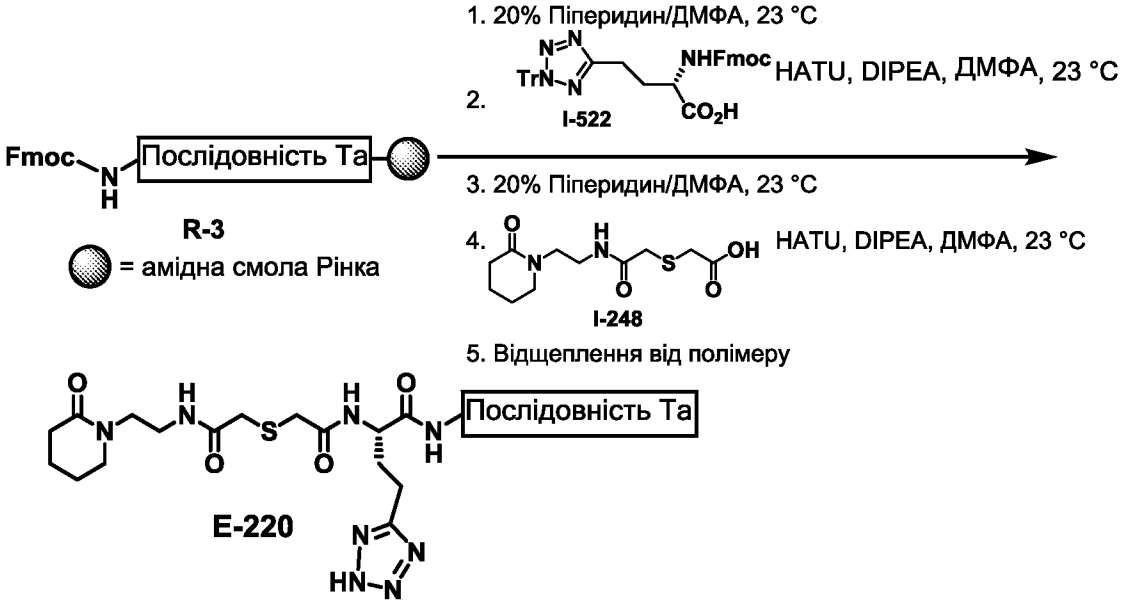


Схема 171

Відщеплення Fmoc від амідної смоли Рінка R-3 (0,17 ммоль/г, 65,5 мг, 0,011 ммоль) проводили як описано у прикладі 218. Додавали розчин карбонової кислоти I-522 (42,5 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (29 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (38 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім зціджували та смолу

промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Після подальшого відщеплення Fmoc, додавали розчин карбонової кислоти I-248 (18,3 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (29 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (38 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 2,0 мг пептиду E-220 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1159,3, $C_{214}H_{327}SN_{51}O_{62}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1158,8.

Приклад 221: Сполука 222

Синтез прикладу E-221 показаний у Схемі 172:

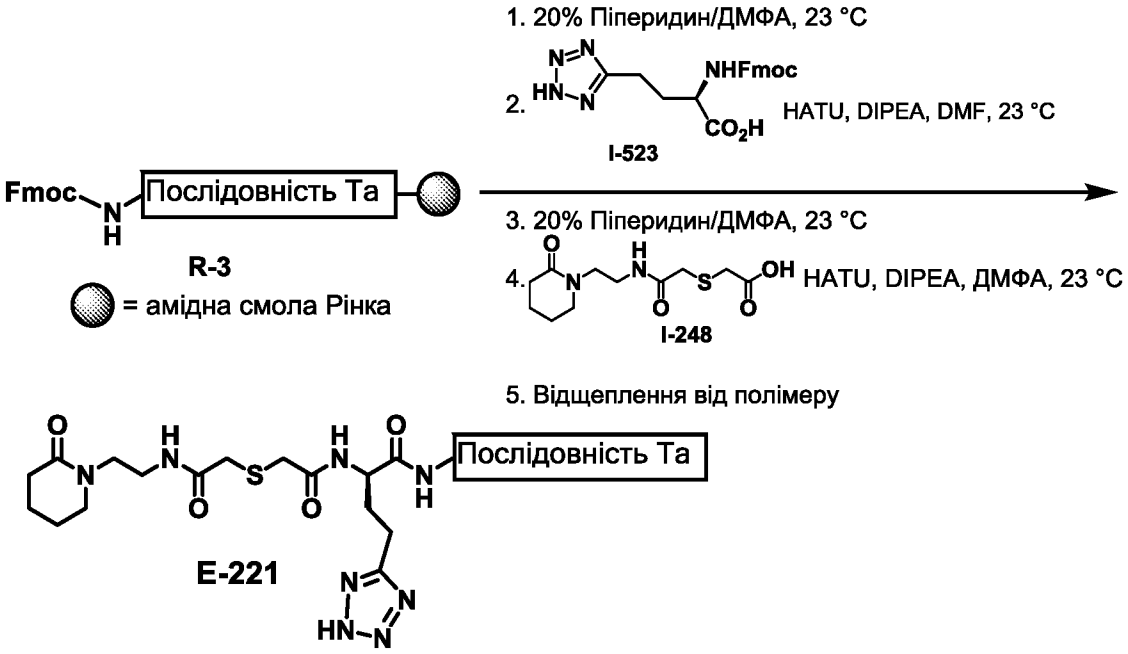


Схема 172

Відщеплення Fmoc від амідної смоли Рінка R-3 (0,17 ммоль/г, 64,8 мг, 0,011 ммоль) проводили як описано у прикладі 218. Додавали розчин карбонової кислоти I-523 (26 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (29 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (37,6 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Після подальшого відщеплення Fmoc, додавали розчин карбонової кислоти I-248 (18,1 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (29 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (37,6 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 1,4 мг пептиду E-221 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1159,4, $C_{214}H_{327}SN_{51}O_{62}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1158,8.

Приклад 222: Сполука 224

Синтез прикладу E-222 показаний у Схемі 173:

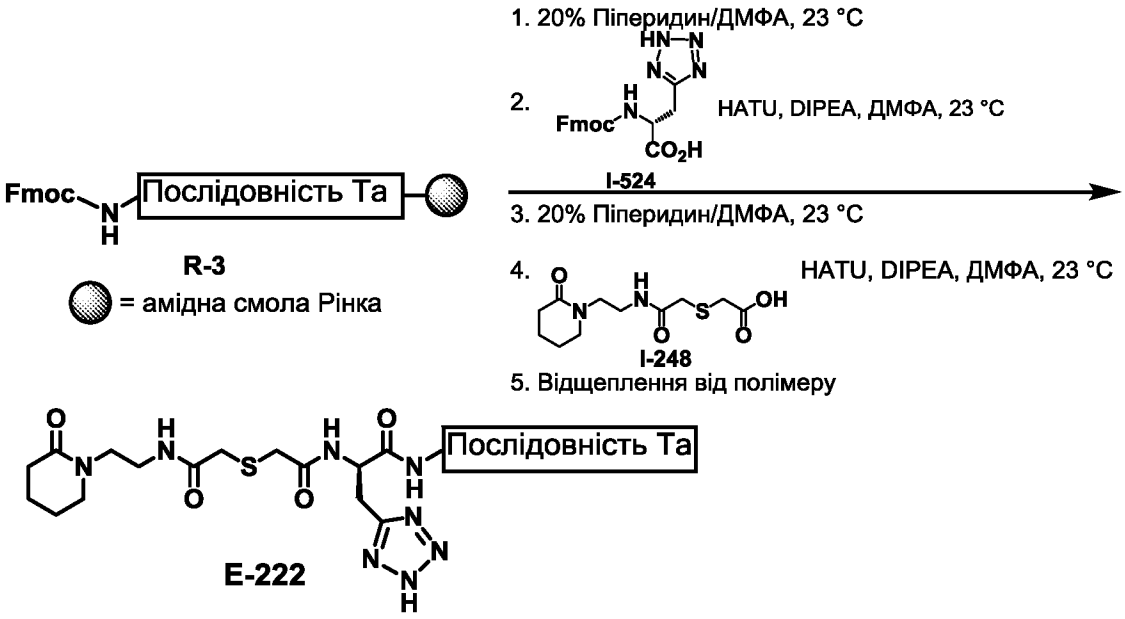
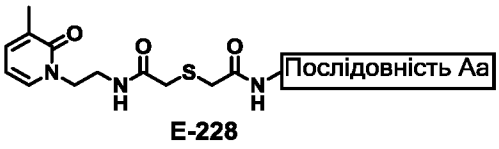


Схема 173

Відщеплення Fmoc від амідної смоли Рінка R-3 (0,17 ммоль/г, 62,8 мг, 0,011 ммоль) проводили як описано у прикладі 218. Додавали розчин карбонової кислоти I-524 (24,3 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (29 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (36,6 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Після подальшого відщеплення Fmoc, додавали розчин карбонової кислоти I-248 (17,6 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (29 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (36,6 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 2,5 мг пептиду E-222 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1155,9, $C_{213}H_{325}SN_{51}O_{62}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,3.

Приклад 228: Сполука 232



Пептид E-228 одержували з 44,5 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-486 та GP4, що забезпечувало одержання 4,8 мг пептиду E-228 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1155,8, $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,3.

Приклад 229: Сполука 233

Синтез прикладу E-229 показаний у Схемі 179:

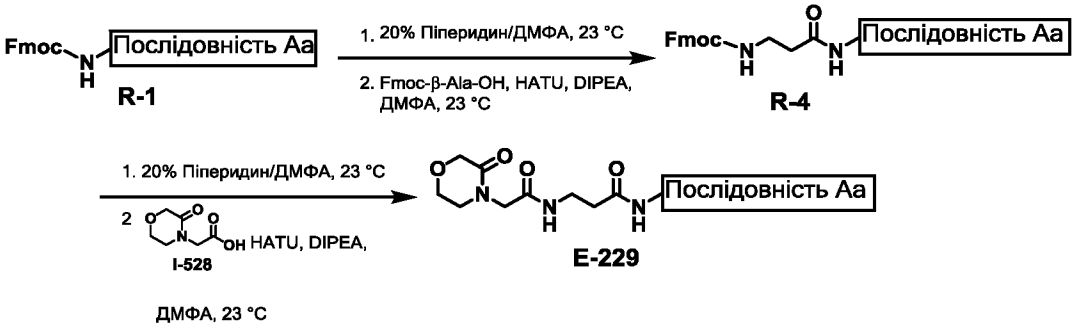


Схема 179

Відщеплення Fmoc від амідної смоли Рінка R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г,

121,6 мг, 0,015 ммоль) проводили як описано у прикладі 218. Додавали розчин Fmoc-β-Ala-OH (28,4 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (3 мл), а потім DIPEA (40 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (52 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі, що забезпечувало одержання смоли R-4.

Смолу R-4 (49,3 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 6,2 мкмоль) піддавали відщепленню Fmoc, як описано вище, та додавали розчин карбонової кислоти I-528 (6 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (16 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (21 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі. Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 5,6 мг пептиду E-229 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1142,3, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1141,8.

Приклад 230: Сполука 234

Синтез прикладу E-230 показаний у Схемі 180:

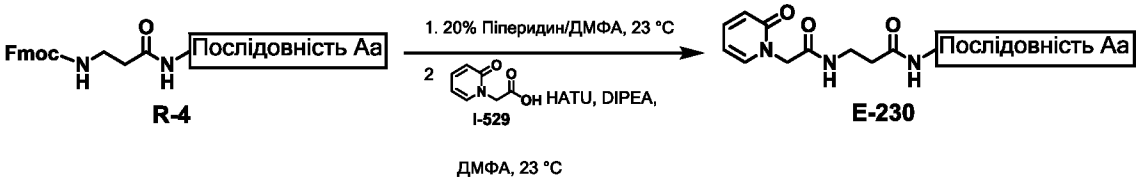
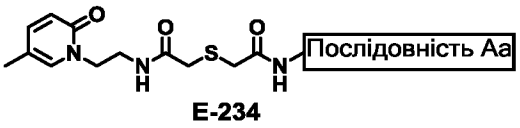


Схема 180

Смолу R-4 (52,2 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 6,5 мкмоль) піддавали відщепленню Fmoc, як описано у прикладі 218, та додавали розчин карбонової кислоти I-529 (6 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім DIPEA (17 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (22 мг, 9,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі. Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 4,3 мг пептиду E-230 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1140,8, $C_{213}H_{321}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1140,3.

Приклад 234: Сполука 238



Пептид E-234 одержували з 46,2 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-498 та GP4, що забезпечувало одержання 6,1 мг пептиду E-234 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1155,8, $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,3.

Приклад 235: Сполука 239

Синтез прикладу E-235 показаний у Схемі 184:

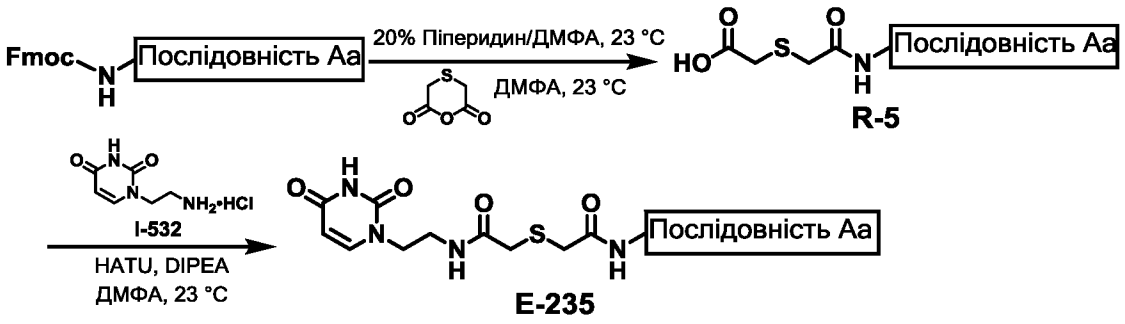


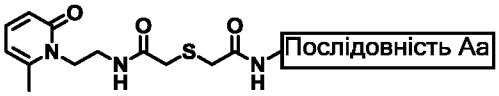
Схема 184

Зняття Fmoc захисту зі смоли R-1 (111,9 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 0,014 ммоль) виконували як описано у прикладі 218, потім додавали розчин тіодигліколевого

ангідриду (14,8 мг, 8,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл) та реакційну суміш збовтували впродовж 6 годин при кімнатній температурі. Цей розчин зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5х) та ДХМ (5х) та сушили у вакуумі, що забезпечувало одержання смоли R-5.

До смоли R-5 (40,5 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 5,1 мкмоль) додавали розчин гідрохлориду аміну I-532 (7,8 мг, 8,0 еквів.) та DIPEA (18 мкл, 20,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім HATU (15,4 мг, 8,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім цей розчин зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5х) та ДХМ (5х) та сушили у вакуумі. Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 1,7 мг пептиду E-235 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,0, $C_{213}H_{322}SN_{48}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,1.

Приклад 236: Сполука 240

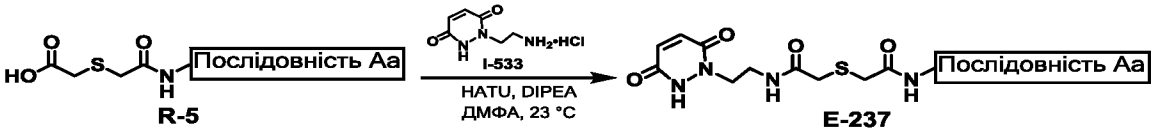


E-236

Пептид E-236 одержували з 42,2 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-490 та GP4, що забезпечувало одержання 2,7 мг пептиду E-236 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1155,3, $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,3.

Приклад 237: Сполука 241

Синтез прикладу E-237 показаний у Схемі 185:

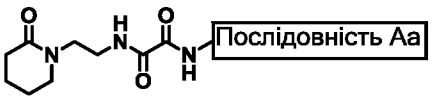


R-5 **E-237**

Схема 185

До смоли R-5 (41,3 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 5,2 мкмоль) додавали розчин гідрохлориду аміну I-533 (7,9 мг, 8,0 еквів.) та DIPEA (18 мкл, 20,0 еквів.) у ДМФА (1,2 мл), а потім HATU (15,7 мг, 8,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 3,5 годин, потім цей розчин зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5х) та ДХМ (5х) та сушили у вакуумі. Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 2,3 мг пептиду E-237 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,0, $C_{213}H_{322}SN_{48}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,1.

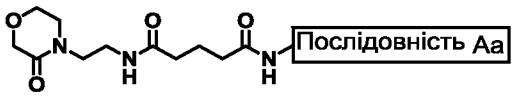
Приклад 239: Сполука 215



E-239

Пептид E-239 одержували з 49,5 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-505 та GP4, що забезпечувало одержання 5,3 мг пептиду E-239 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1137,7, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1137,8.

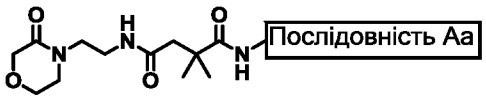
Приклад 240: Сполука 243



E-240

Пептид E-240 одержували з 47,1 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-507 та GP4, що забезпечувало одержання 5,0 мг пептиду E-240 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1148,7, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1148,8.

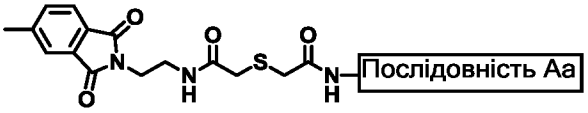
Приклад 241: Сполука 244



E-241

Пептид E-241 одержували з 53,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-508 та GP4, що забезпечувало одержання 3,7 мг пептиду E-241 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1152,3, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1152,3.

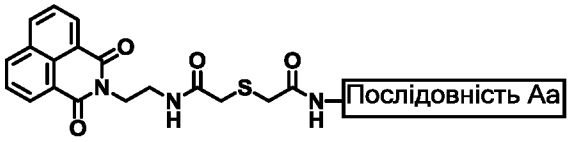
Приклад 244: Сполука 247



E-244

Пептид E-244 одержували з 47,8 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-122 та GP5, що забезпечувало одержання 7,0 мг пептиду E-244 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1168,2, $C_{218}H_{325}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1168,3.

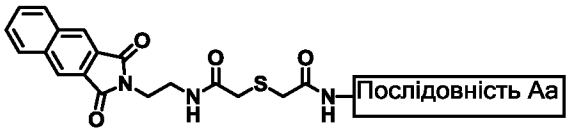
Приклад 245: Сполука 248



E-245

Пептид E-245 одержували з 44,3 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-126 та GP5, що забезпечувало одержання 3,3 мг пептиду E-245 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1177,3, $C_{221}H_{325}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$потрібно 1177,3.

Приклад 246: Сполука 249



E-246

Пептид E-246 одержували з 21,2 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-137 та GP5, що забезпечувало одержання 1,5 мг пептиду E-246 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1177,3, $C_{221}H_{325}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$потрібно 1177,3.

Приклад 251: Сполука 220

Синтез прикладу E-251 показаний у Схемі 190:

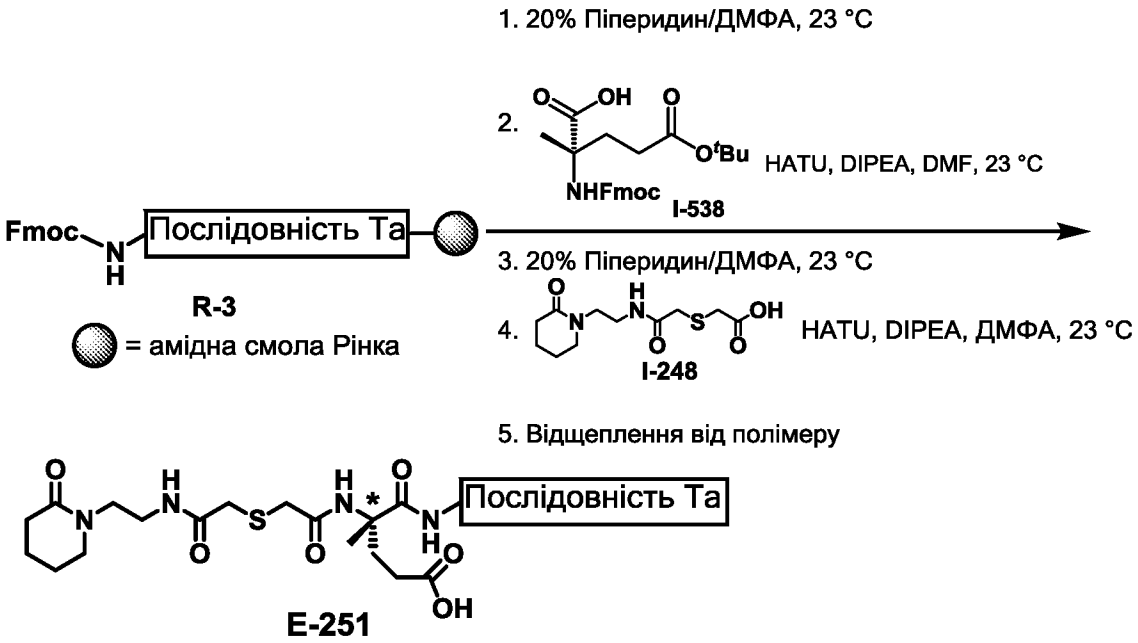


Схема 190

Відщеплення Fmoc від амідної смоли Рінка R-3 (0,18 ммоль/г, 51,5 мг, 0,009 ммоль) проводили як описано у прикладі 218. Додавали розчин карбонової кислоти I-538 (24,4 мг, 6,0 еквів., *абсолютна конфігурація не встановлена) у суміші 20 % Колідин/ДМФА (1,5 мл), а потім HATU (19,4 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Після подальшого відщеплення Fmoc, додавали розчин карбонової кислоти I-248 (15,3 мг, 6,0 еквів.) у суміші 20 % Колідин/ДМФА (1,5 мл), а потім HATU (19,4 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 3,6 мг пептиду E-251 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,8, $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,3.

Приклад 252: Сполука 254

Синтез прикладу E-252 показаний у Схемі 191:

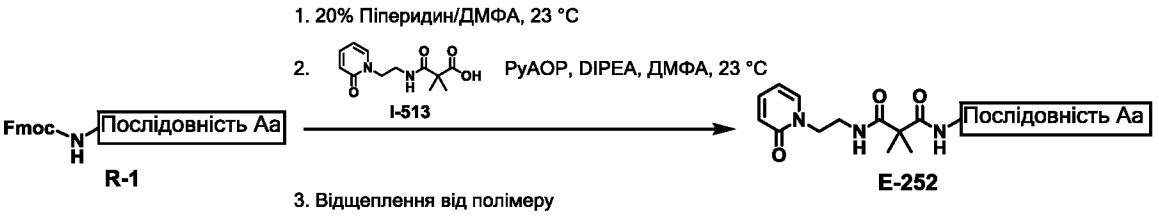
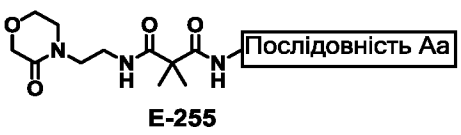


Схема 191

Відщеплення Fmoc від смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 42 мг, 5,3 мкмоль) проводили як описано у прикладі 218. Потім до цієї смоли додавали розчин карбонової кислоти I-513 (8 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,3 мл), а потім DIPEA (14 мкл, 15,0 еквів.) та PyAOP (19,2 мг, 7,0 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 20 годин та потім цю смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5x), ДХМ (5x) та сушили у вакуумі. Відщеплення пептиду від смоли та очищення проводили як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 4,0 мг пептиду E-252 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1147,8, $C_{215}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1147,3.

Приклад 255: Сполука 257



Пептид E-255 одержували з 49,7 мг смоли (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-510, як описано у прикладі 252 (час сполучення: 5 годин), що забезпечувало одержання 5,7 мг пептиду E-255 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1149,4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1148,8.

Приклад 258: Сполука 260

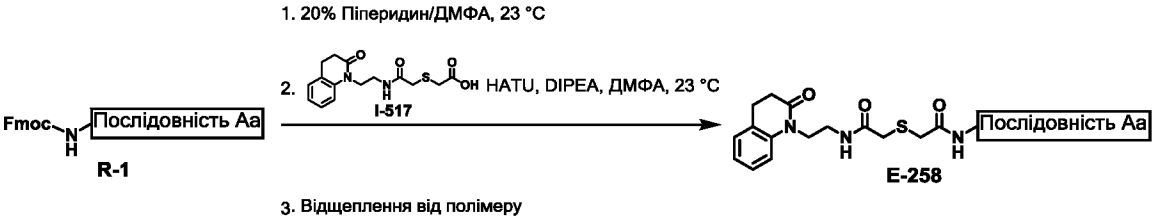


Схема 195

Відщеплення Fmoc від смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 46,2 мг, 5,8 мкмоль) проводили як описано у прикладі 218. Потім до цієї смоли додавали розчин карбонової кислоти I-517 (11,2 мг, 6,0 еквів.) у ДМФА (1,3 мл), а потім DIPEA (15 мкл, 15,0 еквів.) та HATU (12,1 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 20 годин та потім цю смолу зціджували та промивали за допомогою ДМФА (5x), ДХМ (5x) та сушили у вакуумі. Відщеплення пептиду від смоли та очищення проводили як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 3,9 мг пептиду E-258 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1165,4, $C_{218}H_{327}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1164, 8.

Приклад 262: Сполука 264

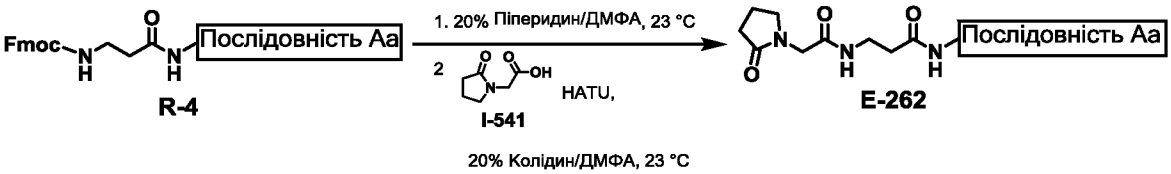


Схема 199

Смолу R-4 (39,3 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 4,9 мкмоль) піддавали відщепленню Fmoc, як описано у прикладі 218, та додавали розчин карбонової кислоти I-541 (4,2 мг, 6,0 еквів.) у суміші 20 % Колідин/ДМФА (1,3 мл), а потім HATU (10,3 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі. Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 6,5 мг пептиду E-262 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1138,4, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1137,8.

Приклад 263: Сполука 265

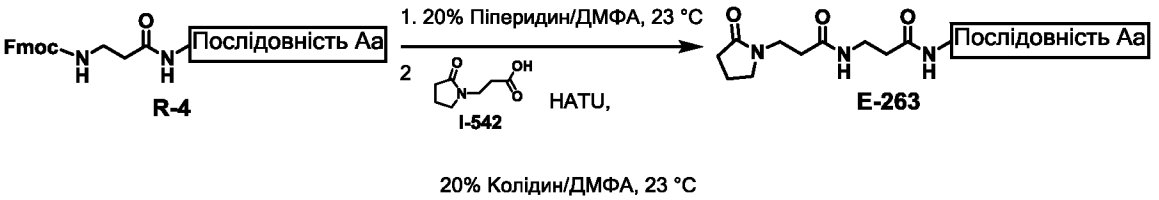


Схема 200

Смолу R-4 (40,7 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 5,1 мкмоль) піддавали відщепленню Fmoc, як описано у прикладі 218, та додавали розчин карбонової кислоти I-542 (9,2 мг, 11,5 еквів.) у суміші 20 % Колідин/ДМФА (1,3 мл), а потім HATU (10,3 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 19 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі. Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 5,0 мг пептиду E-263 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1141,8,

$C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1141,3.

Приклад 264: Сполука 266

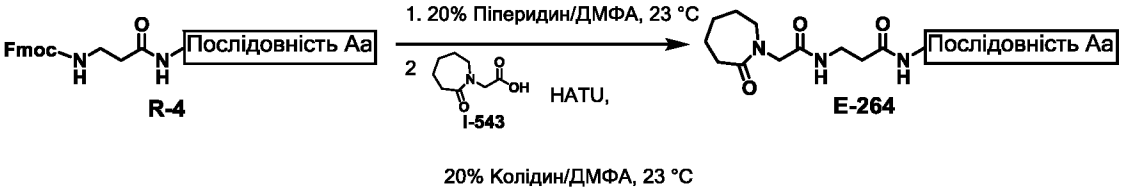


Схема 201

Смолу R-4 (43 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 5,4 мкмоль) піддавали відщепленню Fmoc, як описано у прикладі 218, та додавали розчин карбонової кислоти I-543 (8,2 мг, 8,9 еквів.) у суміші 20 % Колідин/ДМФА (1,3 мл), а потім HATU (11,2 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 19 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі. Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 4,3 мг пептиду E-264 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1145,3, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1144,8.

Приклад 265: Сполука 267

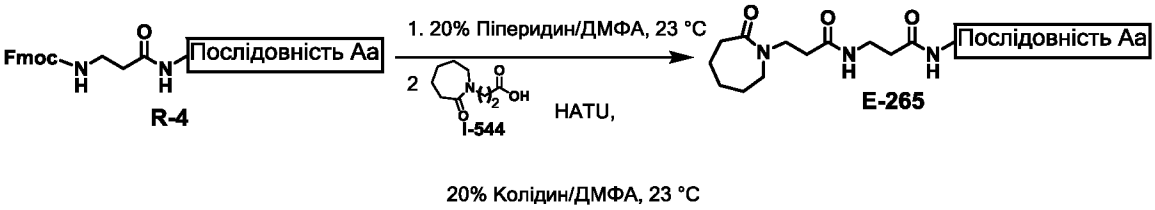
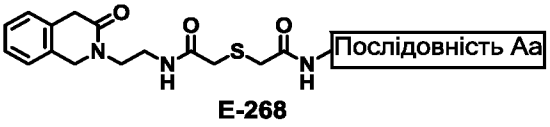


Схема 202

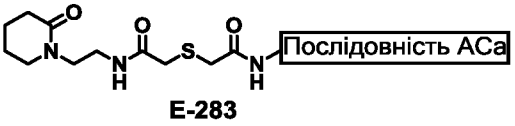
Смолу R-4 (36,6 мг, приблизне завантаження 0,125 ммоль/г, 4,6 мкмоль) піддавали відщепленню Fmoc, як описано у прикладі 218, та додавали розчин карбонової кислоти I-544 (7,3 мг, 8,6 еквів.) у суміші 20 % Колідин/ДМФА (1,3 мл), а потім HATU (9,6 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 19 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл) та сушили у вакуумі. Пептид відщеплювали від смоли та очищували як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 4,4 мг пептиду E-265 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1148,9, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1148,3.

Приклад 268: Сполука 270



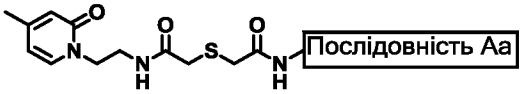
Пептид E-268 одержували з 55,1 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-518, як описано у прикладі 252, що забезпечувало одержання 5,7 мг пептиду E-268 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1165,4, $C_{218}H_{327}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1164,8.

Приклад 283: Сполука 225



Пептид E-283 одержували з 102 мг відповідної послідовності, іммобілізованої на амідній смолі Рінка (приблизне завантаження 0,19 ммоль/г), використовуючи I-248 та GP4, що забезпечувало одержання 6,6 мг пептиду E-283 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,8, $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1156,3.

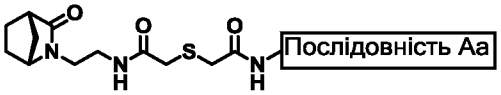
Приклад 284: Сполука 285



E-284

Пептид E-284 одержували з 50,2 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-494 та GP4, що забезпечувало одержання 5,1 мг пептиду E-284 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1155,8, $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,3.

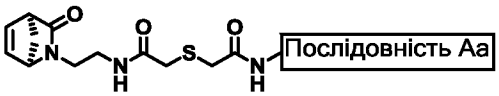
Приклад 288: Сполука 289



E-288

Пептид E-288 одержували з 72,4 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-552, як описано у прикладі 254, що забезпечувало одержання 7,5 мг пептиду E-288 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,4, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{64}S$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,8.

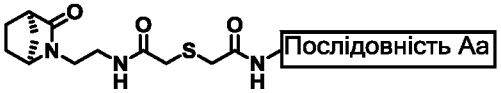
Приклад 289: Сполука 290



E-289

Пептид E-289 одержували з 65,4 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-557, як описано у прикладі 254, що забезпечувало одержання 9,3 мг пептиду E-289 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1155,8, $C_{215}H_{325}N_{47}O_{64}S$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,3.

Приклад 290: Сполука 291



E-290

Пептид E-290 одержували з 70,7 мг смоли R-1 (приблизне завантаження 0,125 ммоль/г), використовуючи I-559, як описано у прикладі 254, що забезпечувало одержання 4,8 мг пептиду E-290 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1156,4, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{64}S$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1155,8.

Приклад 291: Сполука 292

Синтез прикладу E-291 показаний у Схемі 208:

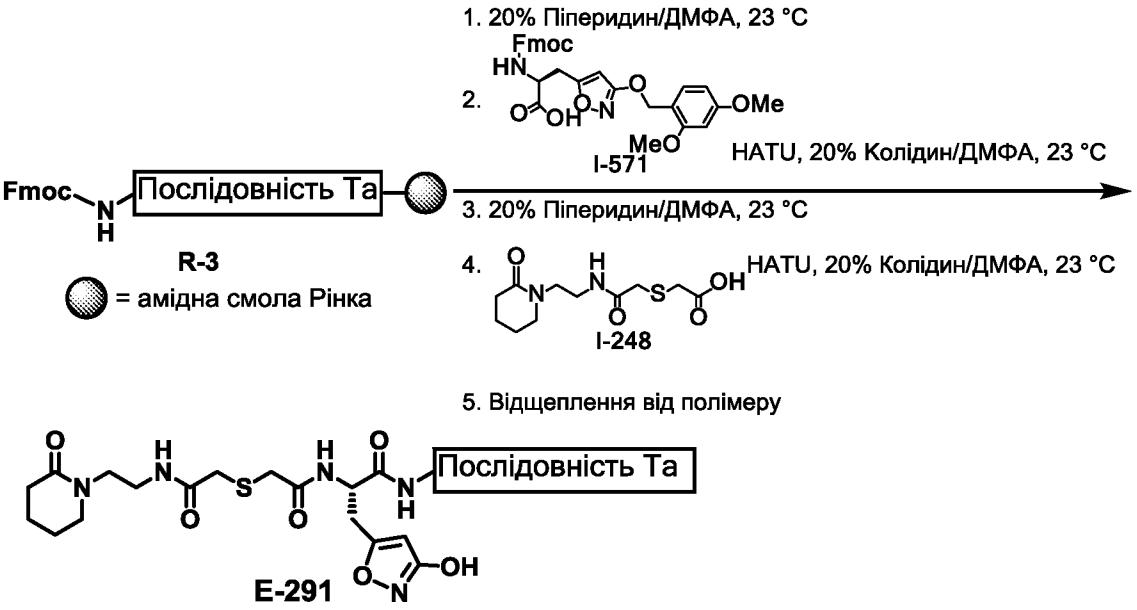


Схема 208

Відщеплення Fmoc від амідної смоли Рінка R-3 (0,19 ммоль/г, 79,1 мг, 0,015 ммоль) проводили, як описано у прикладі 218. Додавали розчин карбонової кислоти I-571 (49 мг, 6,0 еквів.) у суміші 20 % Колідин/ДМФА (1,5 мл), а потім HATU (31,4 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 14,5 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Після подальшого відщеплення Fmoc, додавали розчин карбонової кислоти I-248 (24,7 мг, 6,0 еквів.) у суміші 20 % Колідин/ДМФА (1,5 мл), а потім HATU (31,4 мг, 5,5 еквів.). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 6,5 годин, потім зціджували та смолу промивали за допомогою ДМФА (5×3 мл) та ДХМ (5×3 мл). Пептид відщеплювали від смоли та очищували, як описано у прикладі 218, що забезпечувало одержання 5,3 мг пептиду E-291 у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS знайдено 1159,4, $C_{215}H_{326}SN_{48}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$ потрібно 1159,1.

E. Біологічні дослідження

a) HitHunter cAMP дослідження

Клітинну суспензію збирали та знову суспендували у 1X HBSS (+10 мМ HEPES, 625 мкМ IBMX, 0,2 % БСА) відповідно до наступної процедури: 5 мкл 2X клітинної суспензії + 1X антитіло додавали до кожної лунки, при цьому оптимальна клітинна густина становила 10000 клітин на лунку у 384-лунковому планшеті низького об'єму. Серійні розведення агоніста у окремому 384-лунковому планшеті для розведення у серії з 22 точок 2X розведень агоністу у ДМСО проводили наступним чином. 80 мкл найвищої концентрації агоністу/ДМСО додавали до лунки № 1. 40 мкл вилучали з лунки № 1 та додавали їх до лунки № 2, що супроводжували обережним перемішуванням. 40 мкл вилучали з лунки № 2 та додавали їх до лунки № 3, що супроводжували обережним перемішуванням. Цей процес повторювали до лунки № 22. Додаткові серійні розведення для додаткових агоністів проводили подібним способом. 50 нл кожного 2X серійного розведення агоністу додавали у двох повторах до спеціально визначених рядів агоністу на дослідному планшеті, використовуючи Labcyte ECHO. Дослідний планшет інкубували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Після інкубування агоністу, до всіх лунок додавали по 5 мкл реагенту - cAMP антитіла. Вихідний розчин cAMP робочого детектуючого розчину у окремій 15-мілілітровій поліпропіленовій пробірці одержували змішуванням 19 частин cAMP лізисного буферу, 5 частин субстратного реагенту 1, 1 частини субстратного реагенту 2, та 25 частин cAMP розчину D. До всіх лунок дослідного планшету додавали 5 мкл cAMP робочого детектуючого розчину [Примітка: Не піпетуйте вгору та вниз у пробірці для перемішування або струшування планшетів]. Планшети центрифугували для осадження впродовж короткого періоду часу. Дослідний планшет інкубували впродовж 1 години при кімнатній температурі у темноті для проходження реакції імуноконкурентного зв'язування. До всіх лунок дослідного планшету додавали 5 мкл cAMP розчину A [Примітка: Не піпетуйте вгору та вниз у пробірці для перемішування або струшування планшетів]. Планшети центрифугували для осадження впродовж короткого періоду часу. Дослідний планшет інкубували впродовж ночі при кімнатній температурі у темноті. Зразки зчитували на рідері для

планшетів Tecan i-control, використовуючи люмінесцентний режим з часом інтегрування 300 мсек... Аналіз даних проводили, використовуючи GraphPad Prism. Результати HitHunter cAMP дослідження представлені у Таблиці 3 та Таблиці 3А.

Примітка:

- У таблиці 3 “+++++” позначає EC50>0,1 нМ; “++++” позначає 0,1 нМ≤EC50 <1 нМ; “+++” позначає 1 нМ ≤EC50 <10 нМ; “++” позначає 10 нМ≤EC50<100 нМ; “+” позначає 100 нМ≤EC50≤1000 нМ; та “-” позначає EC50 >1000 нМ.

- У таблиці 3А, для GLP-1R даних: “+++++” позначає EC50>0,1 нМ; “++++” позначає 0,1 нМ≤EC50 <1 нМ; “+++” позначає 1 нМ≤EC50<10 нМ; “++” позначає 10 нМ≤EC50<100 нМ; “+” позначає 100 нМ≤ EC50≤1000 нМ; та “-” позначає EC50 >1000 нМ.

- У таблиці 3А, для GIP-R даних: “+++++” позначає EC50>0,1 нМ; “++++” позначає 0,1 нМ≤EC50 <1 нМ; “+++” позначає 1 нМ≤EC50<10 нМ; “++” позначає 10 нМ≤EC50<100 нМ або Emax>30 %; “+” позначає 100 нМ≤ EC50≤1000 нМ або Emax>20 %; та “-” позначає EC50 >1000 нМ або Emax>10 %.

Таблиця 3

Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ	Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ
1	++++ (97)	+++ (23)	99	+++ (102)	- (11 при 1 мкМ)
2	+++++ (99)	+++ (46)	100	++ (95)	+++ (100)
3	++++ (96)	-	101	++ (92)	-
4	+++++ (100)	+++ (23)	102	+++ (104)	++ (34)
5	+++++ (95)	+++ (74)	103	++ (95)	+++ (68)
6	++++ (95)	+++ (75)	104	+++ (104-106)	+++ (43-47)
7	+++++ (94)	+++ (29)	105	++ (90)	++ (<10 при 1 мкМ)
8	+++++ (90)	+++ (57)	106	++ (95)	++ (37)
9	+++++ (100)	+++ (48)	107	++ (57)	++++ (124)
10	++++ (95)	+++ (32)	108	- (18 при 1 мкМ)	++ (69)
11	++++ (96)	+++ (39)	109	+++ (101)	++ (36)
12	+++ (91)	++++ (85)	110	++ (88)	++ (33)
13	+++ (69)	+++ (25)	111	++ (94)	++ (12 при 1 мкМ)
14	++++ (81)	++ (<10)	112	++ (94)	++ (26 при 1 мкМ)
15	++++ (93)	+++ (20)	113	++ (89)	++ (52)
16	+++++ (97)	+++ (22)	114	++++/+++ (94-103)	+++ (42-63)
17	++++ (92)	+++ (55)	115	+++ (91)	+++ (67)
18	+++++ (101)	++++ (80)	116	+++++ (98)	++ (50)
19	+++++ (93)	++++ (50)	117	+++ (92)	++ (70)
20	++++ (91)	+++ (22)	118	+++++ (95)	+++ (35)
21	+++++ (95)	+++ (20)	119	+++++ (97)	++ (41)
22	++++ (90)	++++ (46)	120	+++ (91)	- (6 при 1 мкМ)
23	+++ (83)	+++ (37)	121	++++ (90)	++ (27)
24	++++ (92)	+++ (15)	122	+++ (91)	- (<1 при 1 мкМ)
25	+++ (86)	+++ (43)	123	+++ (104)	++++ (111)
26	++++ (95)	+++ (64)	124	++ (73)	- (10 при 1 мкМ)
27	++++ (95)	+++ (45)	125	++ (94-100)	+++ (54-60)
28	++++ (101)	+++ (57)	126	++ (84)	++ (42-51)
29	+++ (98)	+++ (11)	127	+++ (95-107)	+++ (98-102)
30	++++ (97)	+++ (59)	128	+++ (99)	+++/++ (68)
31	+++ (102)	++ (37)	129	+++/++ (91-95)	++++/+++ (102-109)
32	+++++ (103)	+++ (65)	130	++++ (114)	+++ (64)
33	++++ (100)	++ (43)	131	+++ (95)	- (3.2)
34	++++ (107)	+++ (20-38)	132	+++++ (103-114)	+++ (61-64)
35	++++ (110)	+++ (20-37)	133	+++ (98)	++++ (104)
36	+++++/ ++++ (108)	++++/+++ (51-75)	134	+++++ (103-108)	++ (30)

Таблиця 3

Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ	Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ
37	+++++/ ++++ (110)	+++ (10-21)	135	+++++/++++ (106-111)	++ (15-22)
38	++++ (97-104)	+++ (18-43)	136	++ (91-94)	++++ (105)
39	+++++/++++ (102-104)	++++/+++ (40-60)	137	+++ (103)	++ (8)
40	++++ (101-105)	+++ (14-34)	138	+++ (87)	+++ (81)
41	++++ (100-104)	+++ (75)	139	++++ (102)	+++ (79)
42	+++++/++++ (102-109)	++++/+++ (28-46)	140	+++++ (107)	+++ (63)
43	++++ (93-97)	+++ (60-73)	141	+++ (98-100)	++ (46-50)
44	++++ (97-99)	+++ (54-67)	142	+++++ (101-105)	++ (14.2-17)
45	++++ (100)	+++ (42)	143	++++ (99-108)	+++ (99-107)
46	+++ (100)	+++ (46)	144	+++ (93-119)	+++++ (127-140)
47	+++++ (100)	+++ (24)	145	+++ (100-104)	+++++/++++ (125)
48	++++ (104)	++++ (65)	146	+++ (86-92)	+++ (83-97)
49	++++ (101)	++++ (48)	147	+++ (87-97)	+++++ (114-128)
50	++++ (103)	+++ (26)	148	++++ (99)	+++ (64-67)
51	++++ (98)	+++ (65)	149	+++ (86-92)	+++++ (113)
52	+++++ (101)	+++ (56-61)	150	+++ (95-113)	+++++/++++ (118-130)
53	+++ (99)	+++ (62)	151	+++ (103-107)	++++ (117-119)
54	+++++ (107)	(6 при 1 мкМ)	152	++ (85)	+++ (103)
55	++++ (104)	+++ (47)	153	+++++ (107)	++ (75-85)
56	++++ (110)	+++ (60)	154	+++ (80)	+++ (78)
57	++++ (109)	(7 при 1 мкМ)	155	++++ (102)	+++ (80)
58	++++ (108)	+++ (26)	156	+++ (95-100)	+++++ (116-118)
59	+++++ (108)	+++ (31)	157	+++/++ (93-95)	++++/+++ (103-105)
60	++++ (98)	+++ (37)	158	++ (31-38)	++++ (104-107)
61	+++ (96)	+++ (56)	159	++ (87-91)	+++ (89-92)
62	+++ (101)	+++ (48)	160	+++ (85-95)	++++ (109-113)
63	+++ (91)	+++ (24)	161	++ (89-101)	+++/++ (58-107)
64	+++++ (97)	+++ (35)	162	++ (42-46)	++++/+++ (103-107)
65	++++ (96)	+++ (42)	163	++ (73)	+++++ (106)
66	+++++ (113)	+++ (11)	164	++ (68)	++ (99-105)
67	++++ (100)	+++ (65)	165	++++ (101-106)	+++ (91-98)
68	++++ (109)	++++ (87)	166	+++++ (109)	+++/++ (77-84)
69	++++ (104)	+++ (75)	167	++++/+++ (94-99)	- (<1 при 1 мкМ)
70	++++ (102)	+++ (86)	168	+++ (92)	- (6-14 при 1 мкМ)
71	++++/+++ (102)	+++ (77-87)	169	+++ (96)	- (6-8 при 1 мкМ)
72	++++ (105)	++++ (87)	170	+++ (99)	- (5-8 при 1 мкМ)
73	++++ (93)	++ (78)	171	+++ (93-98)	- (6,5 при 1 мкМ)
74	++++ (92)	+++ (47)	172	+++ (98-101)	++ (63-71)
75	++++ (99)	+++ (39)	173	+++ (90-105)	++++ (92-111)
76	+++ (95)	++++ (89)	174	++/+ (17-73)	+ (30-66)
77	++++ (90)	++++ (82)	175	++ (87-94)	++ (38)

Таблиця 3

Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ	Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ
78	++++ (94)	+++ (58)	176	++ (92)	- (1,8 при 1 мкМ)
79	++++ (102)	++++ (77)	177	+++ (96)	- (9 при 1 мкМ)
80	++++ (92)	+++ (73)	178	+++ (97)	+ (38)
81	++++ (96)	++++ (89)	179	++++ (103)	- (2 при 1 мкМ)
82	+++ (95)	+++ (82)	180	++ (94)	++ (84)
83	++++ (106)	+++ (73)	181	++ (103)	+++ (102)
84	++++(107)	+++ (53)	182	++++ (96)	+ (12 при 1 мкМ)
85	+++ (103)	++++ (83)	183	++ (95)	- (1,4 при 1 мкМ)
86	++++ (110)	+++ (61)	184	+++ (99)	++ (43)
87	+++ (89)	+++ (62)	185	++++ (97)	- (8,6 при 1 мкМ)
88	+++ (108)	+++ (102)	186	+++ (94)	- (4 при 1 мкМ)
89	+++ (108)	++++ (81)	187	++ (89)	++ (58)
90	+++ (108)	+++ (74)	188	++ (101)	+++ (107)
91	+++ (98)	+++ (85)	189	+++ (94)	- (4,5 при 1 мкМ)
92	+++ (94-104)	++++ (85-88)	190	+++ (97-119)	++++/+++ (88-119)
93	++++ (99)	+++ (73)	191	+++ (97)	++ (68)
94	+++ (89)	+++ (46)	192	++++ (111)	++ (63)
95	++ (84)	+++ (20)	193	+++ (117)	++ (44)
96	+++ (94)	++++ (90)	194	+++ (98)	- (12 при 1 мкМ)
97	+++ (99)	++++ (93)	195	++++/+++ (93-113)	++++/+++ (46-87)
98	++++ (96)	- (<5 при 1 мкМ)	196	++++/+++ (93-104)	+++/++ (41-86)

Таблиця 3А

Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/nM	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/nM	Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ
1	++++ (97)	++ (23)	99	+++ (102)	-
2	+++++ (99)	+++ (46)	100	++ (95)	+++ (100)
3	++++ (96)	-	101	++ (92)	-
4	+++++ (100)	++ (23)	102	+++ (104)	++ (34)
5	+++++ (95)	+++ (74)	103	++ (95)	+++ (68)
6	++++ (95)	+++ (75)	104	+++ (104-106)	+++ (43-47)
7	+++++ (94)	++ (29)	105	++ (90)	-
8	+++++ (90)	+++ (57)	106	++ (95)	++ (37)
9	+++++ (100)	+++ (48)	107	++ (57)	++++ (124)
10	++++ (95)	+++ (32)	108	- (18 при 1 мкМ)	++ (69)
11	++++ (96)	+++ (39)	109	+++ (101)	++ (36)
12	+++ (91)	++++ (85)	110	++ (88)	++ (33)
13	+++ (69)	++ (25)	111	++ (94)	+ (12 при 1 мкМ)
14	++++ (81)	-	112	++ (94)	++ (26 при 1 мкМ)
15	++++ (93)	++ (20)	113	++ (89)	++ (52)
16	+++++ (97)	++ (22)	114	++++/+++ (94-103)	+++ (42-63)
17	++++ (92)	+++ (55)	115	+++ (91)	+++ (67)
18	+++++ (101)	++++ (80)	116	+++++ (98)	++ (50)
19	+++++ (93)	++++ (50)	117	+++ (92)	++ (70)
20	++++ (91)	++ (22)	118	+++++ (95)	+++ (35)
21	+++++ (95)	++ (20)	119	+++++ (97)	++ (41)
22	++++ (90)	++++ (46)	120	+++ (91)	-
23	+++ (83)	+++ (37)	121	++++ (90)	++ (27)
24	++++ (92)	+ (15)	122	+++ (91)	-

Таблиця 3А

Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/nM	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/nM	Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ
25	+++ (86)	+++ (43)	123	+++ (104)	++++ (111)
26	++++ (95)	+++ (64)	124	++ (73)	-
27	++++ (95)	+++ (45)	125	++ (94-100)	+++ (54-60)
28	++++ (101)	+++ (57)	126	++ (84)	++ (42-51)
29	+++ (98)	+ (11)	127	+++ (95-107)	+++ (98-102)
30	++++ (97)	+++ (59)	128	+++ (99)	+++/++ (68)
31	+++ (102)	++ (37)	129	+++/++ (91-95)	++++/+++ (102-109)
32	+++++ (103)	+++ (65)	130	++++ (114)	+++ (64)
33	++++ (100)	++ (43)	131	+++ (95)	-
34	++++ (107)	++/+++ (20-38)	132	+++++ (103-114)	+++ (61-64)
35	++++ (110)	++/+++ (20-37)	133	+++ (98)	++++ (104)
36	+++++/ ++++ (108)	++++/+++ (51-75)	134	+++++ (103-108)	++ (30)
37	+++++/ ++++ (110)	+/++ (10-21)	135	+++++/++++ (106-111)	+/++ (15-22)
38	++++ (97-104)	+/+++ (18-43)	136	++ (91-94)	++++ (105)
39	+++++/++++ (102-104)	++++/+++ (40-60)	137	+++ (103)	-
40	++++ (101-105)	+/+++ (14-34)	138	+++ (87)	+++ (81)
41	++++ (100-104)	+++ (75)	139	++++ (102)	+++ (79)
42	+++++/++++ (102-109)	++++/++(28-46)	140	+++++ (107)	+++ (63)
43	++++ (93-97)	+++ (60-73)	141	+++ (98-100)	++ (46-50)
44	++++ (97-99)	+++ (54-67)	142	+++++ (101-105)	+ (14.2-17)
45	++++ (100)	+++ (42)	143	++++ (99-108)	+++ (99-107)
46	+++ (100)	+++ (46)	144	+++ (93-119)	+++++ (127-140)
47	+++++ (100)	++ (24)	145	+++ (100-104)	+++++/++++ (125)
48	++++ (104)	++++ (65)	146	+++ (86-92)	+++ (83-97)
49	++++ (101)	++++ (48)	147	+++ (87-97)	+++++ (114-128)
50	++++ (103)	++ (26)	148	++++ (99)	+++ (64-67)
51	++++ (98)	+++ (65)	149	+++ (86-92)	+++++ (113)
52	+++++ (101)	+++ (56-61)	150	+++ (95-113)	+++++/++++ (118-130)
53	+++ (99)	+++ (62)	151	+++ (103-107)	++++ (117-119)
54	+++++ (107)	-	152	++ (85)	+++ (103)
55	++++ (104)	+++ (47)	153	+++++ (107)	++ (75-85)
56	++++ (110)	+++ (60)	154	+++ (80)	+++ (78)
57	++++ (109)	-	155	++++ (102)	+++ (80)
58	++++ (108)	++ (26)	156	+++ (95-100)	+++++ (116-118)
59	+++++ (108)	+++ (31)	157	+++/++ (93-95)	++++/+++ (103-105)
60	++++ (98)	+++ (37)	158	++ (31-38)	++++ (104-107)
61	+++ (96)	+++ (56)	159	++ (87-91)	+++ (89-92)
62	+++ (101)	+++ (48)	160	+++ (85-95)	++++ (109-113)
63	+++ (91)	++ (24)	161	++ (89-101)	+++/++ (58-107)
64	+++++ (97)	+++ (35)	162	++ (42-46)	++++/+++ (103-107)

Таблиця 3А

Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/nM	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/nM	Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ
65	++++ (96)	+++ (42)	163	++ (73)	+++++ (106)
66	+++++ (113)	+ (11)	164	++ (68)	++ (99-105)
67	++++ (100)	+++ (65)	165	++++ (101-106)	+++ (91-98)
68	++++ (109)	++++ (87)	166	+++++ (109)	+++/++ (77-84)
69	++++ (104)	+++ (75)	167	++++/+++ (94-99)	-
70	++++ (102)	+++ (86)	168	+++ (92)	-
71	++++/+++ (102)	+++ (77-87)	169	+++ (96)	-
72	++++ (105)	++++ (87)	170	+++ (99)	-
73	++++ (93)	++ (78)	171	+++ (93-98)	-
74	++++ (92)	+++ (47)	172	+++ (98-101)	++ (63-71)
75	++++ (99)	+++ (39)	173	+++ (90-105)	++++ (92-111)
76	+++ (95)	++++ (89)	174	++/+ (17-73)	+ (30-66)
77	++++ (90)	++++ (82)	175	++ (87-94)	++ (38)
78	++++ (94)	+++ (58)	176	++ (92)	-
79	++++ (102)	++++ (77)	177	+++ (96)	-
80	++++ (92)	+++ (73)	178	+++ (97)	+ (38)
81	++++ (96)	++++ (89)	179	++++ (103)	-
82	+++ (95)	+++ (82)	180	++ (94)	++ (84)
83	++++ (106)	+++ (73)	181	++ (103)	+++ (102)
84	++++(107)	+++ (53)	182	++++ (96)	+ (12 при 1 мкМ)
85	+++ (103)	++++ (83)	183	++ (95)	-
86	++++ (110)	+++ (61)	184	+++ (99)	++ (43)
87	+++ (89)	+++ (62)	185	++++ (97)	-
88	+++ (108)	+++ (102)	186	+++ (94)	-
89	+++ (108)	++++ (81)	187	++ (89)	++ (58)
90	+++ (108)	+++ (74)	188	++ (101)	+++ (107)
91	+++ (98)	+++ (85)	189	+++ (94)	-
92	+++ (94-104)	++++ (85-88)	190	+++ (97-119)	++++/+++ (88-119)
93	++++ (99)	+++ (73)	191	+++ (97)	++ (68)
94	+++ (89)	+++ (46)	192	++++ (111)	++ (63)
95	++ (84)	++ (20)	193	+++ (117)	++ (44)
96	+++ (94)	++++ (90)	194	+++ (98)	-
97	+++ (99)	++++ (93)	195	++++/+++ (93-113)	++++/+++ (46-87)
98	++++ (96)	-	196	++++/+++ (93-104)	+++/++ (41-86)
197	++ (95)	+ (20)	247	++++(102)	+++++ (110)
198	++ (95)	++(81)	248	++(80)	+++ (105)
199	++++ (92)	+++(78)	249	++(101)	+++ (105)
200	++ (89)	+(66)	220	+++	-
201	+++ (99)	+++(105)	254	+++++	+++ (80)
202	+++++	++++(67)	257	+++++	++ (40)
203	++++	+++(44)	260	+++	+
204	+++++	++(98)	264	+++++(100)	+++ (90)
208	+++++	+++(59)	265	+++++(100)	++++ (80)
207	++++	+++(68)	266	+++++(100)	+++ (70)
205	+++++	+++(61)	267	+++++(100)	+++ (40)
206	+++++	+(18)	270	+++(90)	+++ (90)
209	+++++ (94)	++(27)	225	++++	+++ (70-80)
210	+++++ (90)	++ (40)	285	+++++(99)	++++ (97)
211	+++++(91)	++++(50)	291	++++ (100)	+++(60)

Таблиця 3А

Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/nM	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/nM	Сполука №	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/нМ	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/нМ
212	+++++(90)	+++(50)	289	+++++(100)	++ (20)
213	+++++(90)	++++(59)	290	+++++ (100)	++(10)
214	+++++(95)	+++(45)	292	+++ (90)	++ (50)
217	+++++(97)	+++(58)			
226	+++(89)	+(17)			
219	++(89)	+++(75)			
223	+++++(101)	++++(91)			
218	++++ (96)	+/++ (19-23)			
221	+++ (95)	+++(68)			
222	+++ (99)	> 1 мМ			
224	++++ (98)	++(76)			
232	++++ (95)	+++(78)			
233	+++++ (96)	+++(77)			
234	++++ (97)	+++(76)			
238	++++ (95)	+++(82)			
239	++++ (100)	++(46)			
240	++++ (97)	+++ (60)			
241	+++ (100)	++ (46)			
215	+++ (103)	-			
243	+++++(103)	++ (20)			
244	+++++(100)	+++ (50)			

b) Тест на толерантність до глюкози (GTT)

Матеріали:

Глюкометр та смужки Freestyle Lite; сполуки, які потрібно досліджувати; стерилізований розчин глюкози 200 мг/мл.

Процедура:

Сполуки розводили у ФСБ з 1 мМ ДМСО вихідних розчинів безпосередньо перед введенням. Масу тіла та фоновий рівень глюкози у крові вимірювали для кожної миші. Хвости відрізали, використовуючи стерильні ножиці; кров з хвостів використовували для вимірювання глюкози. Для 0,25 год. GTT, мишей тримали на голоді впродовж 5-6 годин та вводили ін'єкцією сполуку підшкірно за 15 хвилин до введення глюкози. Для 4 год. GTT, мишей тримали на голоді вночі впродовж 16 год. та вводили ін'єкцією сполуку підшкірно за 4 год. до введення глюкози. Для 16 год. GTT, мишам вводили ін'єкцією сполуку підшкірно за 16 год. до введення глюкози; у той же час забирали їжу. Для 24 год. GTT, мишам вводили ін'єкцією сполуку підшкірно за 24 год. до введення глюкози; їжу забирали за 5-6 год. до введення глюкози. Одержували 20 % глюкозу у воді; цей розчин стерилізували шляхом 0,2 мкм-фільтрування. Миші робили внутрішньочеревну ін'єкцію глюкози (2 г/кг). Продовжували збирати зразки крові з хвоста. Глюкозу у крові вимірювали через 10, 20, 30, 40, 60, 90 та 120 хвилин після введення ін'єкції глюкози. Між кожною з цих часових точок, мишу повертали до її клітки та контролювали (щонайменше 6 паралельних досліджень мишей використовували для кожної часової точки). Будували графік залежності середнього значення вимірювань глюкози від часу та визначали площу під кривою (AUC). AUC результати GTT дослідження представлені у Таблиці 4 нижче.

Таблиця 4:

24 год. тест на толерантність до глюкози (GTT)

Сполука №	Інтервал дози (нмоль/кг)	AUC показник
1	2-5	3
2	2-5	2
5	2-5	2
16	2-5	2
18	2-5	2
32	2-5	2
41	2-5	4
59	2-5	3
64	2-5	3
65	2-5	2
66	2-5	2
68	2-5	2
69	2-5	2
77	5,1-15	2
79	5,1-15	2
81	2-5	3
83	2-5	2
91	2-5	3
96	5,1-15	4
98	5,1-15	2
114	2-5	3
195	2-5	2
233	2-5	2
234	2-5	3
264	2-5	3
266	2-5	2
Ліраглутид	50	4
Ліраглутид	200	2
Семаглутид	2,5	3

Примітка: AUC показник вимірюють у відсотках від носія, який прийнятий як 100 %; AUC показник 1=0-25 %, AUC показник 2=26-50 %, AUC показник 3=51-75 %, AUC показник 4=76-100 %.

c) β-арестинове дослідження PathHunter

По 5000 клітин висівали у відповідному клітинному культуральному середовищі на лунку у 384-лунковому планшеті низького об'єму для тканинних культур. Дослідні планшети інкубували з клітинами впродовж ночі при 37 °C та 5 % CO_2. Середовище вилучали, та додавали 5 мкл відповідного клітинного культурального середовища, що містить 0,2 % БСА. Серійні розведення агоніста у окремому 384-лунковому планшеті для розведення у серії з 22 точок 2X розведень агоністу у ДМСО проводили наступним чином. 80 мкл найвищої концентрації агоністу/ДМСО додавали до лунки № 1. 40 мкл вилучали з лунки № 1 та додавали їх до лунки № 2, що супроводжували обережним перемішуванням. 40 мкл вилучали з лунки № 2 та додавали їх до лунки № 3, що супроводжували обережним перемішуванням. Цей процес повторювали до лунки № 22. Додаткові серійні розведення для додаткових агоністів проводили подібним способом. 100 нл кожного 2X серійного розведення агоністу додавали у двох повторах до спеціально визначених рядів агоністу на дослідному планшеті, використовуючи Labcyte ECHO. Дослідний планшет інкубували впродовж 90 хвилин при 37 °C та 5 % CO_2. Вихідний розчин cAMP робочого детектуючого розчину у окремій 15-мілілітровій поліпропіленовій пробірці одержували змішуванням 19 частин дослідного лізисного буферу, 5 частин субстратного реагенту 1, 1 частини субстратного реагенту 2. Після інкубування агоністу, до всіх лунок дослідного планшету додавали 3 мкл робочого детектуючого розчину [Примітка: Не піпетуйте вгору та вниз у пробірці для перемішування або струшування планшетів]. Планшети центрифугували для осадження

впродовж короткого періоду часу. Дослідний планшет інкубували впродовж 3 годин при кімнатній температурі у темноті для проходження реакції імуноконкурентного зв'язування. Зразки зчитували на рідері для планшетів Tecan i-control, використовуючи люмінесцентний режим з часом інтегрування 300 мсек. Аналіз даних проводили, використовуючи GraphPad Prism. EC_{50} значення визначали тільки для сполук з Emax більше, ніж 10 % позитивних контролів (GLP-1 та ліраглутид використовували як позитивні контролі для цього дослідження). Результати β-арестинового дослідження PathHunter підсумовані у Таблиці 5 нижче.

Таблиця 5:

Сполука №	EC_{50}	Сполука №	EC_{50}
1	> 1 мкМ	114	> 1 мкМ
2	> 1 мкМ	116	> 1 мкМ
3	> 1 мкМ	118	> 1 мкМ
4	0,01-1 мкМ	119	< 0,01 мкМ
5	0,01-1 мкМ	121	> 1 мкМ
6	> 1 мкМ	123	> 1 мкМ
7	> 1 мкМ	128	> 1 мкМ
8	> 1 мкМ	129	> 1 мкМ
9	> 1 мкМ	130	> 1 мкМ
10	> 1 мкМ	132	0,01-1 мкМ
11	> 1 мкМ	133	> 1 мкМ
12	> 1 мкМ	134	0,01-1 мкМ
13	> 1 мкМ	135	> 1 мкМ
14	> 1 мкМ	136	> 1 мкМ
15	> 1 мкМ	137	> 1 мкМ
16	< 0,01 мкМ	138	> 1 мкМ
17	> 1 мкМ	139	> 1 мкМ
18	< 0,01 мкМ	140	> 1 мкМ
19	< 0,01 мкМ	141	> 1 мкМ
20	> 1 мкМ	142	0,01-1 мкМ
21	> 1 мкМ	143	> 1 мкМ
22	> 1 мкМ	144	> 1 мкМ
23	> 1 мкМ	145	> 1 мкМ
24	> 1 мкМ	146	> 1 мкМ
25	> 1 мкМ	147	> 1 мкМ
26	> 1 мкМ	148	> 1 мкМ
27	> 1 мкМ	149	> 1 мкМ
28	> 1 мкМ	150	> 1 мкМ
29	> 1 мкМ	151	> 1 мкМ
30	> 1 мкМ	152	> 1 мкМ
31	> 1 мкМ	153	0,01-1 мкМ
32	> 1 мкМ	154	> 1 мкМ
33	> 1 мкМ	155	> 1 мкМ
34	> 1 мкМ	156	> 1 мкМ
35	> 1 мкМ	157	> 1 мкМ
36	> 1 мкМ	158	> 1 мкМ
37	> 1 мкМ	159	> 1 мкМ
38	> 1 мкМ	160	> 1 мкМ
39	> 1 мкМ	161	> 1 мкМ
40	> 1 мкМ	162	> 1 мкМ
41	> 1 мкМ	163	> 1 мкМ
42	> 1 мкМ	164	> 1 мкМ
43	> 1 мкМ	165	> 1 мкМ
44	> 1 мкМ	166	> 1 мкМ
60	> 1 мкМ	167	> 1 мкМ
64	> 1 мкМ	170	> 1 мкМ
65	> 1 мкМ	171	> 1 мкМ

Таблиця 5:

Сполука №	EC_{50}	Сполука №	EC_{50}
66	> 1 мкМ	172	> 1 мкМ
68	> 1 мкМ	173	> 1 мкМ
69	> 1 мкМ	176	> 1 мкМ
71	> 1 мкМ	177	> 1 мкМ
72	> 1 мкМ	178	> 1 мкМ
73	> 1 мкМ	179	0,01-1 мкМ
74	> 1 мкМ	180	> 1 мкМ
75	> 1 мкМ	181	> 1 мкМ
77	> 1 мкМ	182	> 1 мкМ
79	> 1 мкМ	183	> 1 мкМ
81	> 1 мкМ	184	> 1 мкМ
83	> 1 мкМ	185	> 1 мкМ
85	> 1 мкМ	186	> 1 мкМ
86	> 1 мкМ	187	> 1 мкМ
91	> 1 мкМ	188	> 1 мкМ
92	> 1 мкМ	189	> 1 мкМ
93	> 1 мкМ	190	> 1 мкМ
94	> 1 мкМ	191	> 1 мкМ
96	> 1 мкМ	192	> 1 мкМ
97	> 1 мкМ	193	> 1 мкМ
98	> 1 мкМ	194	> 1 мкМ
104	> 1 мкМ	195	> 1 мкМ
111	> 1 мкМ	196	> 1 мкМ
GLP-1	< 0,01 мкМ	ліраглутид	0,01-1 мкМ
202	> 1 мкМ	234	> 1 мкМ
203	> 1 мкМ	238	> 1 мкМ
204	0,02-1 мкМ	239	> 1 мкМ
208	> 1 мкМ	240	> 1 мкМ
207	> 1 мкМ	241	> 1 мкМ
205	> 1 мкМ	243	> 1 мкМ
206	> 1 мкМ	244	0,01-1 мкМ
209	0,01-1 мкМ	264	< 0,01 мкМ
210	0,01-1 мкМ	265	< 0,01 мкМ
211	0,01-1 мкМ	266	< 0,01 мкМ
212	0,01-1 мкМ	225	> 1 мкМ
213	0,01-1 мкМ	285	> 1 мкМ
214	0,01-1 мкМ		
217	> 1 мкМ		
226	> 1 мкМ		
223	0,01-1 мкМ		
218	> 1 мкМ		
232	> 1 мкМ		
233	0,01-1 мкМ		

d) Умовнорефлекторна вироблена відраза до їжі (CTA) у мишей

За один тиждень до початку експерименту (День -7), тварин переносили у клітку, що складається з двох частин, з'єднаних переходом. 50-мілілітрову пляшку води поміщали, та систематично замінювали, коли знову наповнювали, у одній тій самій частині клітки, щоб привчити тварину до "водної" сторони. Через 7 днів фонового споживання води, розпочали процедуру вивчення смакових уподобань тварин. У День 1 тварин зважили та позбавили води о 18:00. У день збору даних дослідження (День 2) миші мали доступ до однієї пляшки, що містила 0,15 % сахариновий розчин, на протилежній стороні до звичної "водної" сторони, та їм дозволили споживати її протягом 3 годин з 18:00 до 21:00. Потім пляшки з сахарином виймали та зважували, щоб зафіксувати споживання за 3 години. Було задано сформувати з мишей

збалансовані групи на основі споживання сахарину, а тварин, які не споживали сахарин, було вилучено з дослідження. Після формування груп, тваринам або підшкірно вводили досліджуваний препарат, носій (розчинник) або позитивний аверсивний препарат (200 нмоль/кг ліраглутиду) залежно від маси у День 1 та їх повертали у клітки із зваженими пляшками з водою. У День 3 воду забирали та зважували о 18:00. У День 4 обидві пляшки з сахарином та з водою зважували та повертали одночасно до відповідних частин клітки о 18:00. У День 5 пляшки виймали о 18:00 та зважували. Споживання сахарину вимірювали як відсоток від загальної кількості спожитої рідини. Зменшення споживання сахарину під час отримання даних використовували як міру інтенсивності СТА. Ліраглутид та семаглутид використовували як позитивний контроль. Результати підсумовані у Таблиці 6.

Таблиця 6:

Сполука №	Доза (нмоль/кг)	Показник СТА
2	30	2
5	30	1
16	30	1
32	30	2
65	30	3
66	50	2
68	30	3
69	30	3/4
83	30	2
91	30	4
96	30	4
98	30	4
114	50	2
195	30	3
202	30	4
233	30	1
234	30	1
264	30	1
266	30	1
Ліраглутид	50	2
Ліраглутид	200	1
Семаглутид	10	2
Семаглутид	20	1

Примітка: Показник надання переваги сахарину порівнювали з носієм (кращий сахариновий розчин), який прийнятий як 100 %; Показник 1=0-25 %, Показник 2=26-50 %, Показник 3=51-75 %, Показник 4=76-100 %.

Описано ряд варіантів здійснення винаходу. Проте, буде зрозуміло, що різні модифікації можуть бути здійснені, не відступаючи від суті та обсягу винаходу. Відповідно, інші варіанти здійснення входять у обсяг наступних пунктів Формули винаходу.

ПЕРЕЛІЙ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> CARMOT THERAPEUTICS, INC.

<120> МОДУЛЯТОРИ СПРЯЖЕНИХ З G-БІЛКОМ РЕЦЕПТОРІВ

<130> 41517-0002WO1
<140>
<141>
<150> 62/647,604
<151> 2018-03-23
<160> 58
<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 43
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(33)
<223> Будь-яка амінокислота
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(33)
<223> Ця область може охоплювати 20-30 залишків
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 1
Gly Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 2
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Thr або Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr, Val або Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ile або Ser
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Tyr, Gln або Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Leu, Met або 2-аміно-2-метилпентанова кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asp або Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Lys, Gly або Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Ala або Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота або Lys
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Glu або Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Val або Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Asn, Ala або Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu або Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Ala або Lys
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 2
Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Ala Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser
35

<210> 3
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Thr або Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr, Val або Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ile або Ser
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)

<223> Tyr, Gln або Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Leu, Met або 2-аміно-2-метилпентанова кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asp або Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Lys, Gly або Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Ala або Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Glu або Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Val або Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Asn, Ala або Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu або Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Ala або Lys
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 3
Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Ala Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser
35

<210> 4
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 4
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 5
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 6
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 6
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 7
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>

<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 7
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 8
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 8
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 9
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 9
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 10
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>

<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 10
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala
1 5 10 15
Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 11
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 11
Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg Gln
1 5 10 15
Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 12
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 12
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 13
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 13
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 14
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 14
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Val
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 15
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 15
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Leu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 16
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 16
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 17
<211> 37
<212> PRT

<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 17
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 18
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 18
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Val
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 19
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 19
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Met Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 20
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 20
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 21
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 2-аміно-2-метилпентанова кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 21
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Xaa Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 22
<211> 36
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 22
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Arg Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser
35

<210> 23
<211> 38

<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 23
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Val Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 24
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 24
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 25
<211> 40
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 25
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Gly Lys Gly Pro
20 25 30
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 26
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 26
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 27
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 27
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 28
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 28
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 29
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-2-метилпропанова кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 29
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 30
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 30
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Val
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 31
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 31

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 32
<211> 39
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 32
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Gly Lys Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 33
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 33
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 34
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 34
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala

1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 35
<211> 39
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Thr або Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr, Val, Leu або Lys
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ile або Ser
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Tyr, 2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-2-метилпропанова кислота, Gln, Ala або 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Leu, Met або 2-аміно-2-метилпентанова кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asp або Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Lys, Gly, Arg або Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Gln або Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ala, His або Arg
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Ala, Gln або Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Ala, 2-аміноізомасляна кислота, Lys або Gln
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)

<223> Ala, Asp, Glu, 2-аміноізомасляна кислота або Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Phe або Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Val або Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Asn, Ala, Gln, Lys або Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Ile, Leu або Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Ala, Lys або Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(29)
<223> Ця область може охоплювати 'Gly-Arg-Gly-Lys' або 'Gln-Arg' або 'Gln' або 'Gly'
<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser або absent
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 35
Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Xaa
35

<210> 36
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 36
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 37

<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 37
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 38
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 38
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 39
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 39
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala
1 5 10 15
Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35

<210> 40
<211> 39
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 40
Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg
1 5 10 15
Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg Gly Pro Ser Ser
20 25 30
Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 41
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 41
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 42
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 42
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 43
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 43
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Val Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 44
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 44
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Leu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 45
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 45
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 46
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 46

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 47
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 47
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Val Xaa Glu Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 48
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 48
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Met Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 49
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 49

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 50
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 2-аміно-2-метилпентанова кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 50
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Xaa Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 51
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<400> 51
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Arg Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 52
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота

<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 52
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Val Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 53
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 53
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 54
<211> 40
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 54
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Gly Lys Gly Pro
20 25 30
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 55
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>

<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 55
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 56
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 56
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

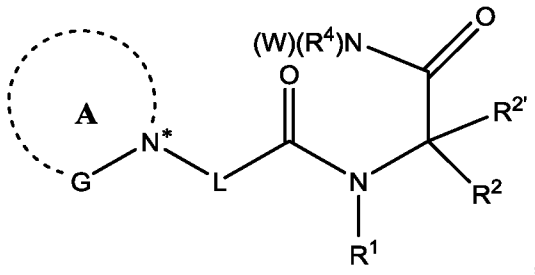
<210> 57
<211> 37
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 57
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 58
<211> 38
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид
<220>
<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> 2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)-2-метилпропанова кислота
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-аміноізомасляна кислота
<220>
<223> Дивіться опис винаходу, як поданий, для детального опису замін і кращих варіантів здійснення
<400> 58
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має формулу (IAA), або її фармацевтично прийнятна сіль:



, (IAA)

у якій:
кільце A являє собою:
(i) насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 кільцевих атомів, включно з G та міченим атомом азоту N*; або
(ii) насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 кільцевих атомів, включно з G та міченим атомом азоту N*, де:
- G являє собою C(O), S(O) або SO_2; та
- пунктирна кругла лінія, що з'єднує G та N*, являє собою двовалентну групу, яка включає від 1 до 6 кільцевих атомів; де:
(a) від 0 до 2 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві гетероатоми, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з N, $N(R^a)$, O та SO_2; та
(b) від 1 до 6 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві атоми вуглецю, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з C, CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b; де:
(1) коли кільце A являє собою моноциклічне кільце, тоді кожен з 1-6 кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b; та
(2) коли кільце A являє собою біциклічне або трициклічне кільце, тоді застосовують (A) або (B):
(A) кожен з двох або трьох сусідніх кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C, CH, CR^b, та є конденсованим до другого кільця, яке вибирають з групи, що складається з таких як:
(a) незаміщений C_{6-10}арил або C_{6-10}арил, заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;
(b) гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з N, $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероарил є незаміщеним або є заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;
(c) незаміщений C_{3-10}циклоалкіл або C_{3-10}циклоалкіл, заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(d) гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або є заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d; або

(B) один з кільцевих атомів двовалентної групи являє собою C та є спіро-конденсованим до другого кільця, яке вибирають з групи, що складається з таких як:

(a) незаміщений C_{3-10}циклоалкіл або C_{3-10}циклоалкіл, заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(b) гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з $N(R^a)$, O та S, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

L являє собою:

(i) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, у якій m дорівнює від 1 до 6; n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8;

(ii) $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$, у якій n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8;

(iii) $-(CH_2)_q-$, у якій q дорівнює від 1 до 10;

(iv) -C(O)-; або

(v) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_p-$, у якій m дорівнює від 1 до 6; та p дорівнює від 0 до 8;

X^1 являє собою -C(O)-, -N(R')C(O)-, -C(O)N(R')- або -N(R')C(O)N(R')-, де у кожному випадку R' незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4}алкілу;

X^2 являє собою:

(i) -O-;

(ii) -S-;

(iii) $-S(O)_t-$, у якій t дорівнює 1 або 2;

(iv) $-C(Q^1)(Q^2)-$, у якій кожен з Q^1 та Q^2 незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-4}алкілу; або Q^1 та Q^2, разом з атомом вуглецю, до якого кожен з них прикріплений, утворюють C_{3-10}циклоалкіл, який є незаміщеним або заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d, або конденсований до фенілу;

(v) незаміщений C_{6-10}арилен або C_{6-10}арилен, заміщений за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vi) гетероарилен, який включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з N, $N(R^a)$, O та S; та який є незаміщеним або є заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c;

(vii) незаміщений C_{3-10}циклоалкілен або C_{3-10}циклоалкілен, заміщений за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(viii) гетероциклоалкілен, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з $N(R^a)$, O та S; та який є незаміщеним або є заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^d;

(ix) незаміщений C_2-C_4алкенілен або C_2-C_4алкенілен, який заміщений за допомогою від 1 до 2 R^e; або

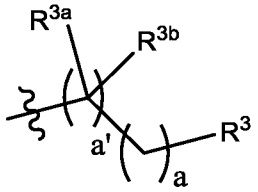
(x) незаміщений C_2-C_4алкінілен або C_2-C_4алкінілен, який заміщений за допомогою від 1 до 2 R^e;

X^3 являє собою -O-, -S- або $-S(O)_t-$, у якій t дорівнює 1 або 2;

кожен з R^1, R^2 та R^4 незалежно вибирають з групи, що складається з H та незаміщеного C_{1-3}алкілу;

$R^{2'}$ приймає значення, визначені відповідно до (AA) або (BB) нижче:

(AA)



$R^{2'}$ являє собою ,

де:

R^3 являє собою -C(O)OH, $-C(O)OR^{31}$, $-CH(C(O)OH)_2$ або карбоновокислотний ізостер;

a дорівнює 0-5;

a' дорівнює 0 або 1; та

кожен з R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою H або C_{1-3}алкіл;

(BB)

$R^{2'}$ та R^4, взяті разом з атомами, що з'єднують їх, утворюють кільце, що включає від 5 до 8

кільцевих атомів, де кожен з від 3 до 7 атомів являє собою кільцеві атоми вуглецю, заміщені за допомогою від 1 до 2 замісників, незалежно вибраних з H, галогену, гідрокси, оксо та C_{1-3}алкілу; та від 0 до 1 являє собою гетероатом (на додаток до N, прикріпленого до R^1), вибраний з O, -NH, -N(C_{1-3}алкіл) та S;

R^{31} являє собою:

(i) незаміщений C_{1-6}алкіл або C_{1-6}алкіл, заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e;

(ii) -(C_{0-3}алкілен)-C_{3-10}циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є незаміщеним або є заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(iii) -(C_{0-3}алкілен)-гетероцикліл, який включає від 3 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 3 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з N(R^a), O та S, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або є заміщеним за допомогою від 1 до 4 незалежно вибраних R^d;

(iv) -(C_{0-3}алкілен)-C_{6-10}арил, де зазначений арил є незаміщеним або є заміщеним за допомогою від 1 до 5 незалежно вибраних R^c; або

(v) -(C_{0-3}алкілен)-гетероарил, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де кожен з від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно вибирають з групи, що складається з N, N(R^a), O та S, де зазначений гетероарил є незаміщеним або є заміщеним за допомогою від 1 до 3 незалежно вибраних R^c;

у кожному випадку R^a незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: H, C_{1-4}алкіл, C_{3-6}циклоалкіл, -C(=O)(C_{1-6}алкіл), -C(=O)O(C_{1-6}алкіл) та -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}алкіл);

у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: R^{31}, C_{1-4}галогеналкіл, -OH, оксо, -F, -N(R^a)(R''), C_{1-4}алкокси, C_{1-4}галогеналкокси, -C(=O)(C_{1-4}алкіл), -C(=O)O(C_{1-6}алкіл), -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}алкіл) та ціано;

у кожному випадку R^c незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: незаміщений C_{1-6}алкіл або C_{1-6}алкіл, заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-4}галогеналкіл, -OH, -галоген, -NO_2, N_3, -N(R^a)(R''), C_{1-4}алкокси, C_{1-4} тіоалкокси, C_{1-4}галогеналкокси, -OC(=O)(C_{1-6}алкіл), -C(=O)(C_{1-6}алкіл), -C(=O)O(C_{1-6}алкіл), -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}алкіл) та ціано;

у кожному випадку R^d незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: незаміщений C_{1-6}алкіл або C_{1-6}алкіл, заміщений за допомогою від 1 до 2 незалежно вибраних R^e, C_{1-4}галогеналкіл, -OH, -F, Cl, -N(R^a)(R''), оксо, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}галогеналкокси, -OC(=O)(C_{1-6}алкіл), -C(=O)(C_{1-6}алкіл), -C(=O)O(C_{1-6}алкіл), -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}алкіл) та ціано;

у кожному випадку R^e незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: -OH, -N(R^a)(R''), C_{1-4}алкокси, C_{1-4}галогеналкокси, -OC(=O)(C_{1-6}алкіл), -C(=O)O(C_{1-6}алкіл), -C(=O)OH, -C(=O)N(R''')(R''''), -S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}алкіл) та ціано;

у кожному випадку R'', R''' та R'''' незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-6}алкілу; та

-N(R^4)W являє собою пептид, що має формулу (XIV):

GTF(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)QA(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F-(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS-R^5 (SEQ ID NO: 2);

у якій:

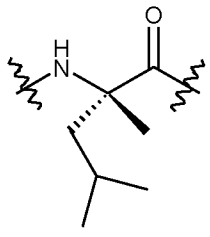
Xaa4 являє собою T або I;

Xaa7 являє собою Y, V або L;

Xaa9 являє собою I або S;

Xaa10 являє собою Y, Q або A;

Xaa11 являє собою L, M або L*, де L* являє собою



;

Xaa12 являє собою D або E;

Xaa13 являє собою K, G або E;

Xaa16 являє собою A або V;

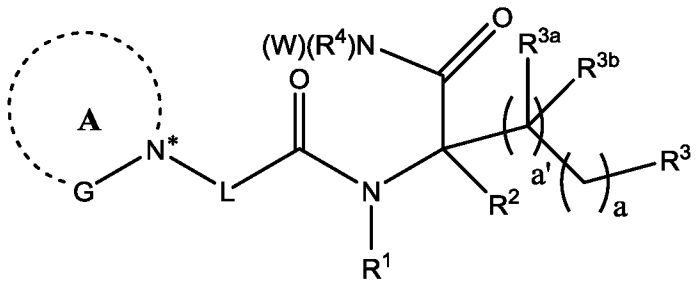
Xaa17 являє собою Aib або K;

Xaa18 являє собою E або L;
Xaa20 являє собою V або I;
Xaa21 являє собою N, A або E;
Xaa24 являє собою L або V; та
Xaa25 являє собою A або K;
де R^5 являє собою C-кінцеву амінокислоту, складний ефір амінокислоти або амід амінокислоти, яка є незаміщеною або є заміщеною за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, у якій Xaa17 являє собою Aib.

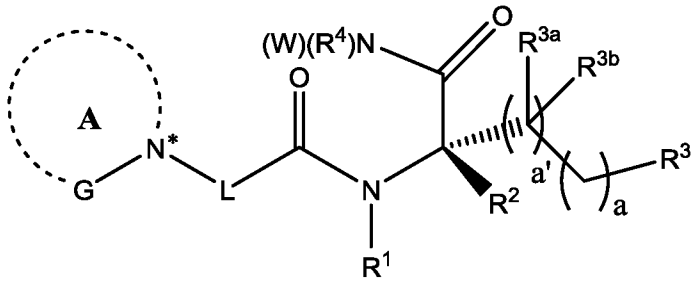
3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, у якій -N(R^4)W має формулу (XIV-B): GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R^5 (SEQ ID NO: 4).

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, у якій сполука має формулу (IA):



(IA).

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, у якій сполука має формулу (IIA):



, (IIA)

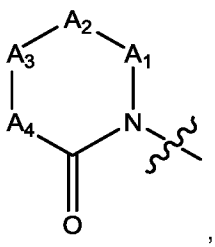
та у якій
R^1, R^2, R^{3a} та R^{3b} являють собою H,
кожен з a" та a дорівнює 1, та
R^3 являє собою -C(O)OH.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, у якій G являє собою C(O).

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, у якій G являє собою S(O) або SO_2.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-7, у якій кільце A являє собою насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 кільцевих атомів.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-6, у якій кільце A має наступну формулу (III):

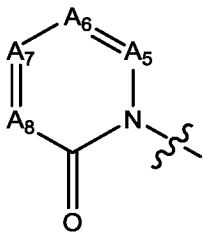


, (III)

у якій:
A_1 являє собою зв'язок, A^{1A}-A^{1B}, C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$;

кожен з A^{1A} та A^{1B} незалежно являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$;
A_2 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$;
A_3 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$, O, SO_2 або $N(R^a)$;
A_4 являє собою C(O), CH_2, CHR^b або $C(R^b)_2$, O або $N(R^a)$; за умови, що A_3 та A_4 обидва не можуть являти собою O або $N(R^a)$, або їх комбінації.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-6, у якій кільце A має формулу (IV):



, (IV)

у якій:
кожен з A_6 та A_7 незалежно вибирають з CH та CR^b; та
кожен з A_5 та A_8 незалежно являє собою N, CH або CR^b.

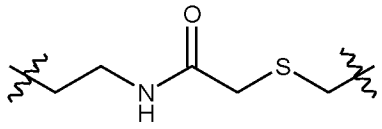
11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-7, у якій кільце A являє собою насичене або ненасичене біциклічне або трициклічне кільце, яке включає від 6 до 14 кільцевих атомів.

12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-11, у якій L має формулу $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$.

13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-12, у якій:
m дорівнює від 2 до 6;
n+p>2; та
X^2 являє собою: -O-, -S-, $-S(O)_t-$ або CH_2.

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-12, у якій:
m дорівнює 1;
n+p≤2; та
X^2 являє собою: -O-, -S-, $-S(O)_t-$ або $C(Q^1)(Q^2)$.

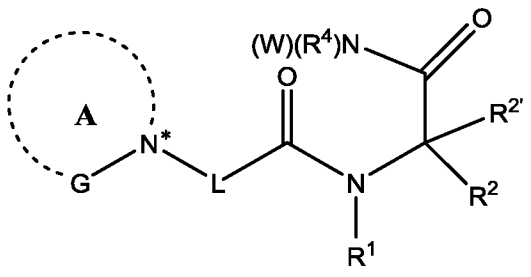
15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-11, у якій L має наступну структуру:



.

16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-11, у якій L має формулу $-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$.

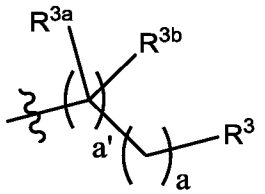
17. Сполука, що має формулу (IAA), або її фармацевтично прийнятна сіль:



, (IAA)

у якій:
кільце A являє собою
насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке включає від 3 до 8 кільцевих атомів, включно з G та міченим атомом азоту N*; де:
- G являє собою C(O); та

- пунктирна кругла лінія, що з'єднує G та N*, являє собою двовалентну групу, яка включає від 1 до 6 кільцевих атомів; де:
(a) від 0 до 2 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві гетероатоми, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з N та O; та
(b) від 1 до 6 кільцевих атомів двовалентної групи являють собою кільцеві атоми вуглецю, кожен з яких незалежно вибирають з групи, що складається з C, CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b;
де:
кожен з 1-6 кільцевих атомів вуглецю двовалентної групи незалежно вибирають з групи, що складається з CH, CH_2, CR^b, $C(R^b)_2$ та CHR^b; та
L являє собою:
(i) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$, у якій m дорівнює від 1 до 6; n дорівнює від 0 до 2; та p дорівнює від 0 до 8; або
(ii) $-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_p-$, у якій m дорівнює від 1 до 6; та p дорівнює від 0 до 8;
X^1 являє собою -N(R')C(O)- або -C(O)N(R')-; де у кожному випадку R' являє собою H;
X^2 являє собою -S-;
кожен з R^1, R^2 та R^4 являє собою H;
$R^{2'}$ являє собою

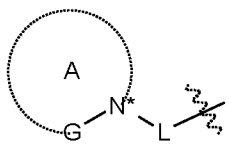


,

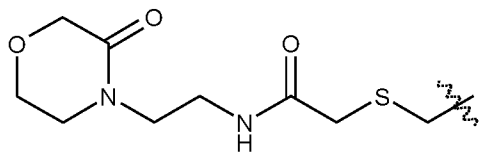
де:

R^3 являє собою -C(O)OH;
a дорівнює 0-5;
a' дорівнює 0 або 1; та
кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою H;
у кожному випадку R^b незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: C_{1-6}алкіл, C_{1-4}галогеналкіл, -OH, оксо, -F, $-N(R^a)(R'')$, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}галогеналкокси, $-C(=O)(C_{1-4}$алкіл), $-C(=O)O(C_{1-6}$алкіл), -C(=O)OH, $-C(=O)N(R''')(R'''')$, $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$алкіл) та ціано;
у кожному випадку R^a незалежно вибирають з групи, що складається з таких як: H, C_{1-4}алкіл, C_{3-6}циклоалкіл, $-C(=O)(C_{1-6}$алкіл), $-C(=O)O(C_{1-6}$алкіл) та $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$алкіл);
у кожному випадку R'', R''' та R'''' незалежно вибирають з групи, що складається з H та C_{1-6}алкілу; та
$-N(R^4)W$ являє собою пептид, що має формулу:
GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R^5;
де R^5 являє собою C-кінцеву амінокислоту або амід амінокислоти, яка є незаміщеною або є заміщеною за допомогою від 1 до 2 модифікуючих груп, вибраних з ацильної групи та ПЕГ-групи.

18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, у якій

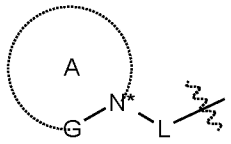


представлено структурою

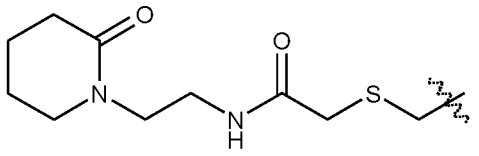


.

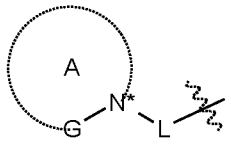
19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, у якій



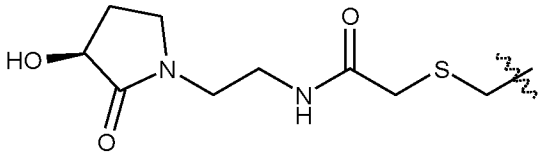
представлено структурою



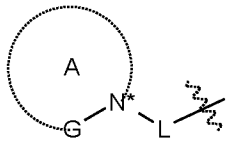
20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, у якій



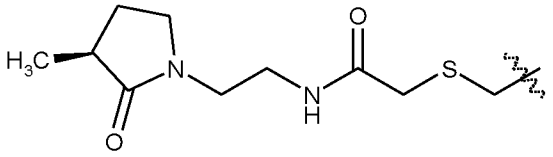
представлено структурою



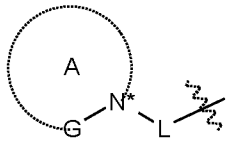
21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, у якій



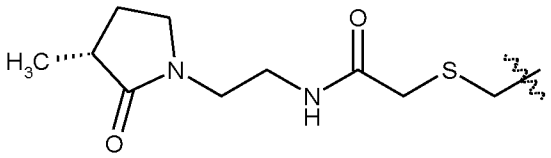
представлено структурою



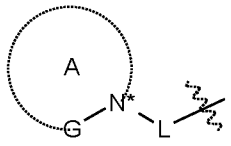
22. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, у якій



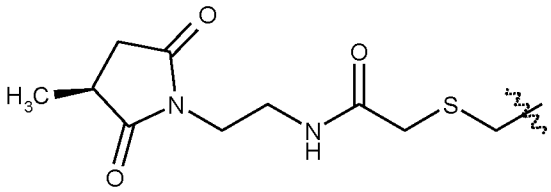
представлено структурою



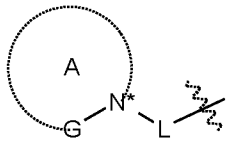
23. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, у якій



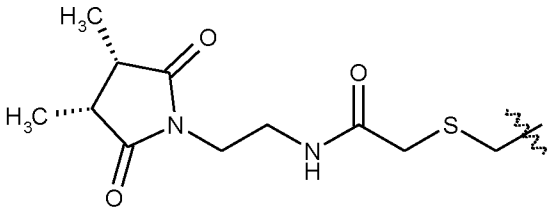
представлено структурою



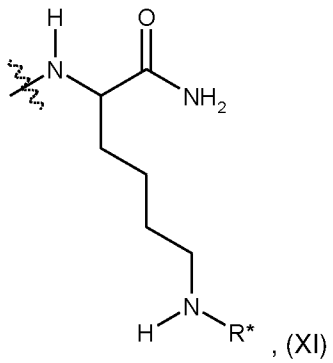
24. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, у якій



представлено структурою



25. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-24, у якій R^5 має формулу (XI):

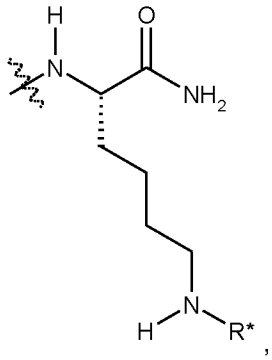


, (XI)

у якій R* являє собою H або модифікуючу групу.

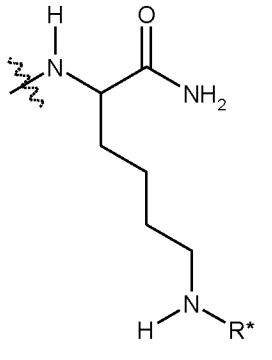
26. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-24, у якій R^5 має

формулу:



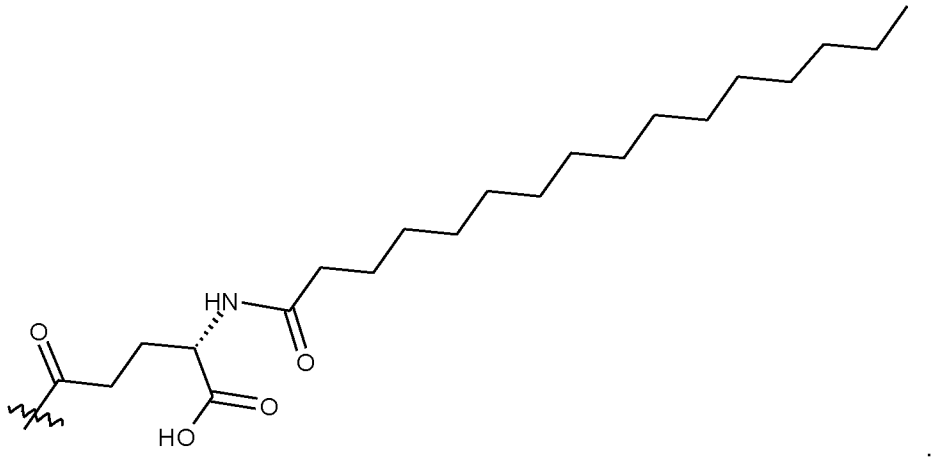
у якій R* являє собою H або модифікуючу групу.

27. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-24, у якій R^5 має формулу (XI-OH):



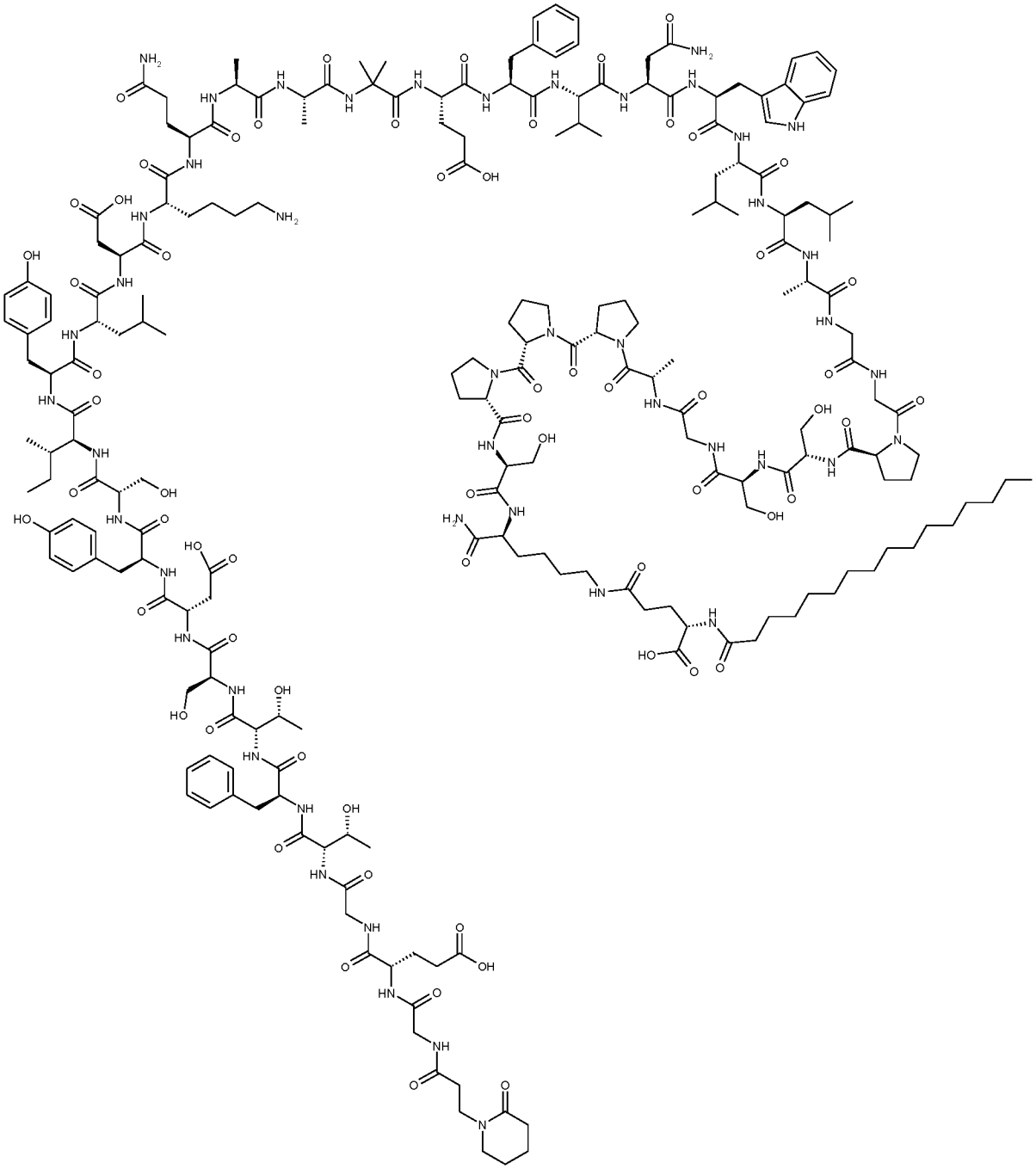
у якій R* являє собою H або модифікуючу групу.

28. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 25-27, у якій R* являє собою:



29. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, у якій сполуку вибирають з групи, що складається з:

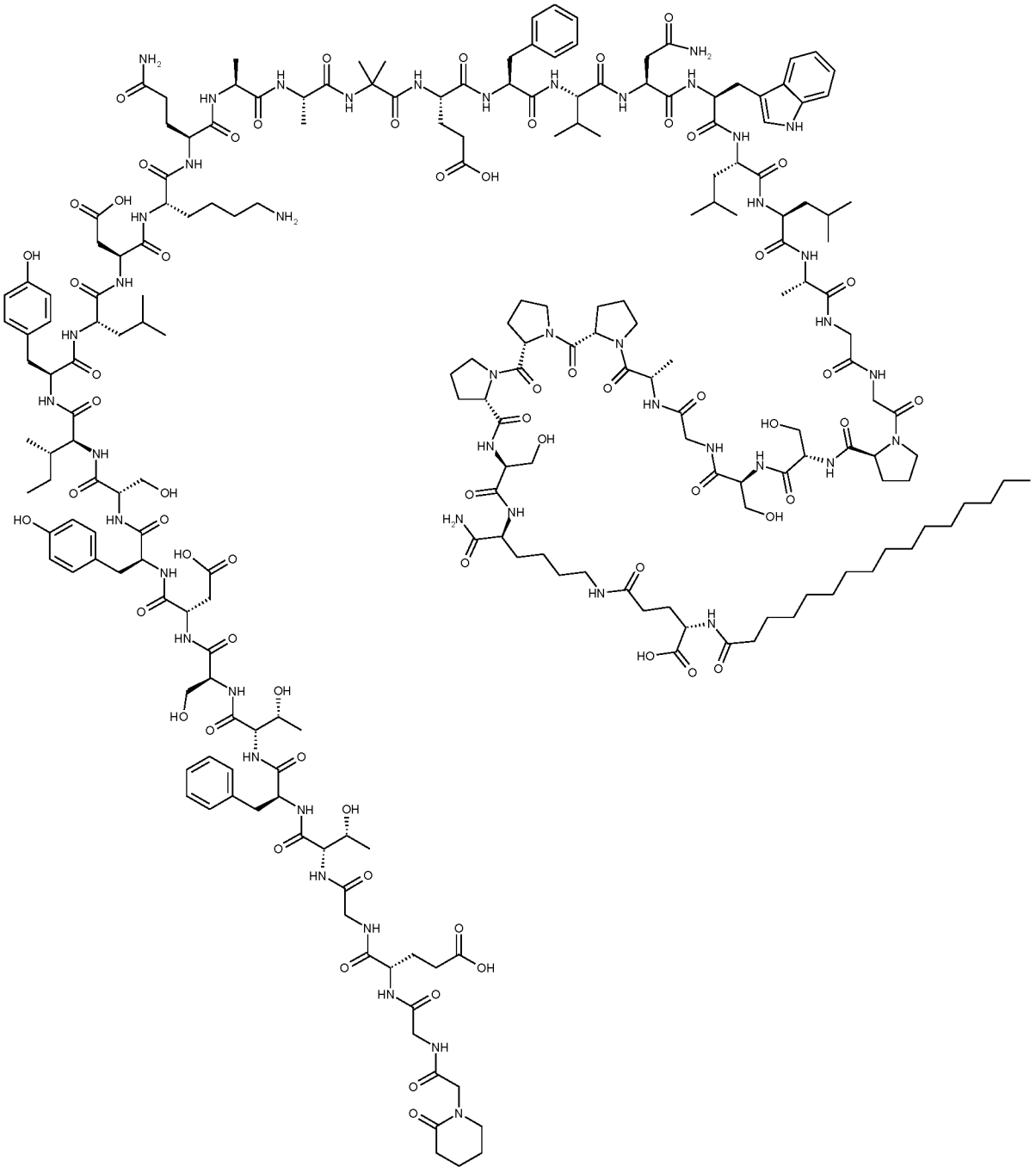
Сполука 1



,

Сполука 2

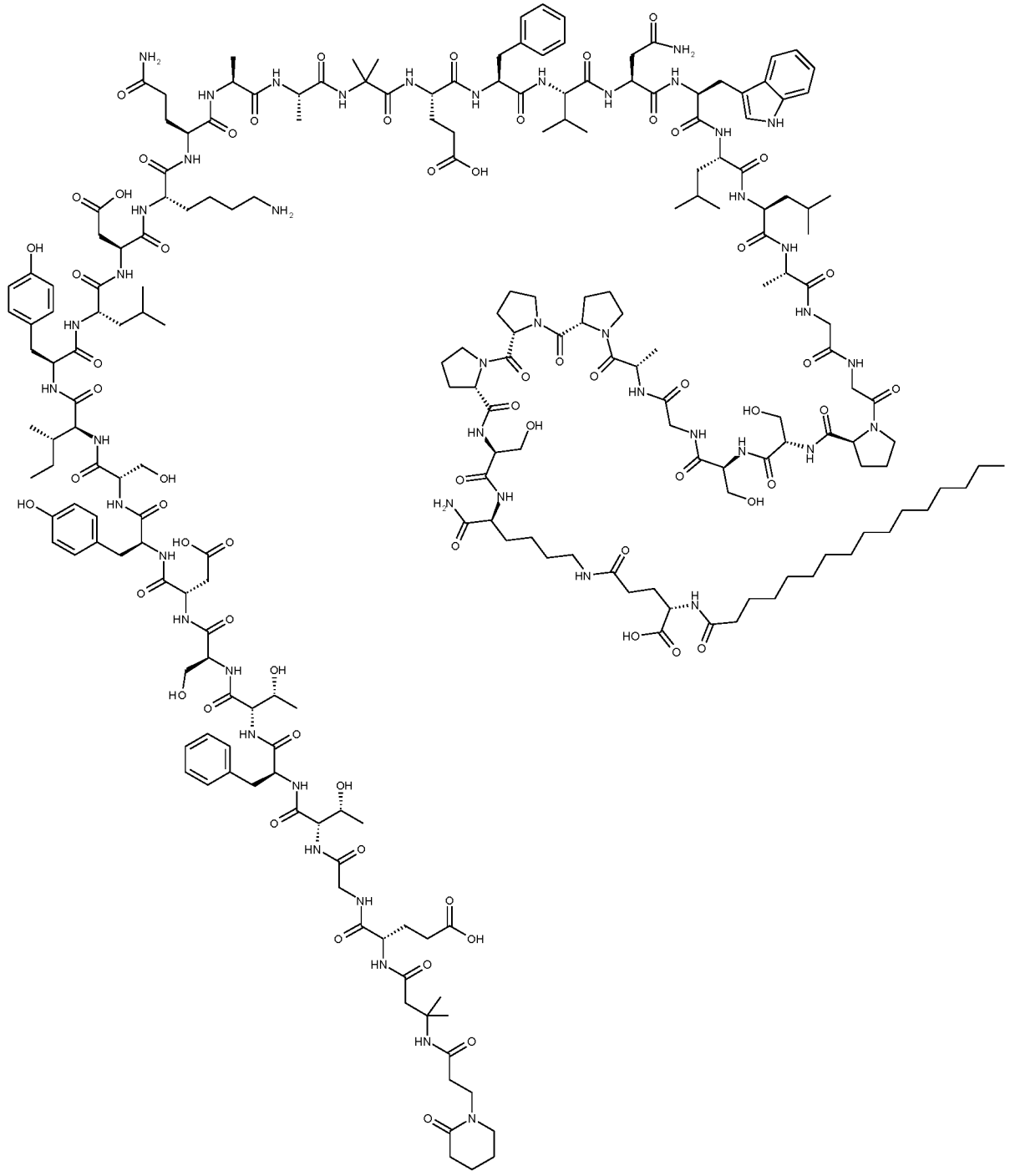
5



,

Сполука 3

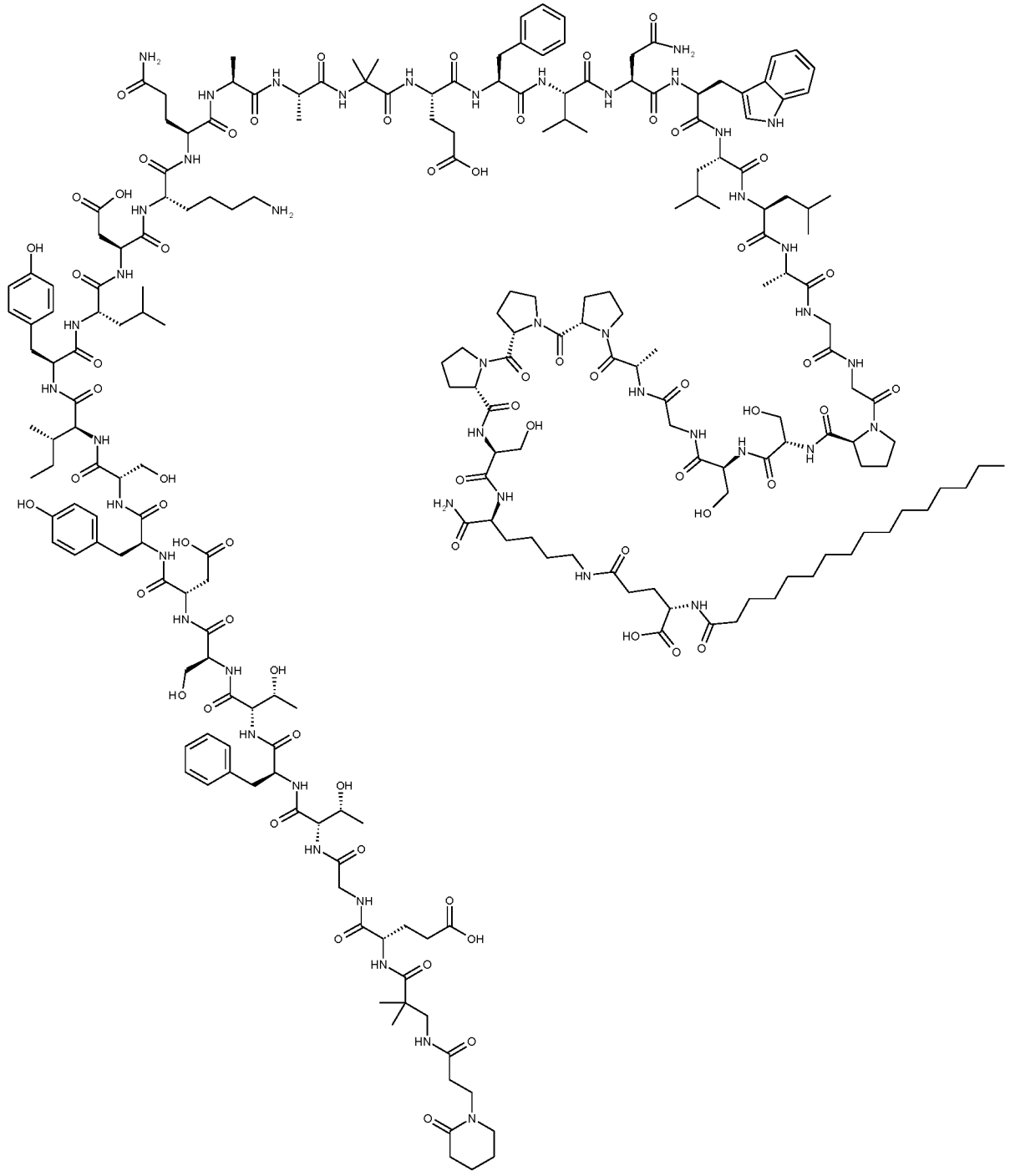
5



,

Сполука 4

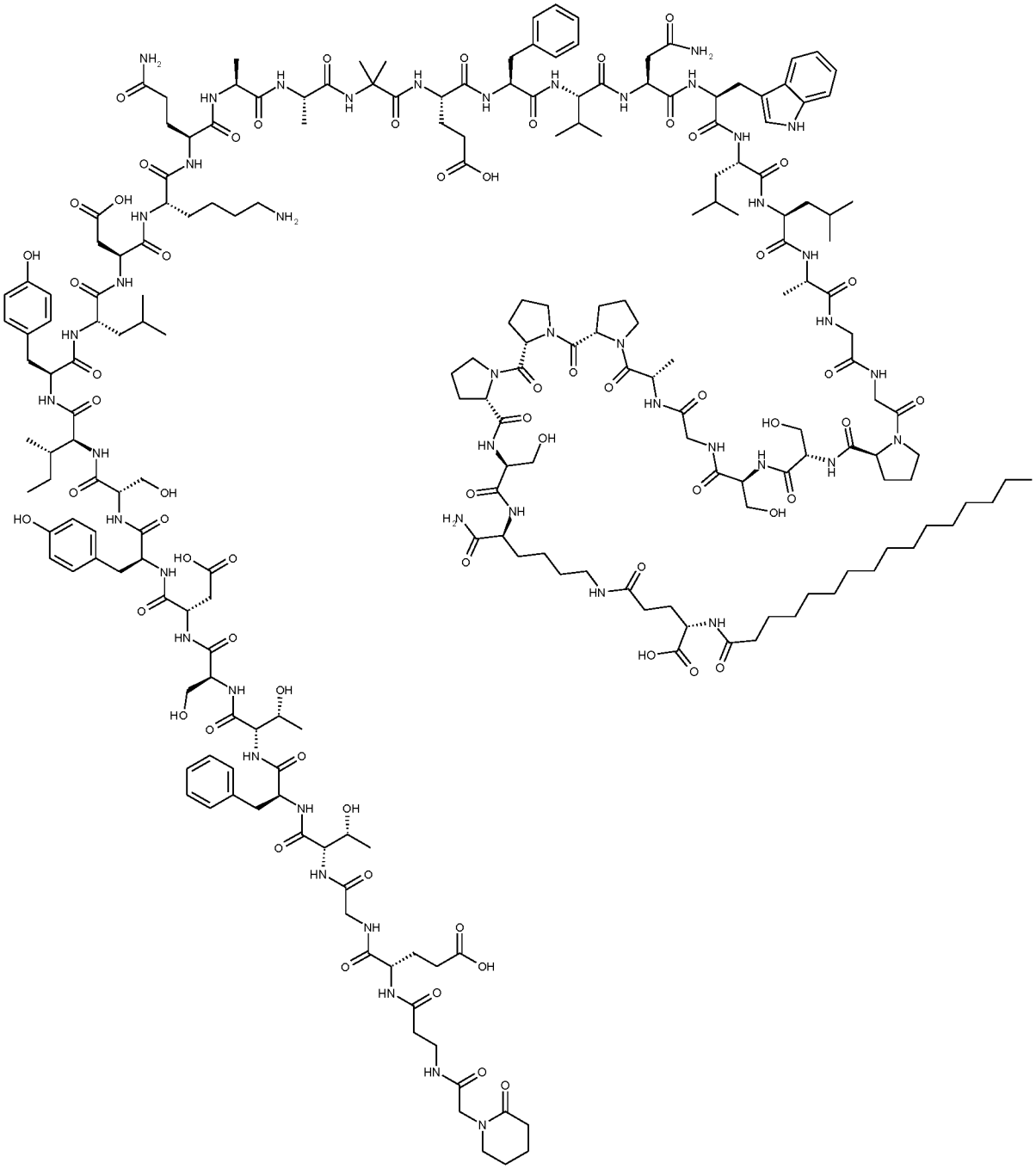
5



,

Сполука 5

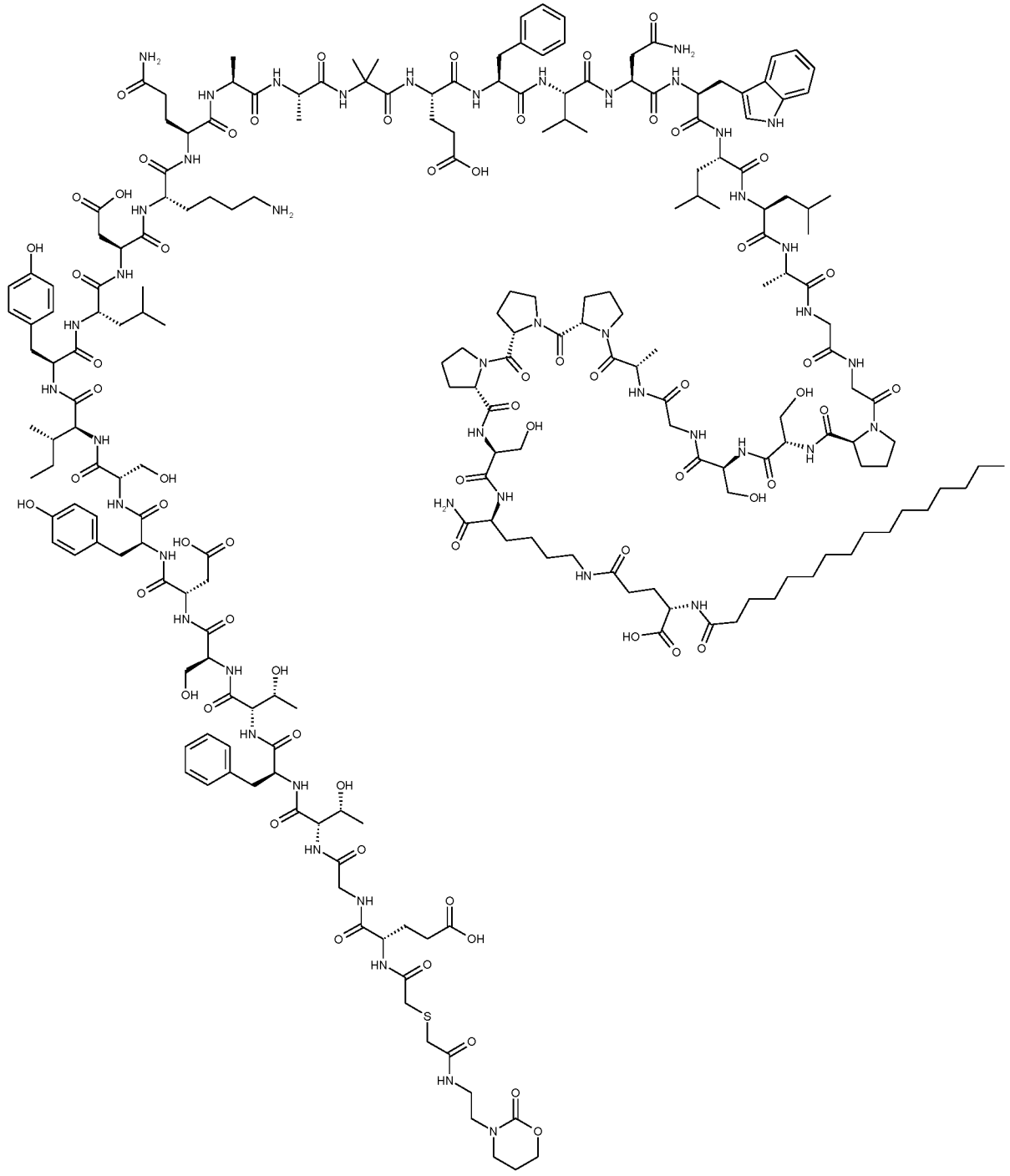
5



,

Сполука 6

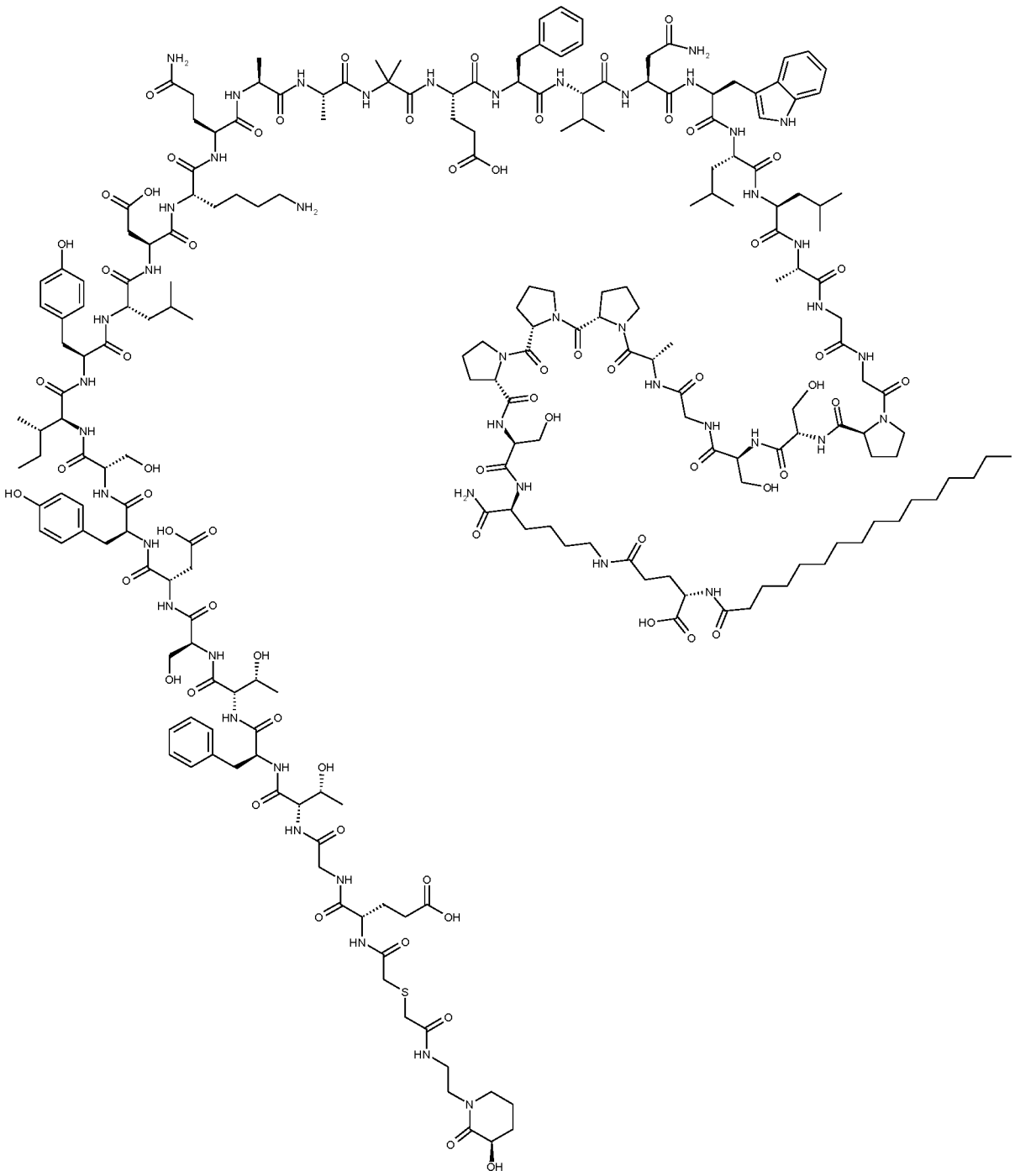
5



,

Сполука 7

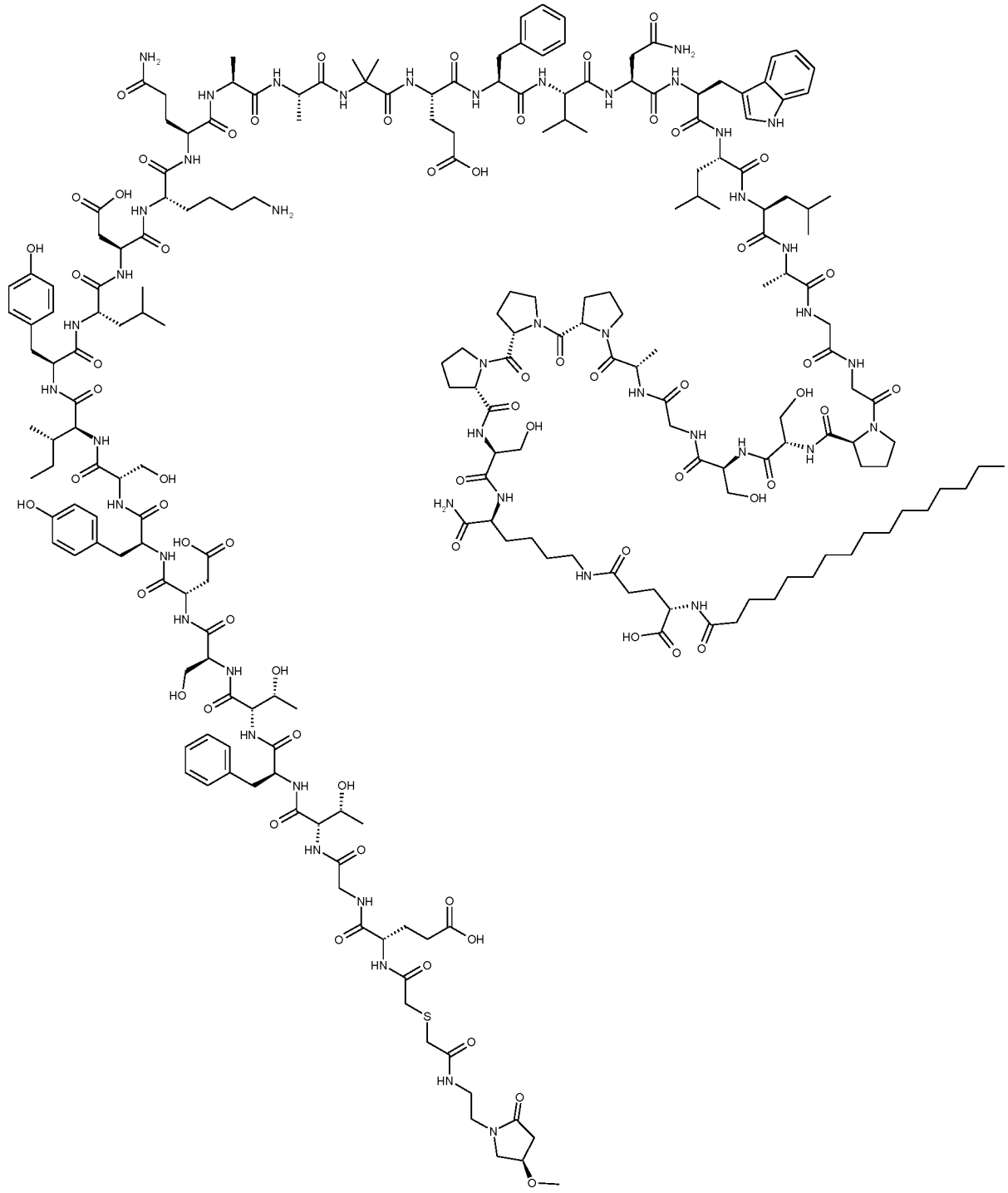
5



,

Сполука 8

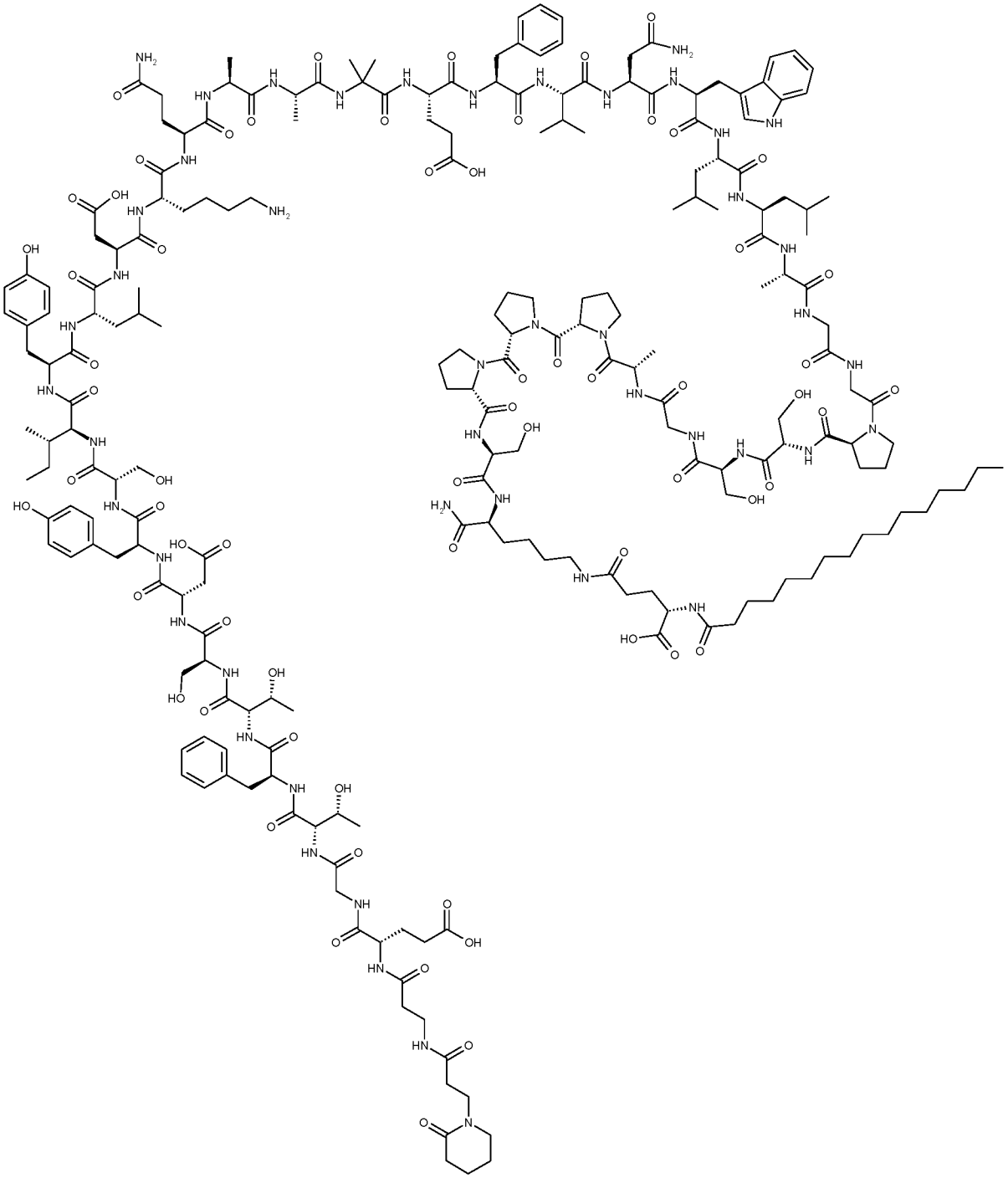
5



,

Сполука 9

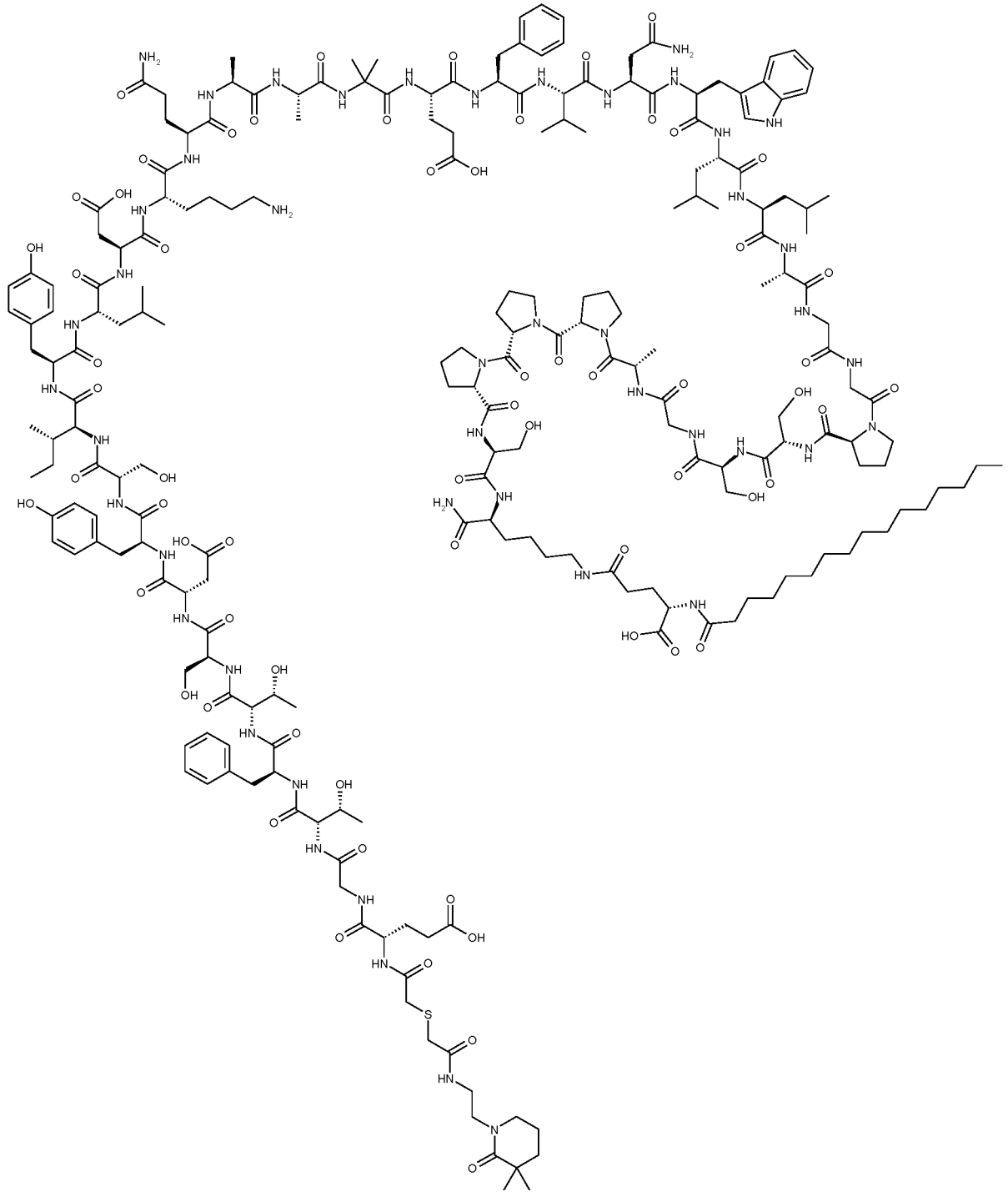
5



,

Сполука 10

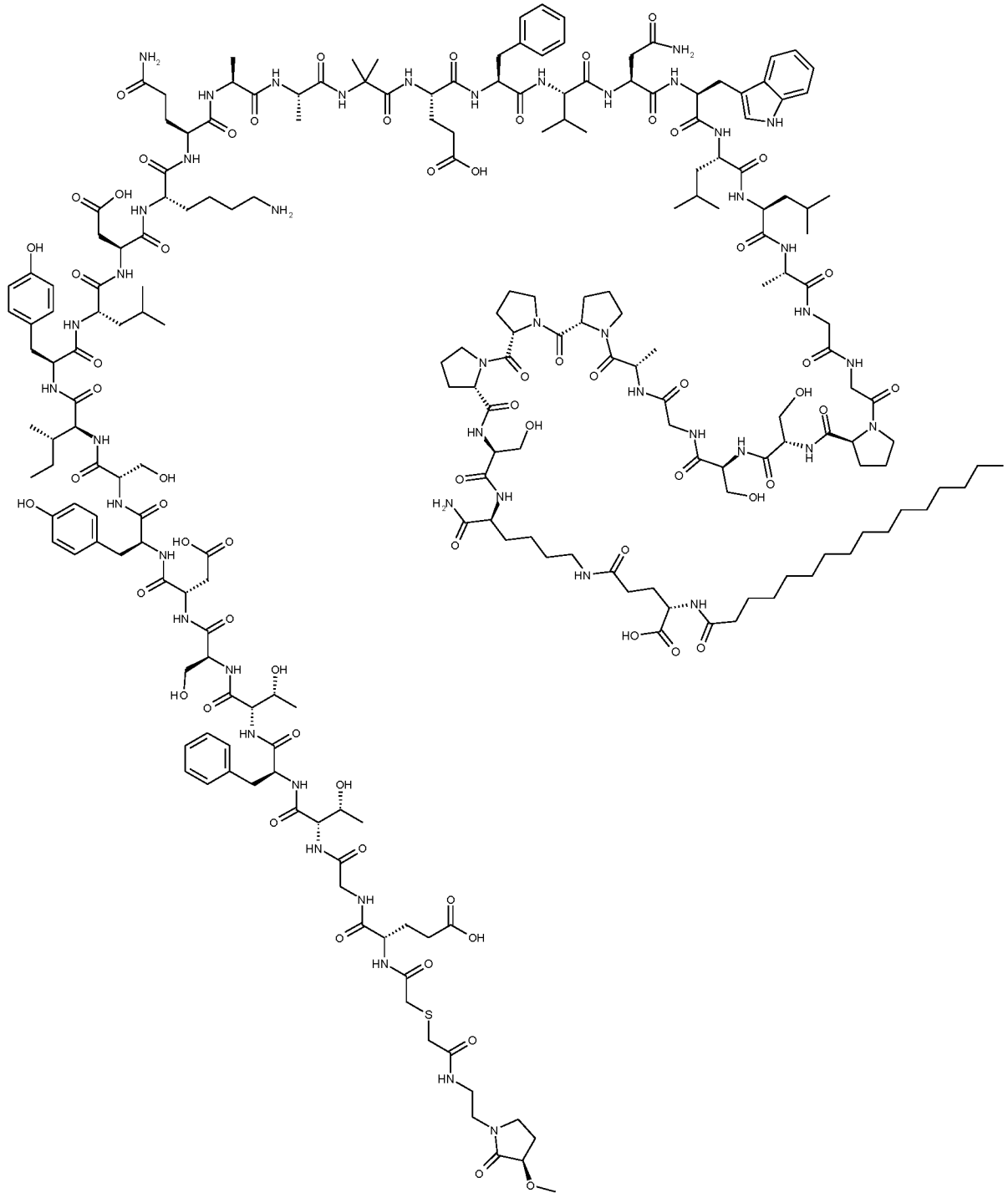
5



,

Сполука 11

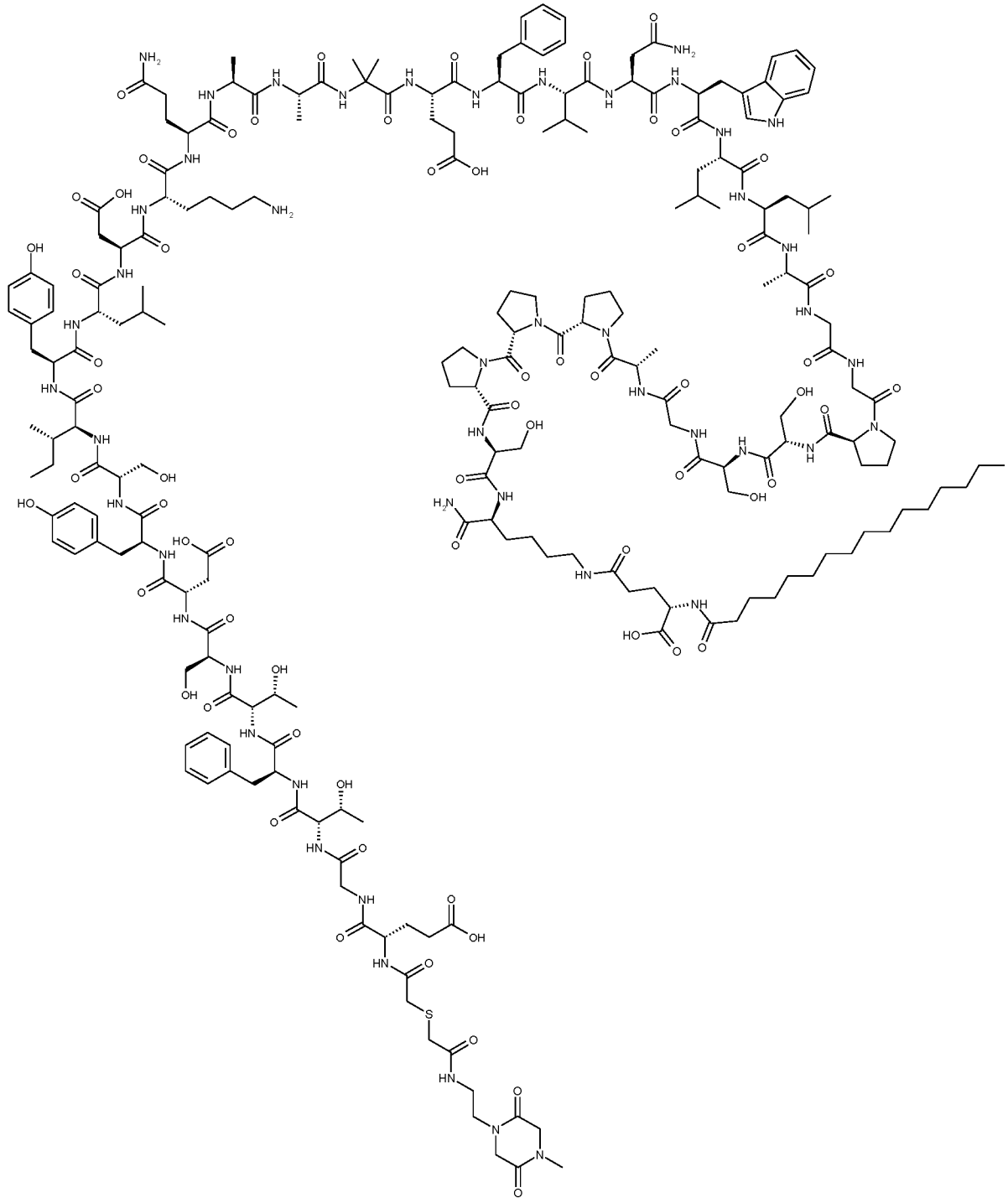
5



,

Сполука 12

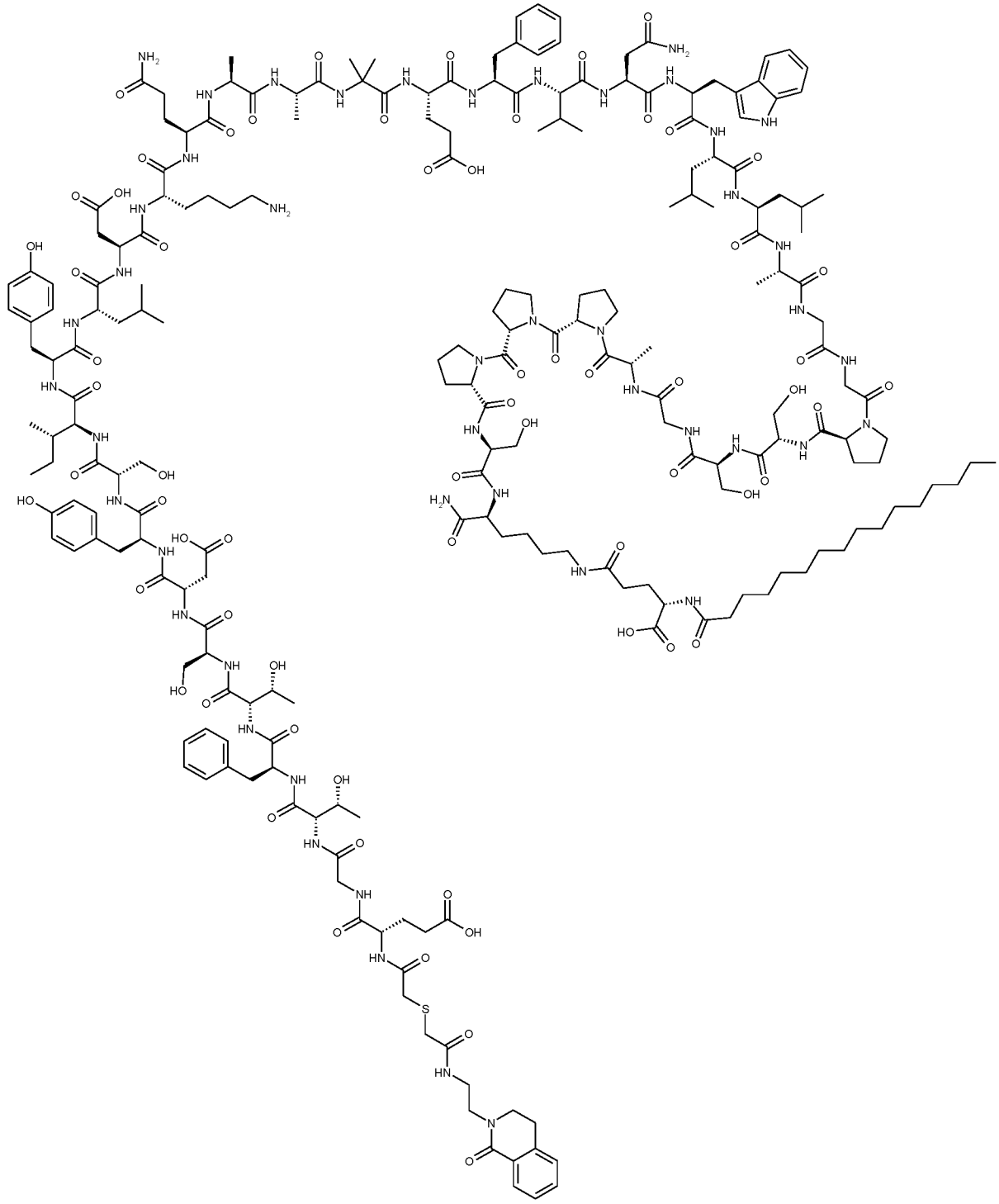
5



,

Сполука 13

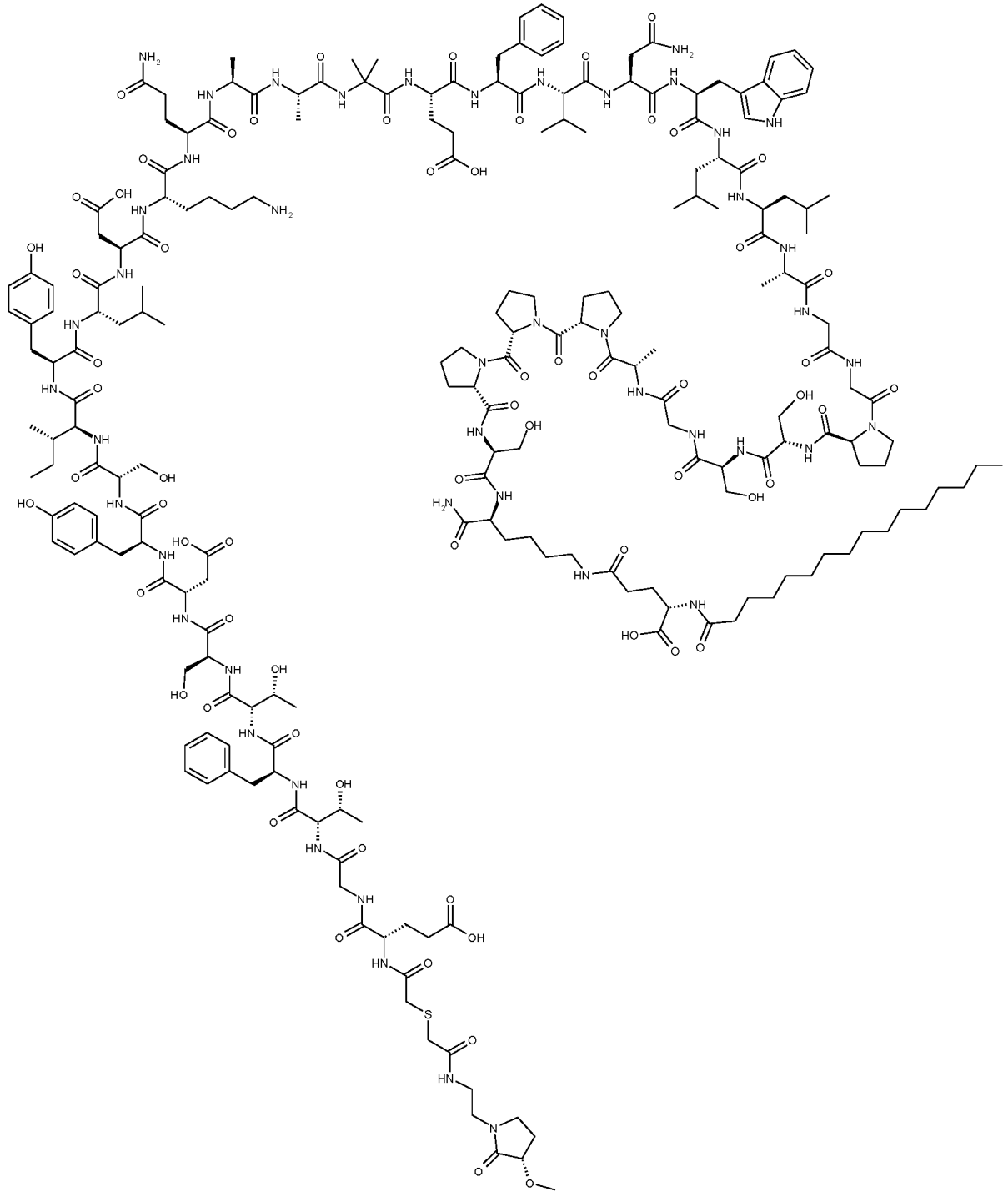
5



,

Сполука 14

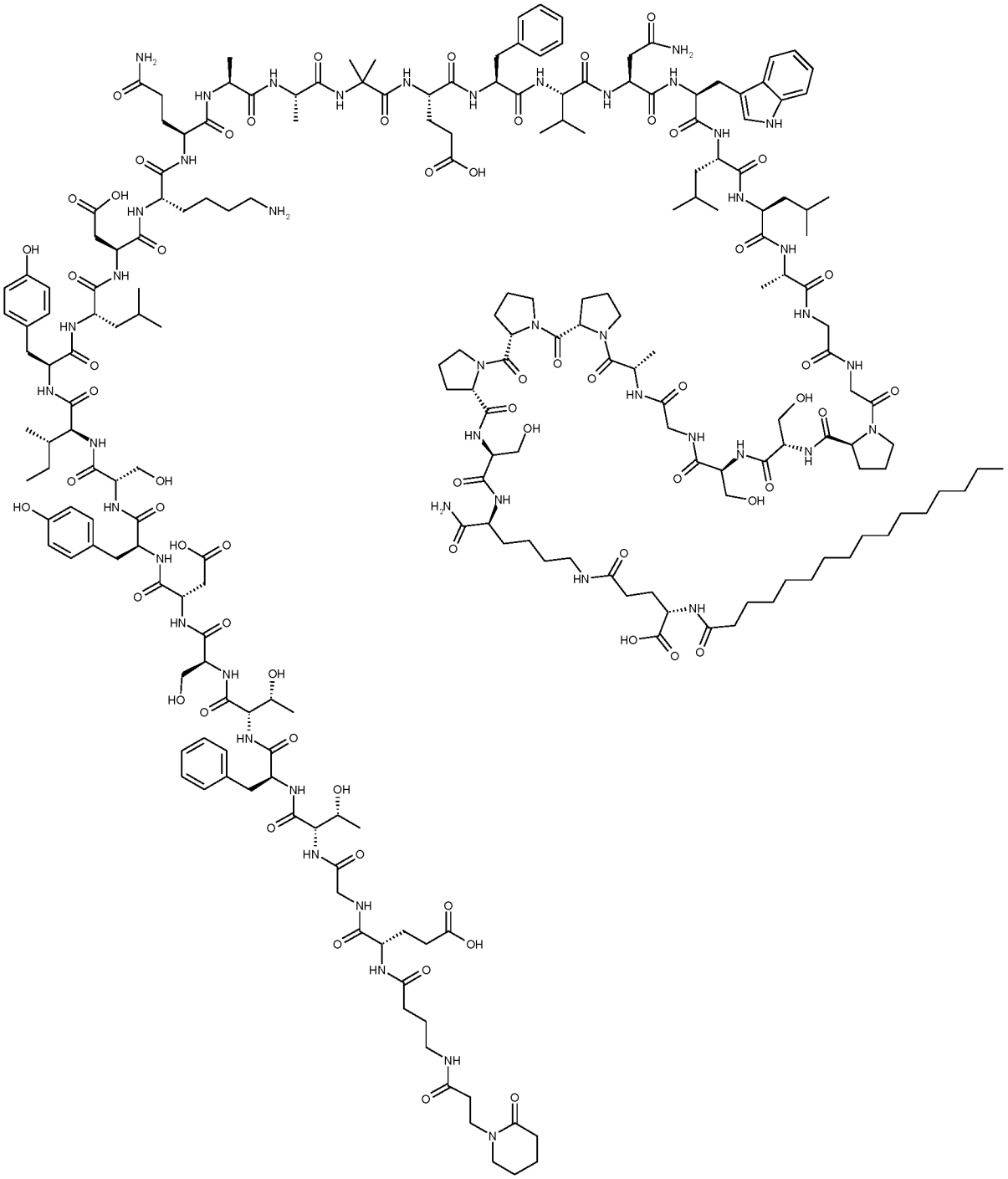
5



,

Сполука 15

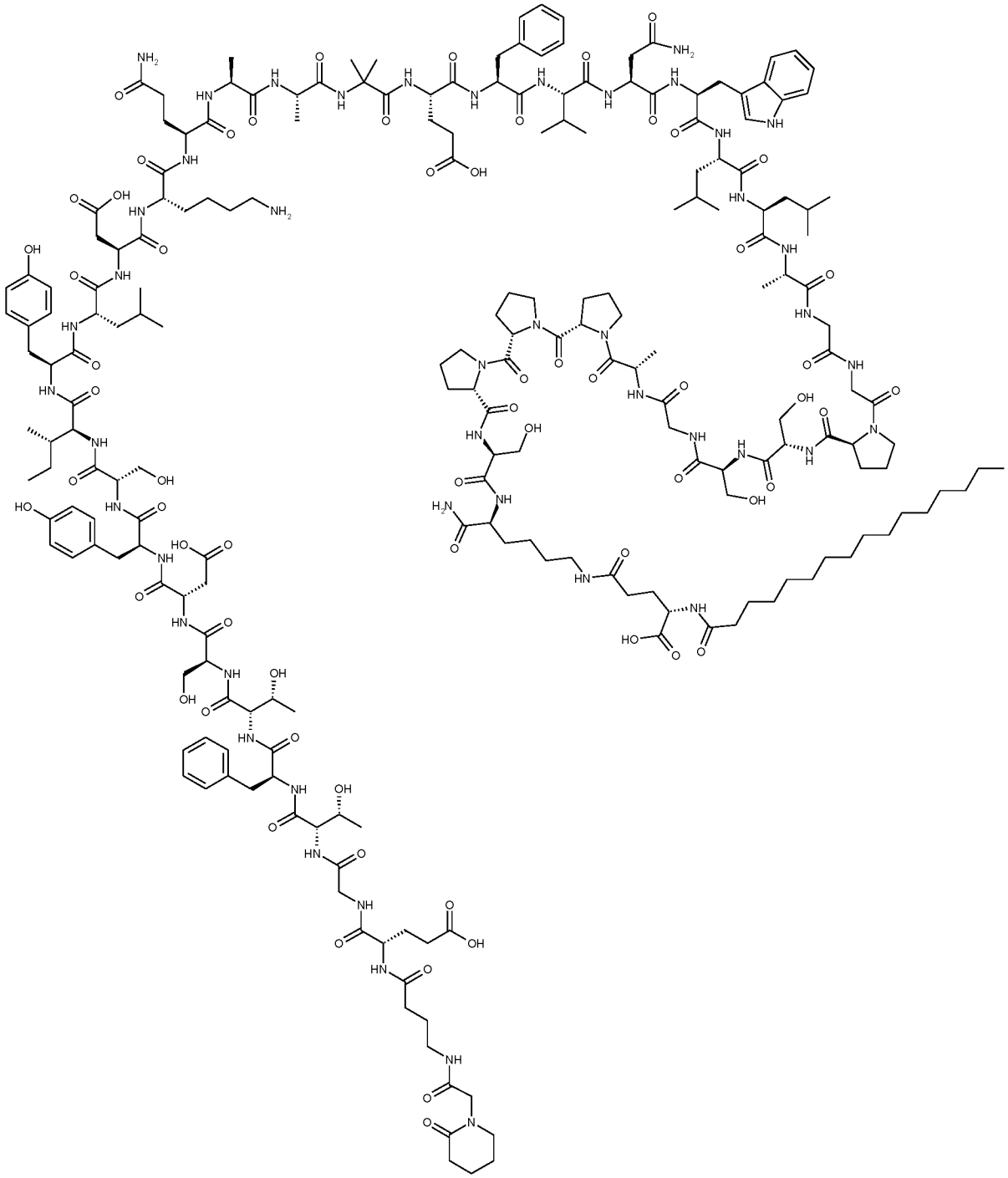
5



,

Сполука 16

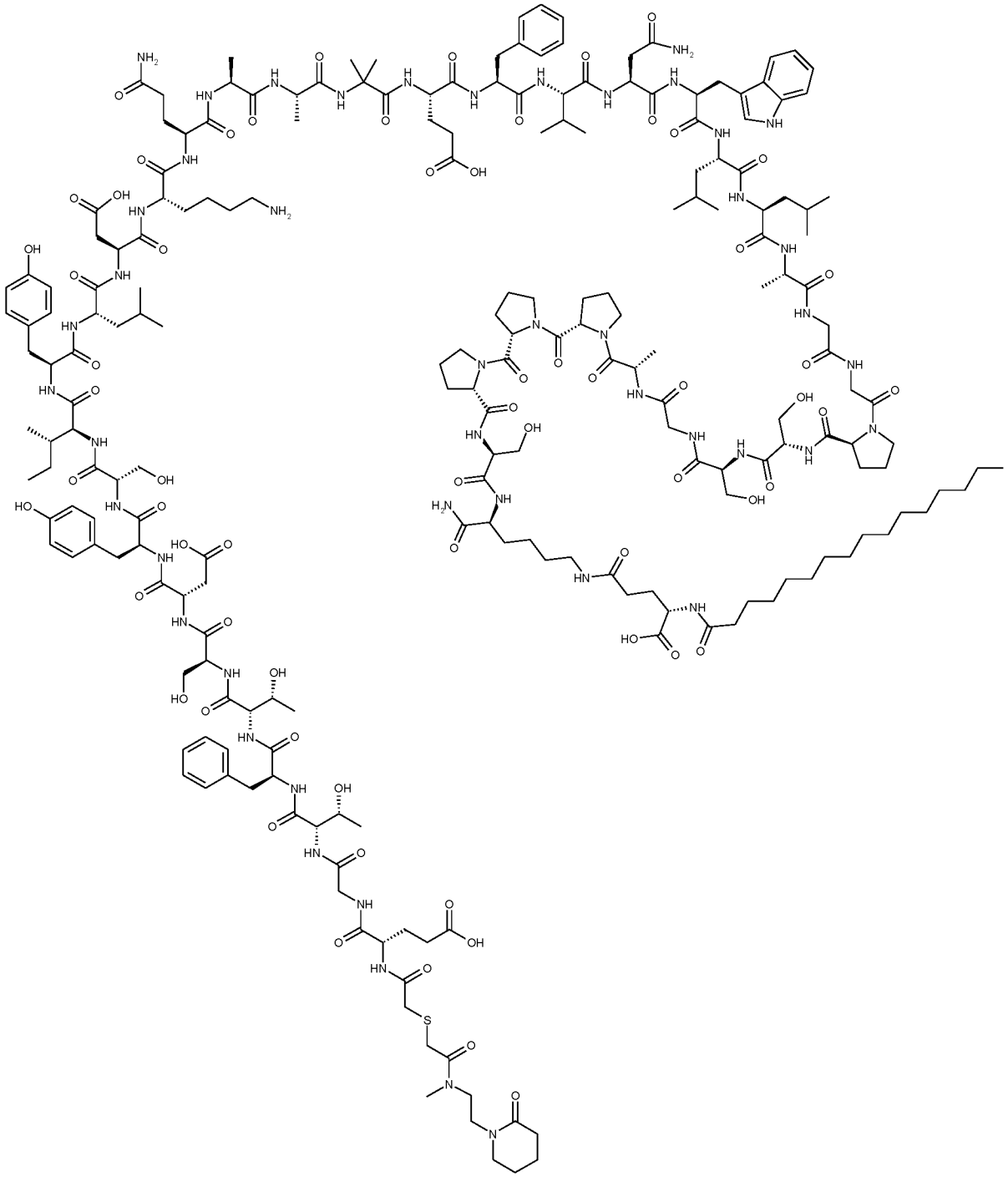
5



,

Сполука 17

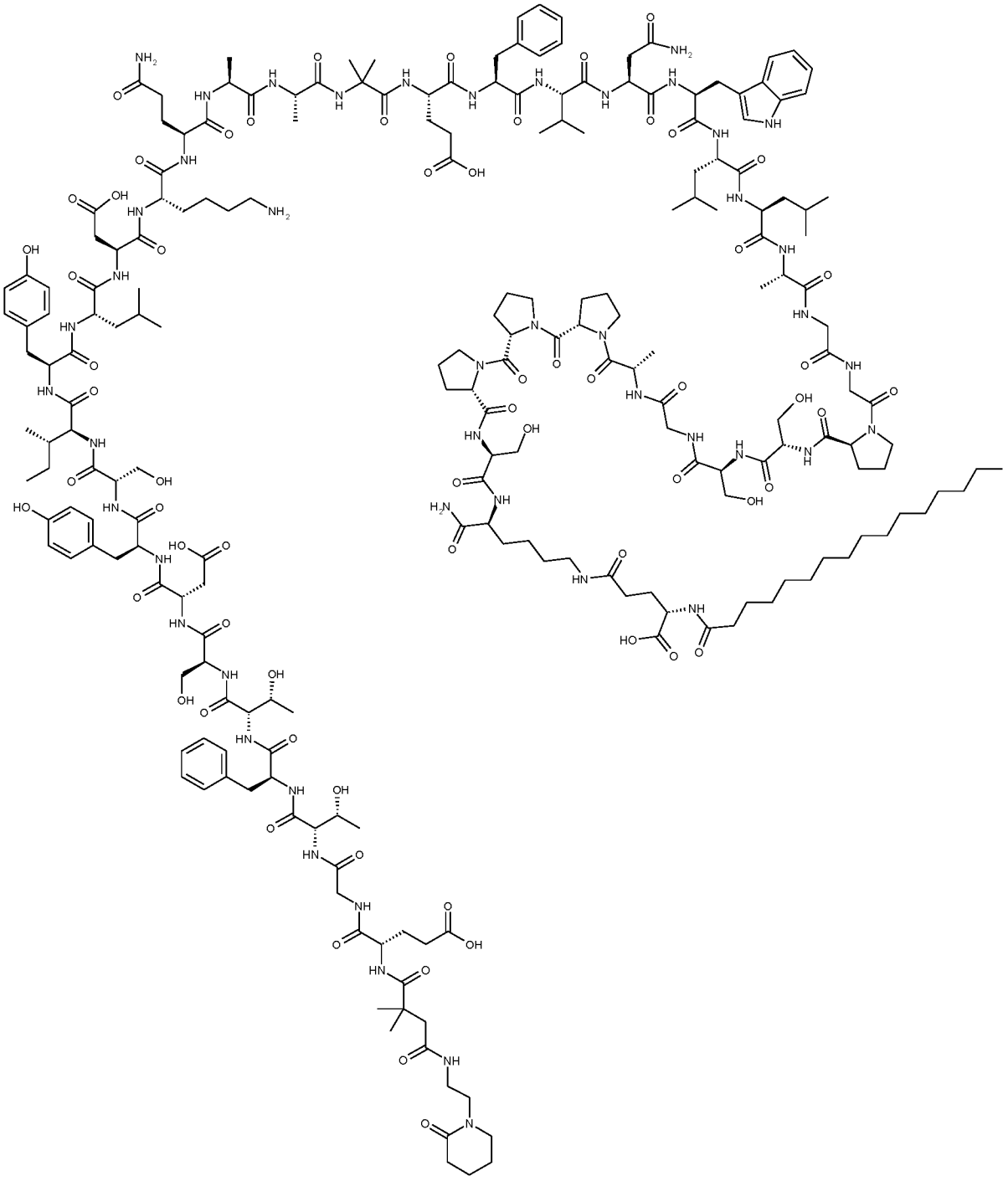
5



,

Сполука 18

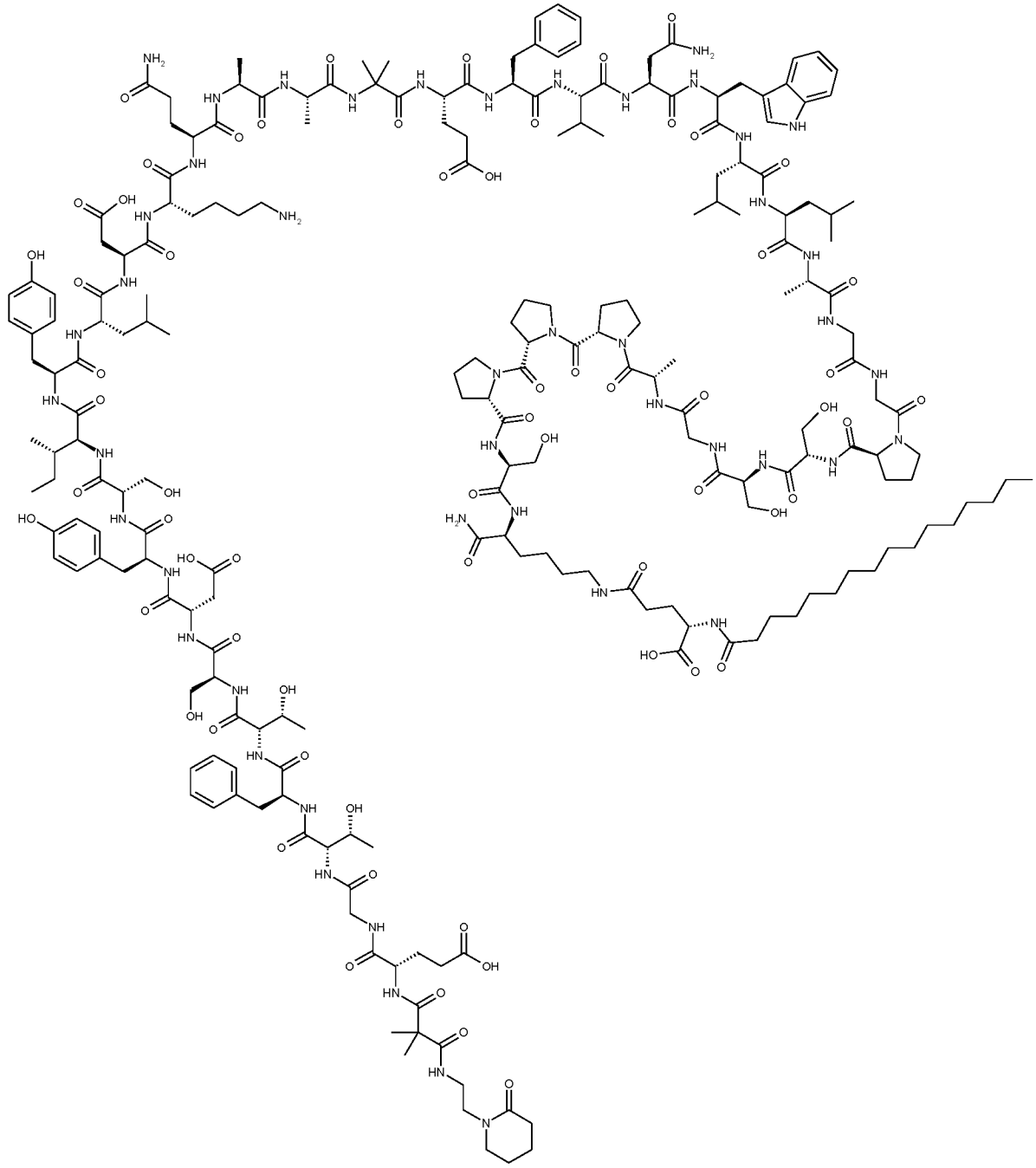
5



,

Сполука 19

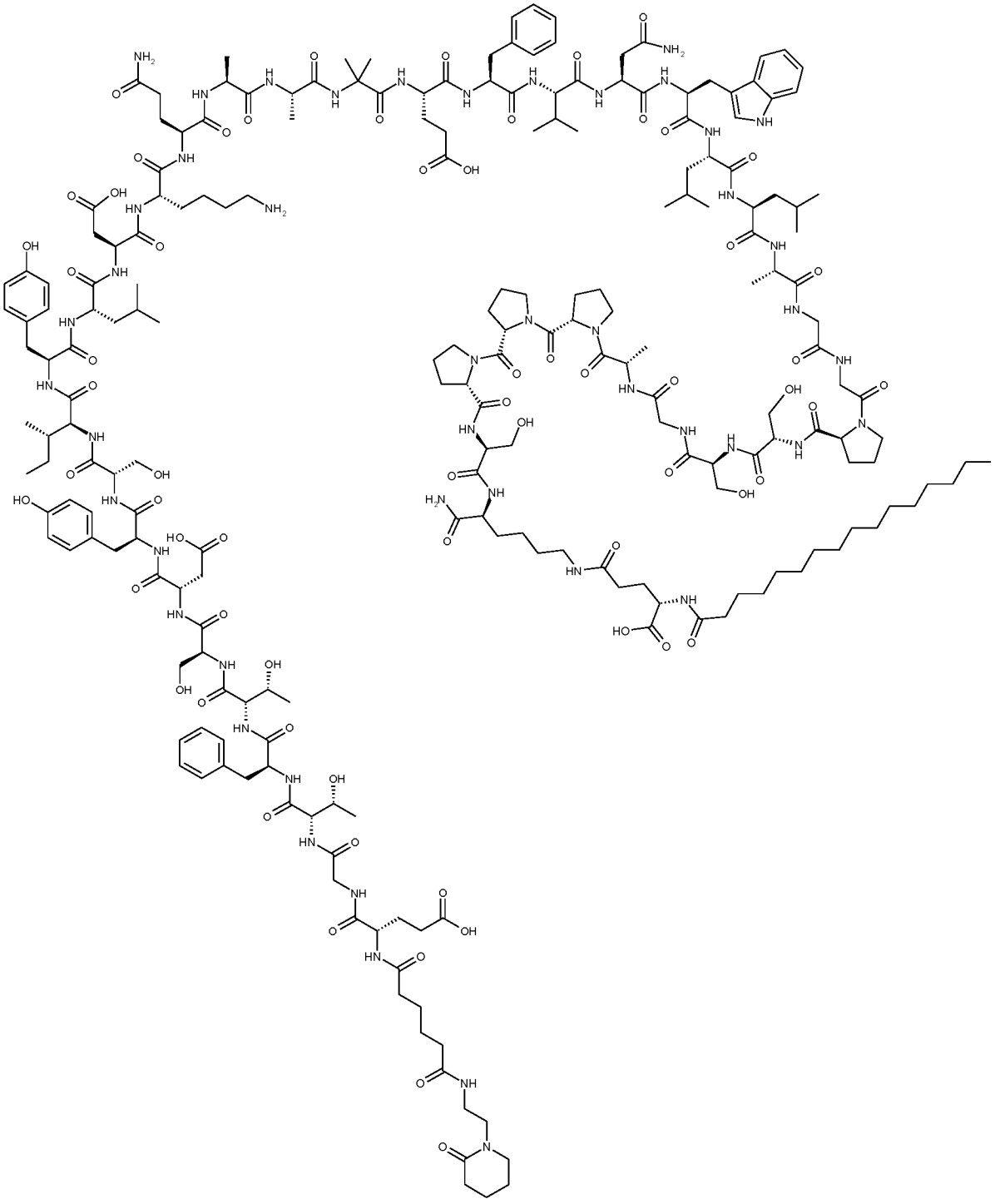
5



,

Сполука 20

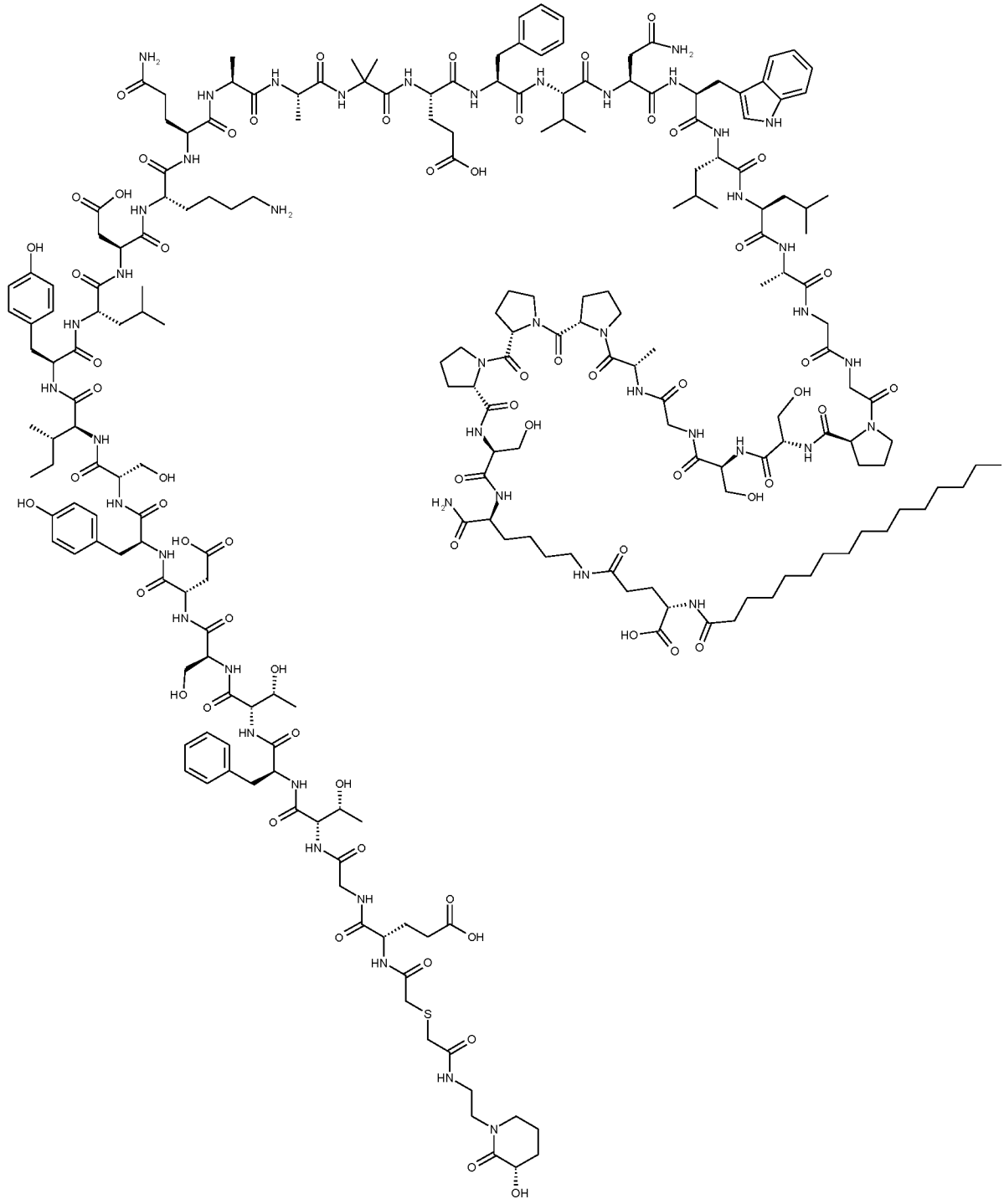
5



,

Сполука 21

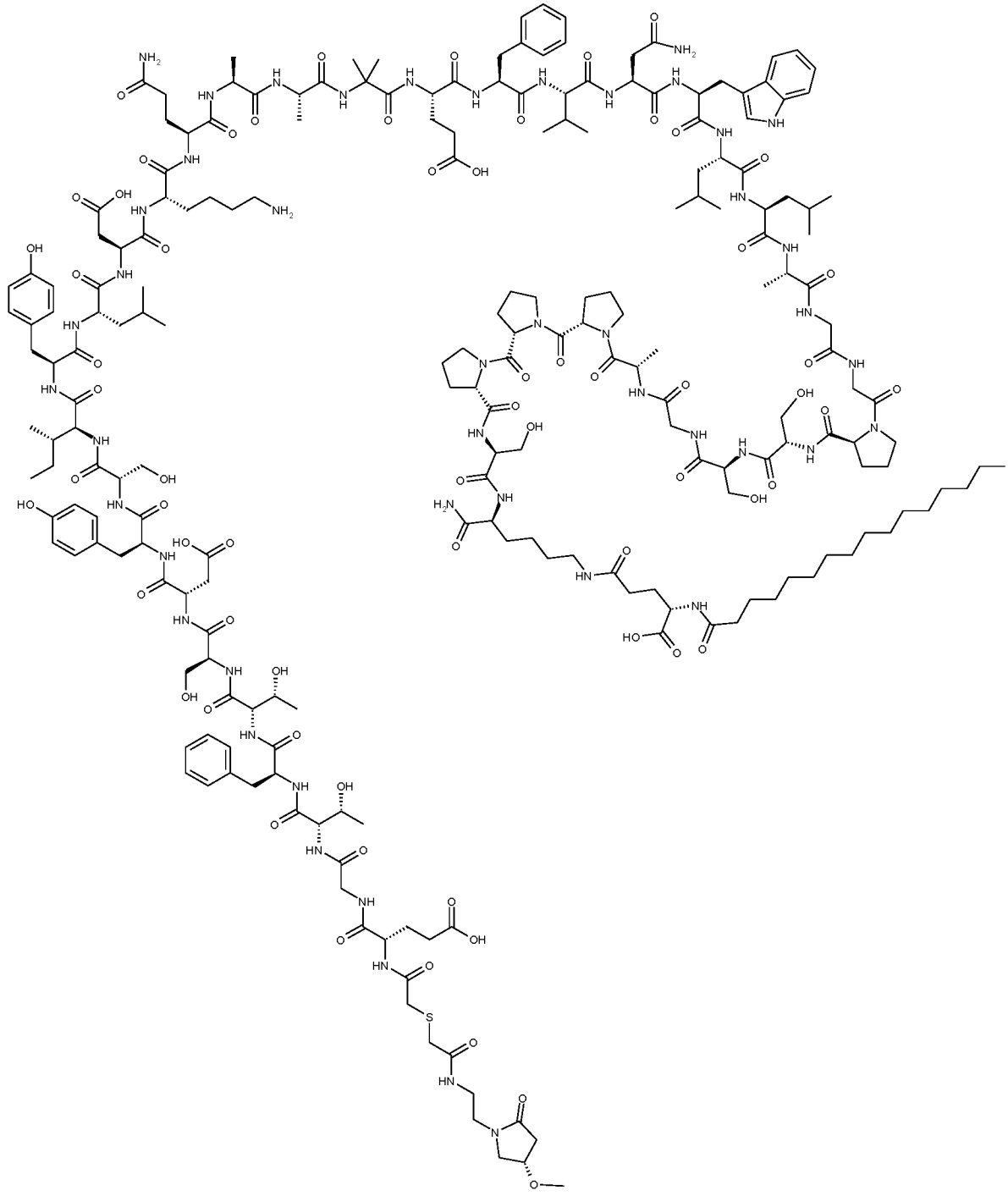
5



,

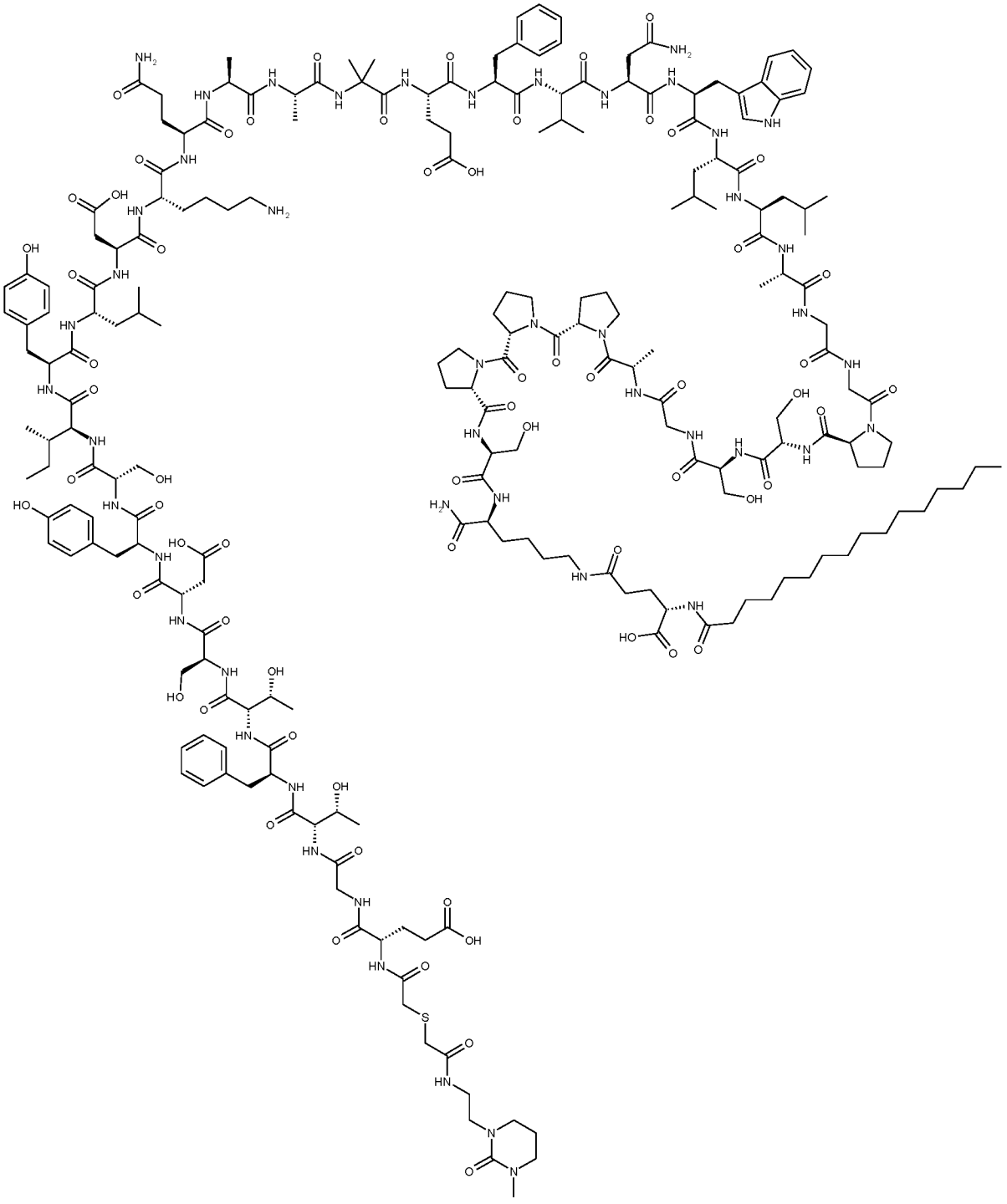
Сполука 22

5



,

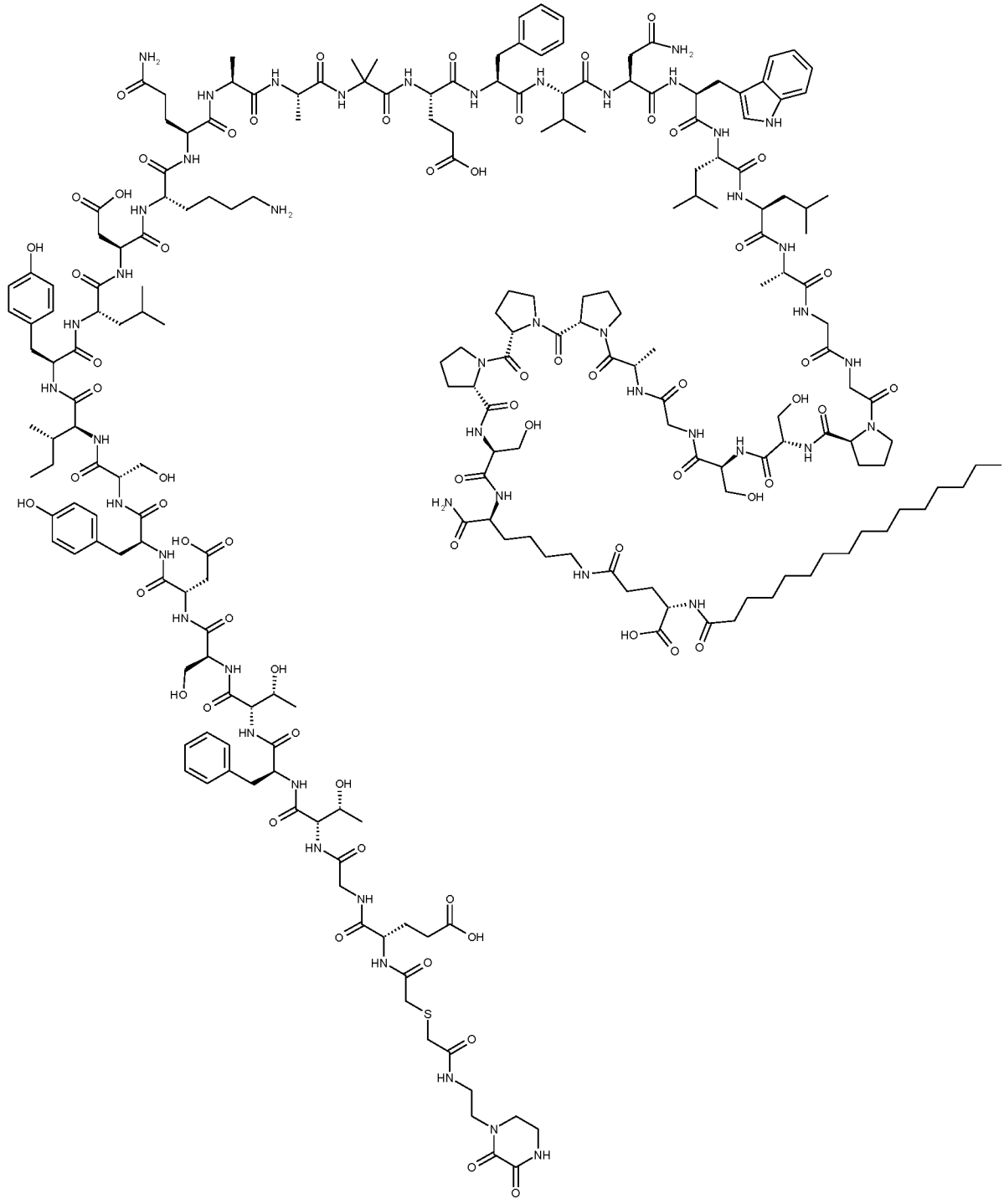
Сполука 23



,

Сполука 24

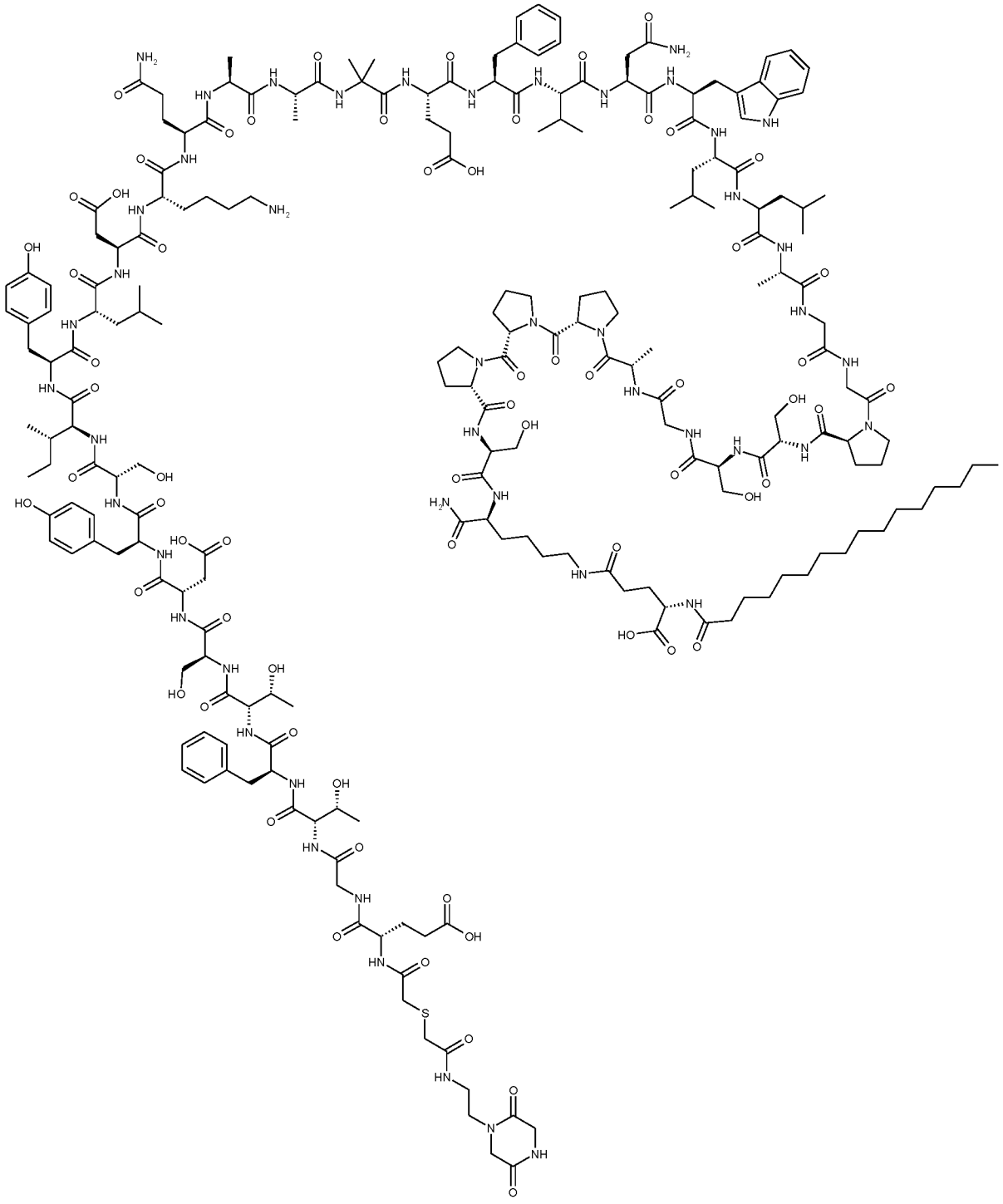
5



,

Сполука 25

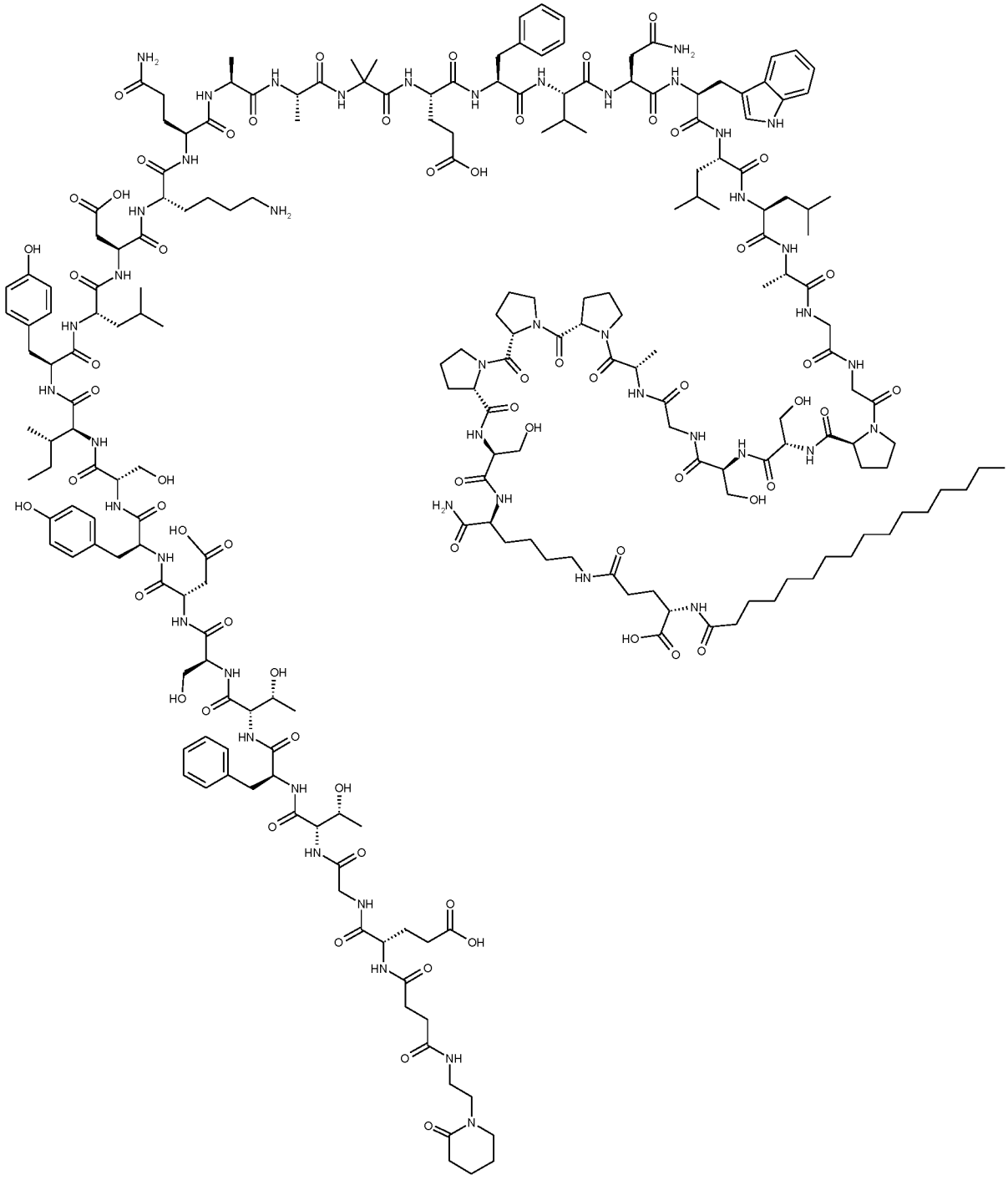
5



,

Сполука 26

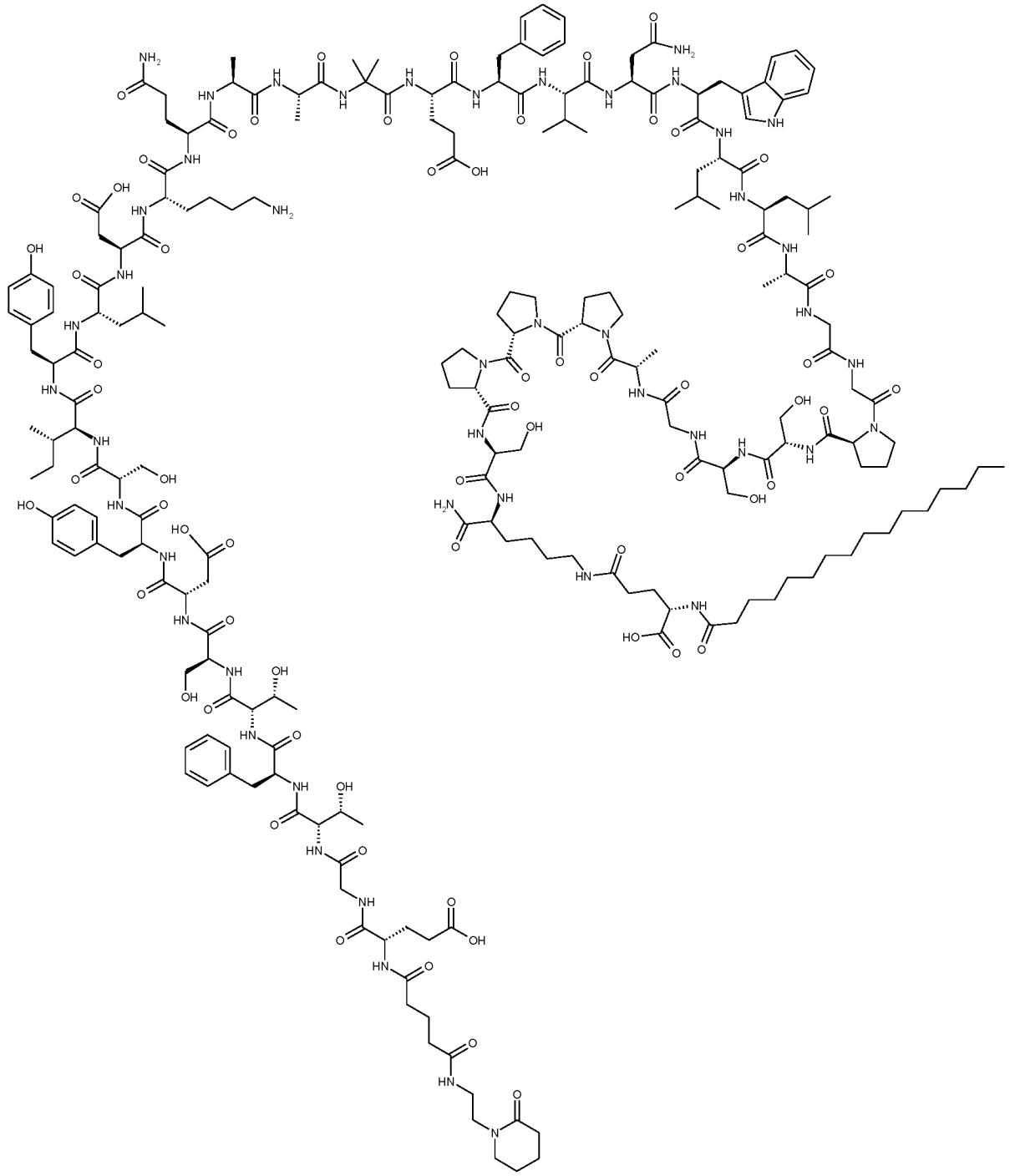
5



,

Сполука 27

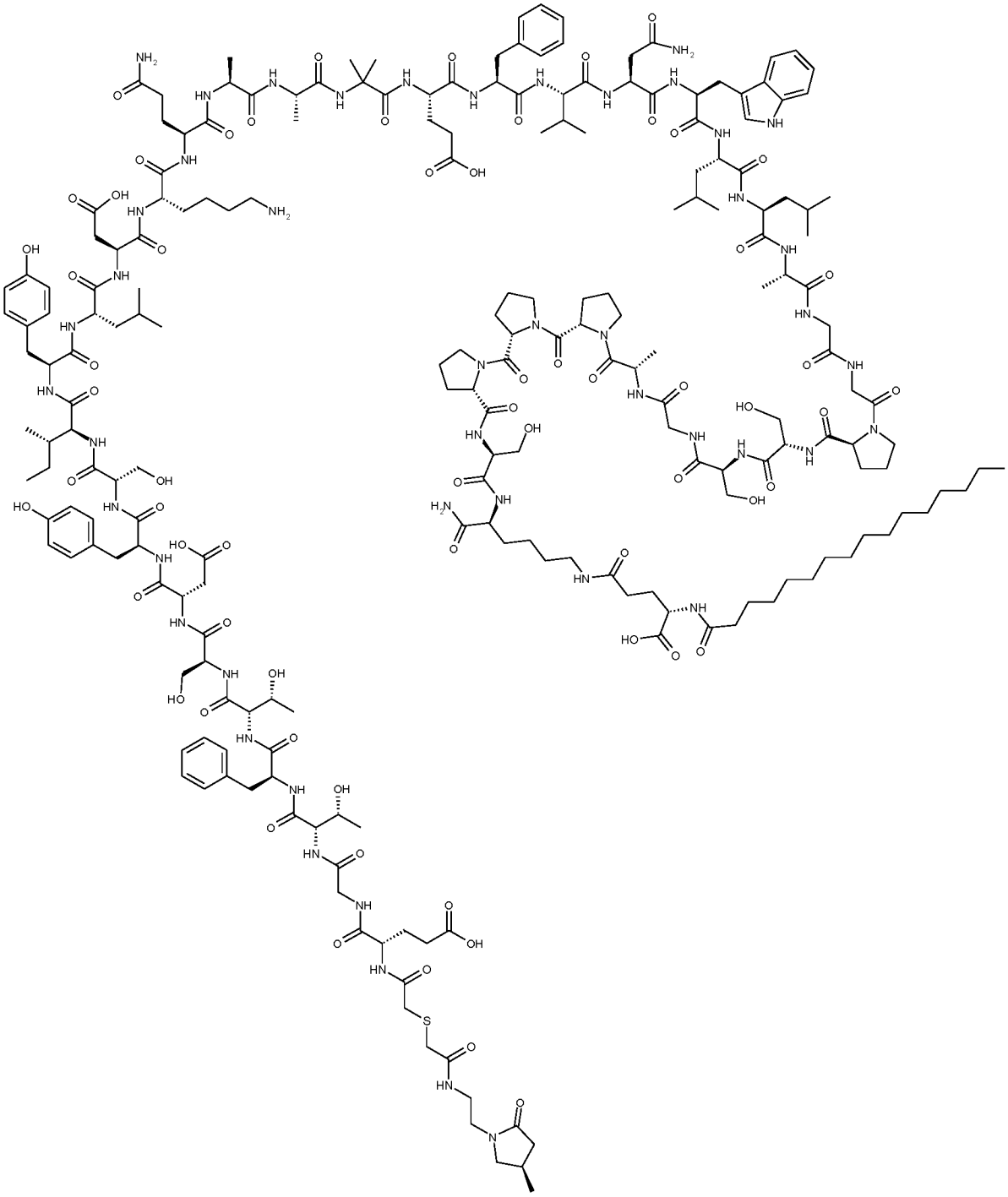
5



,

Сполука 28

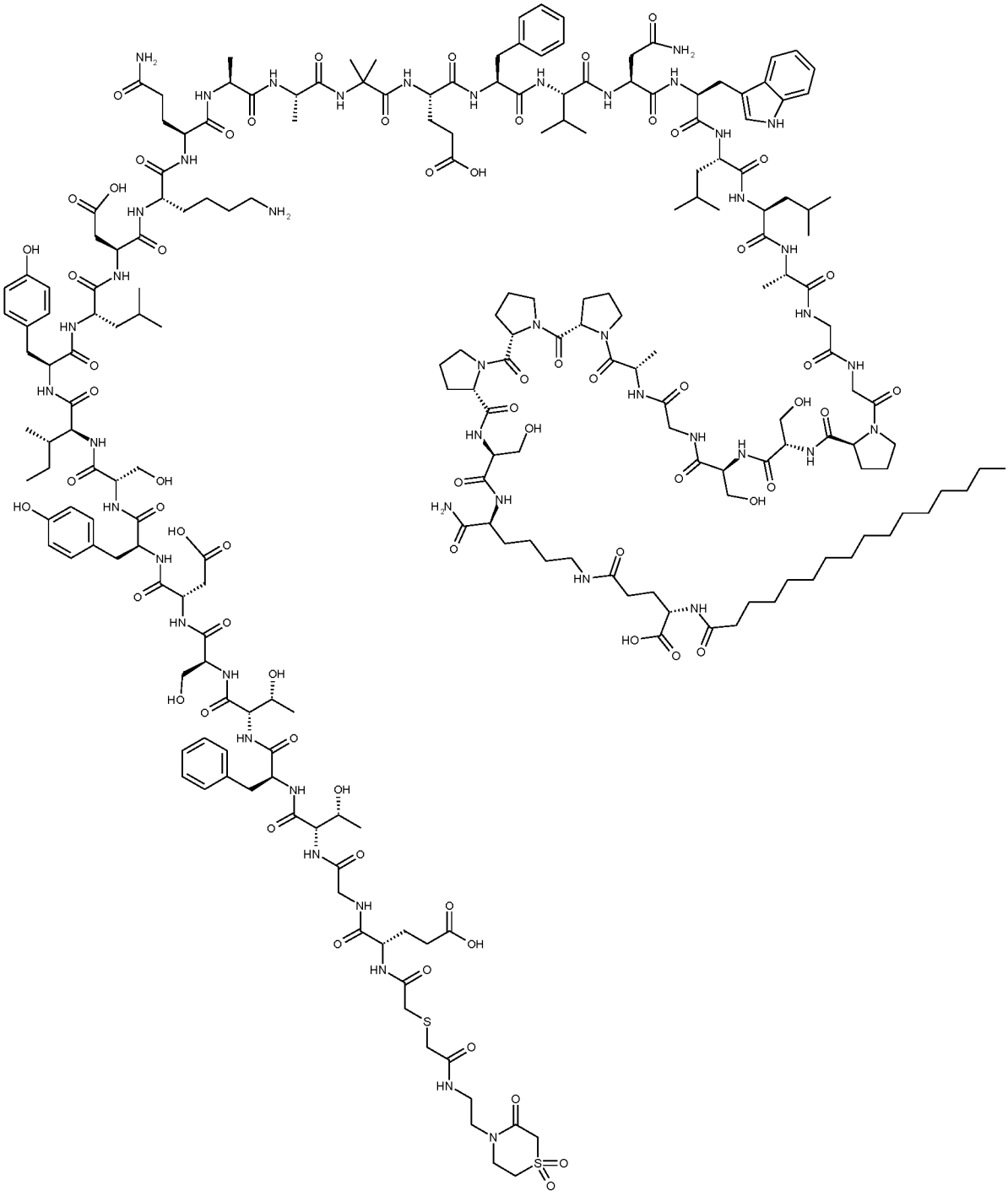
5



,

Сполука 29

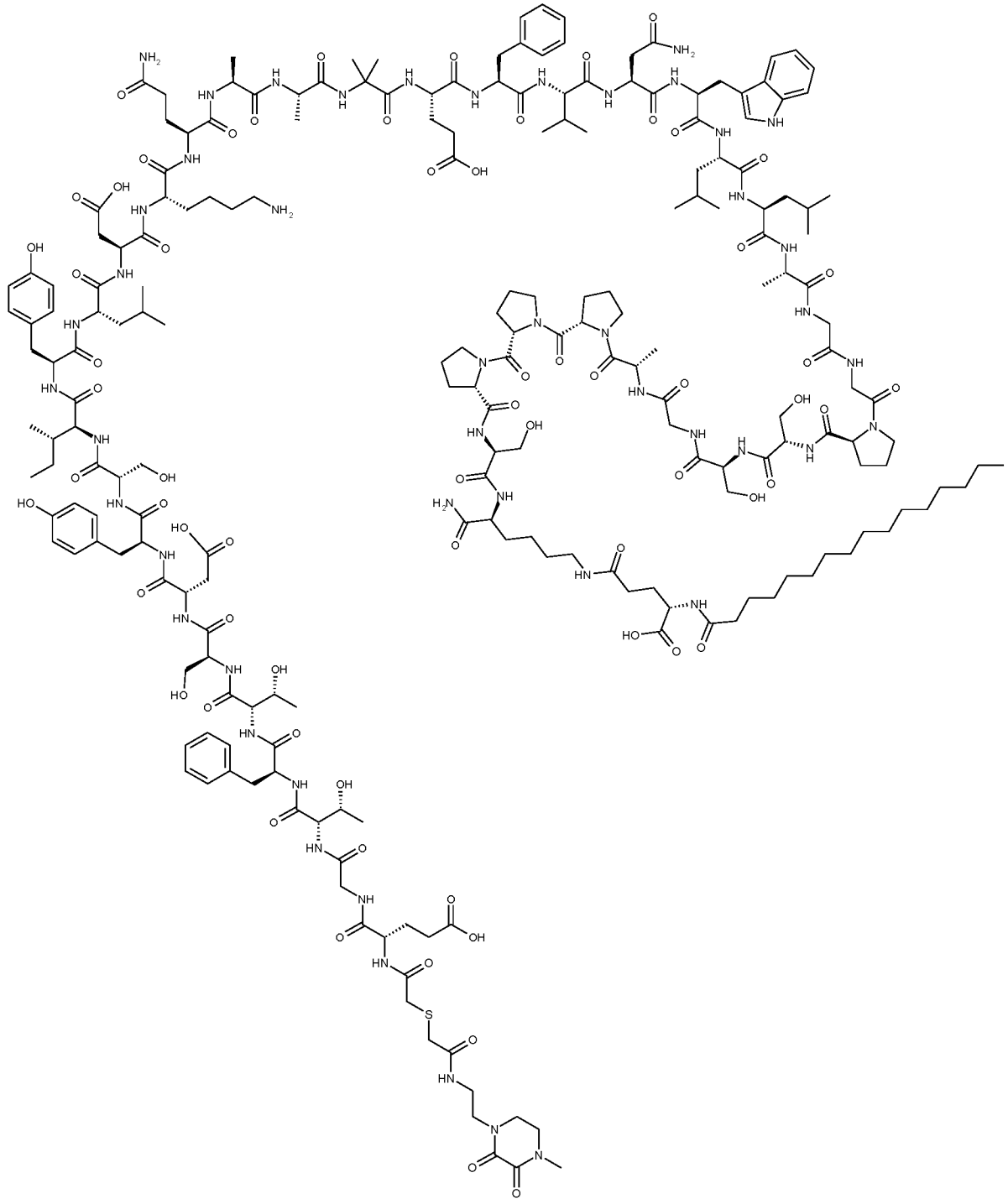
5



,

Сполука 30

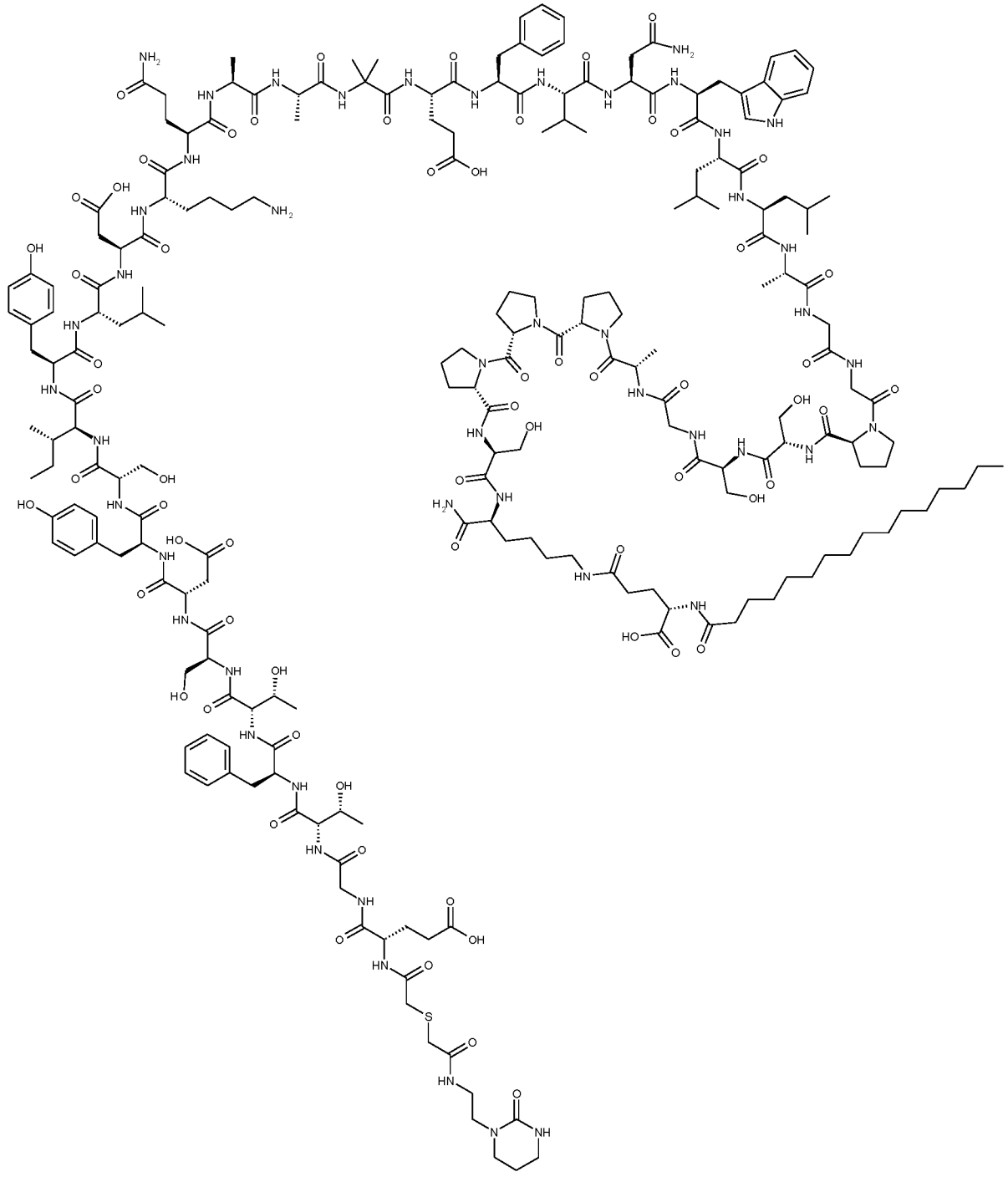
5



,

Сполука 31

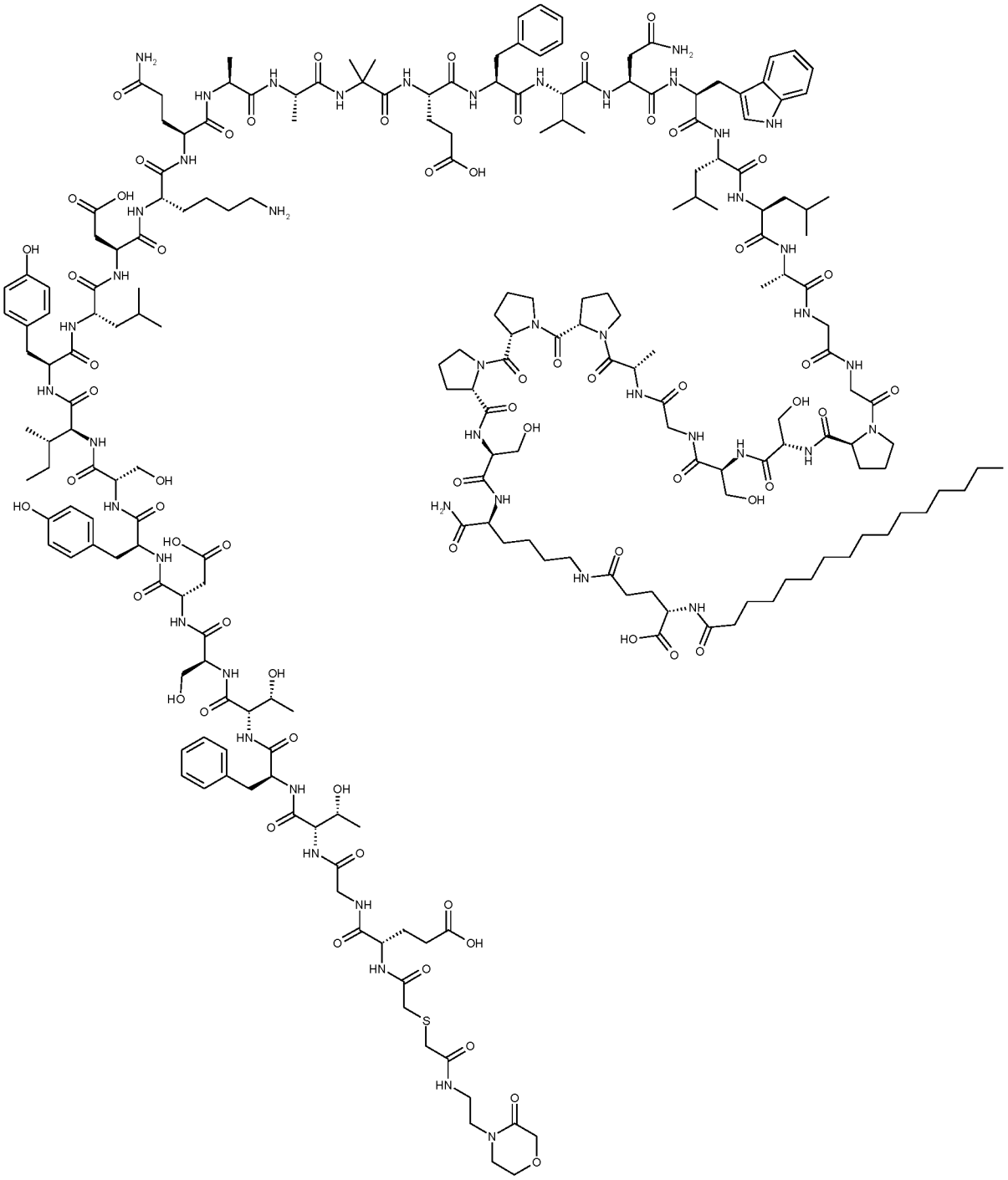
5



,

Сполука 32

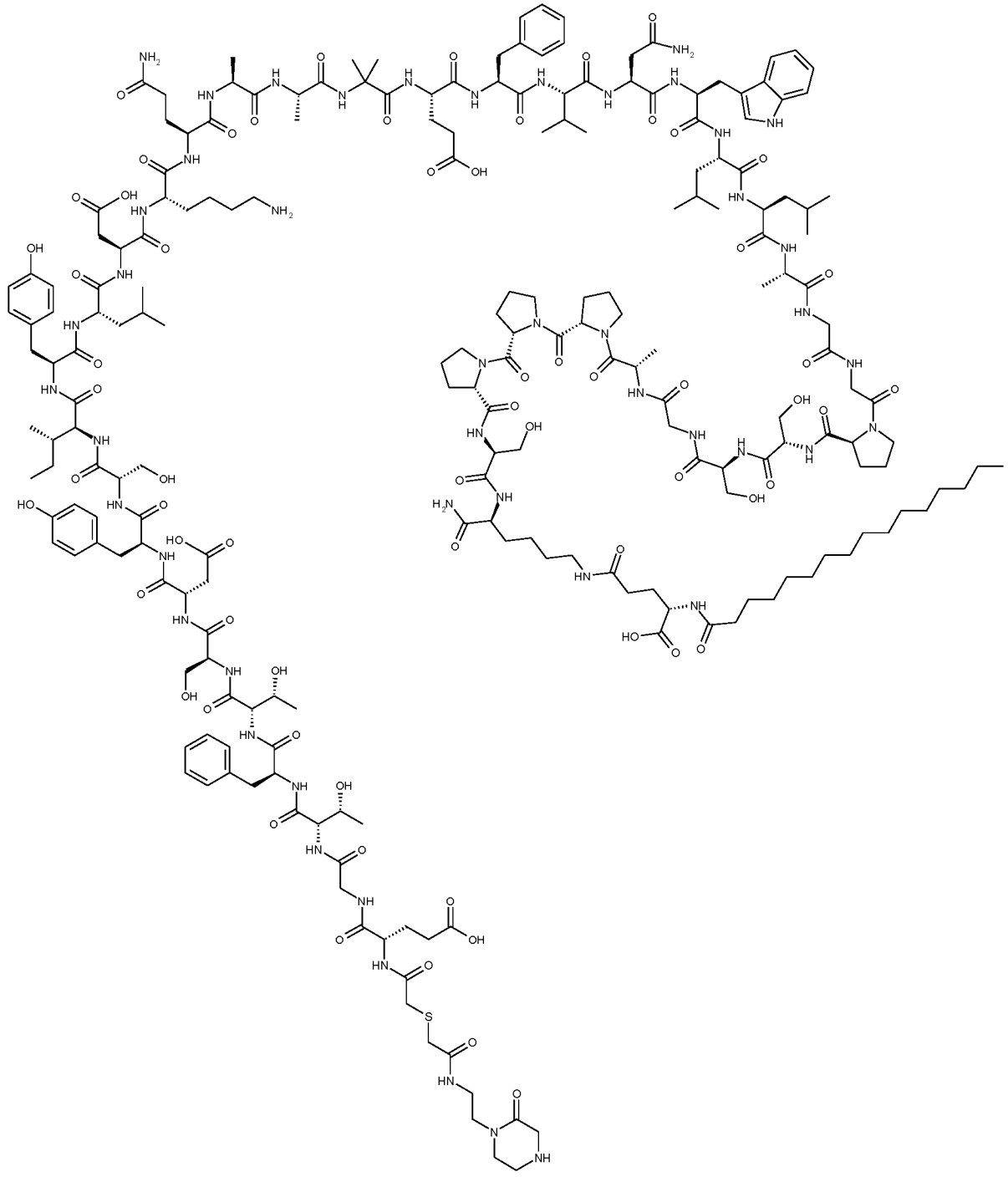
5



,

Сполука 33

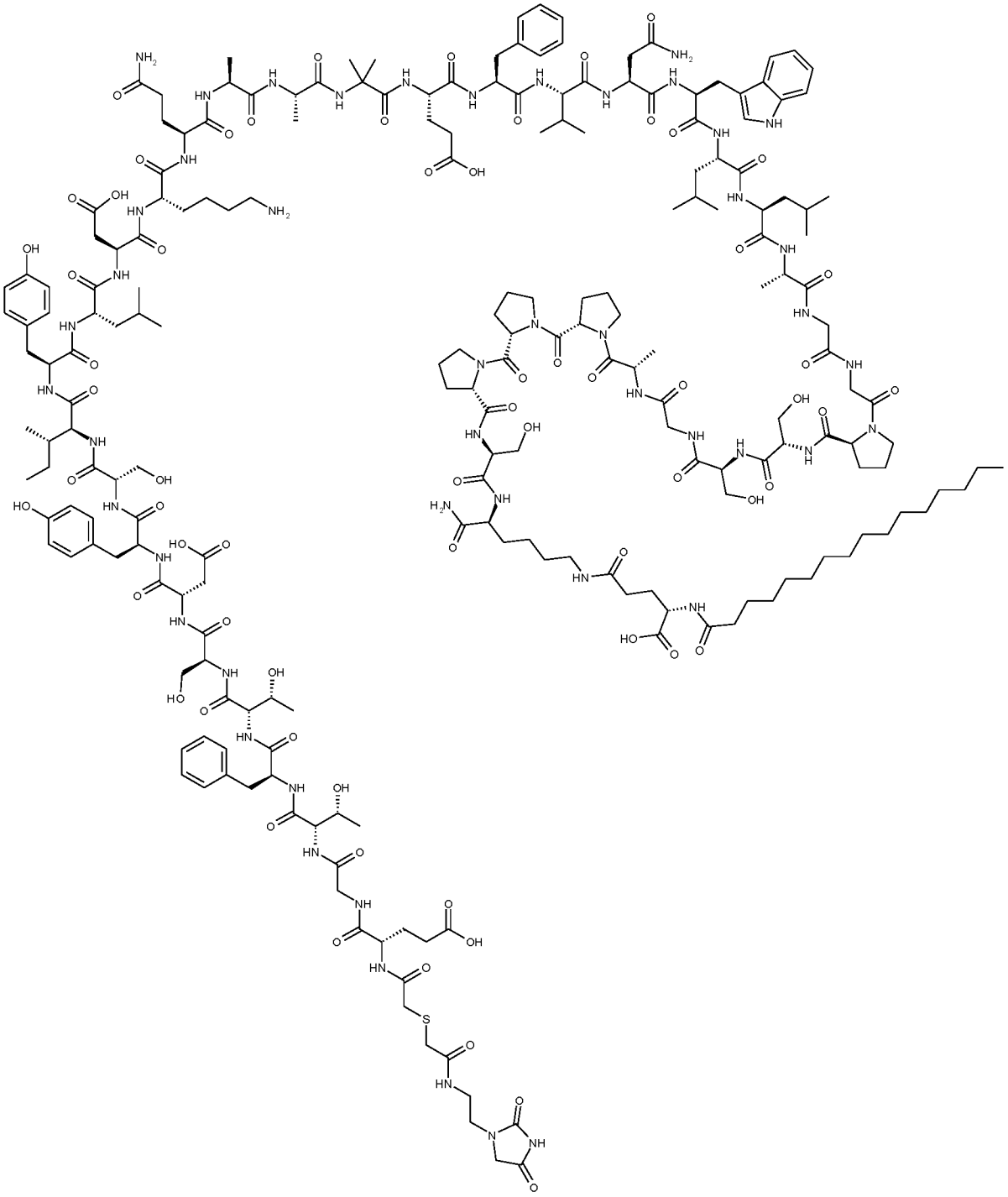
5



,

Сполука 34

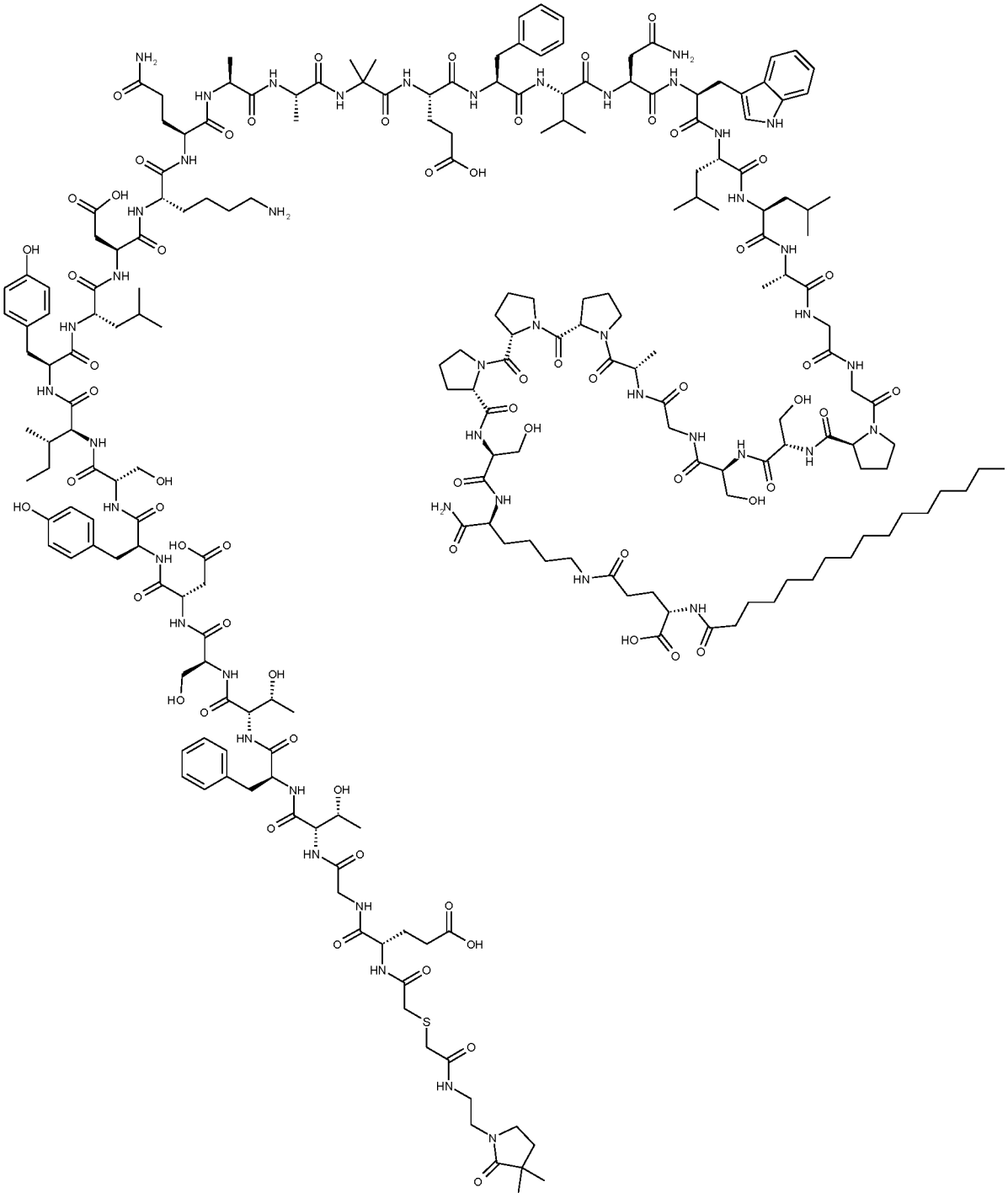
5



,

Сполука 35

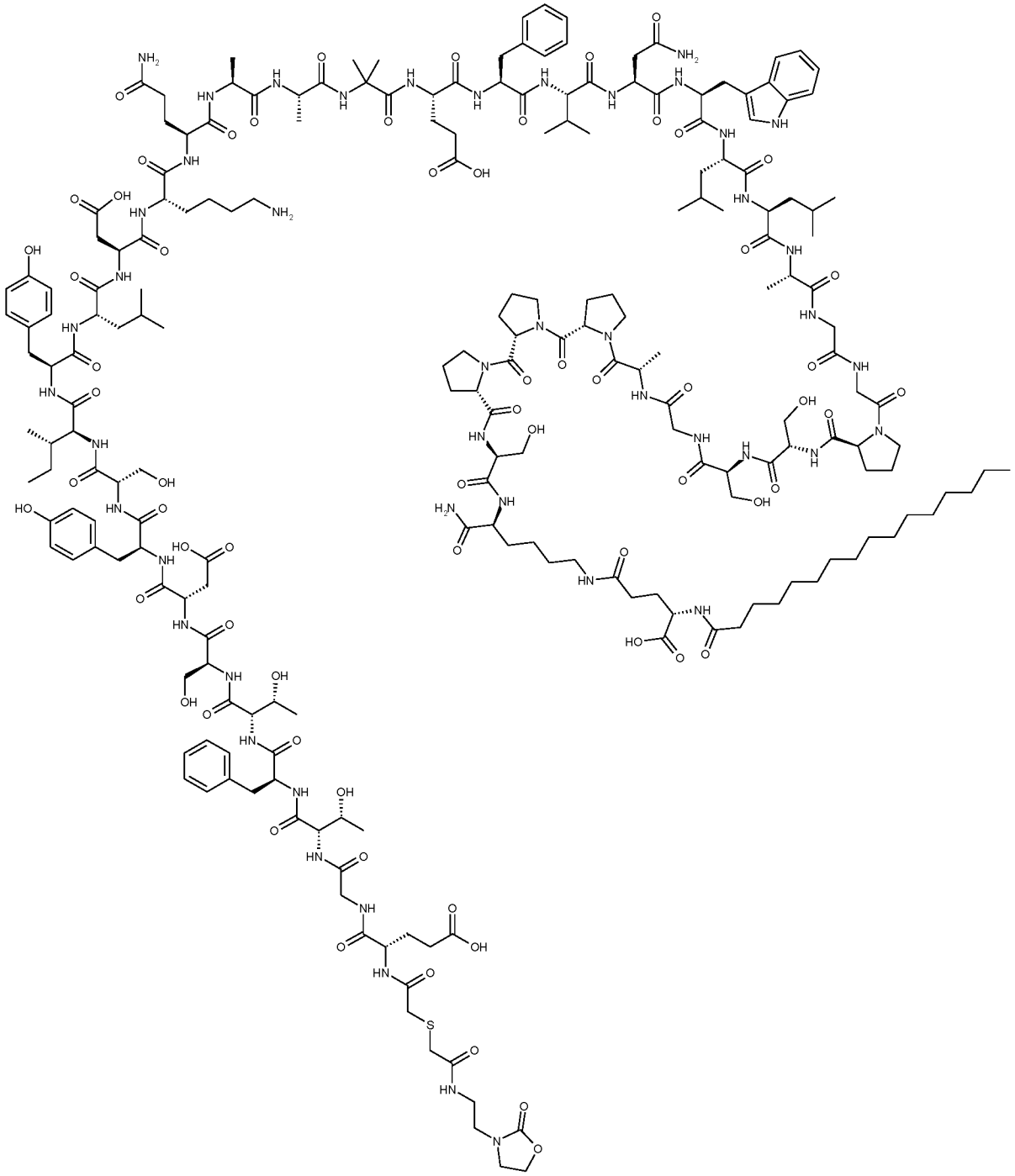
5



,

Сполука 39

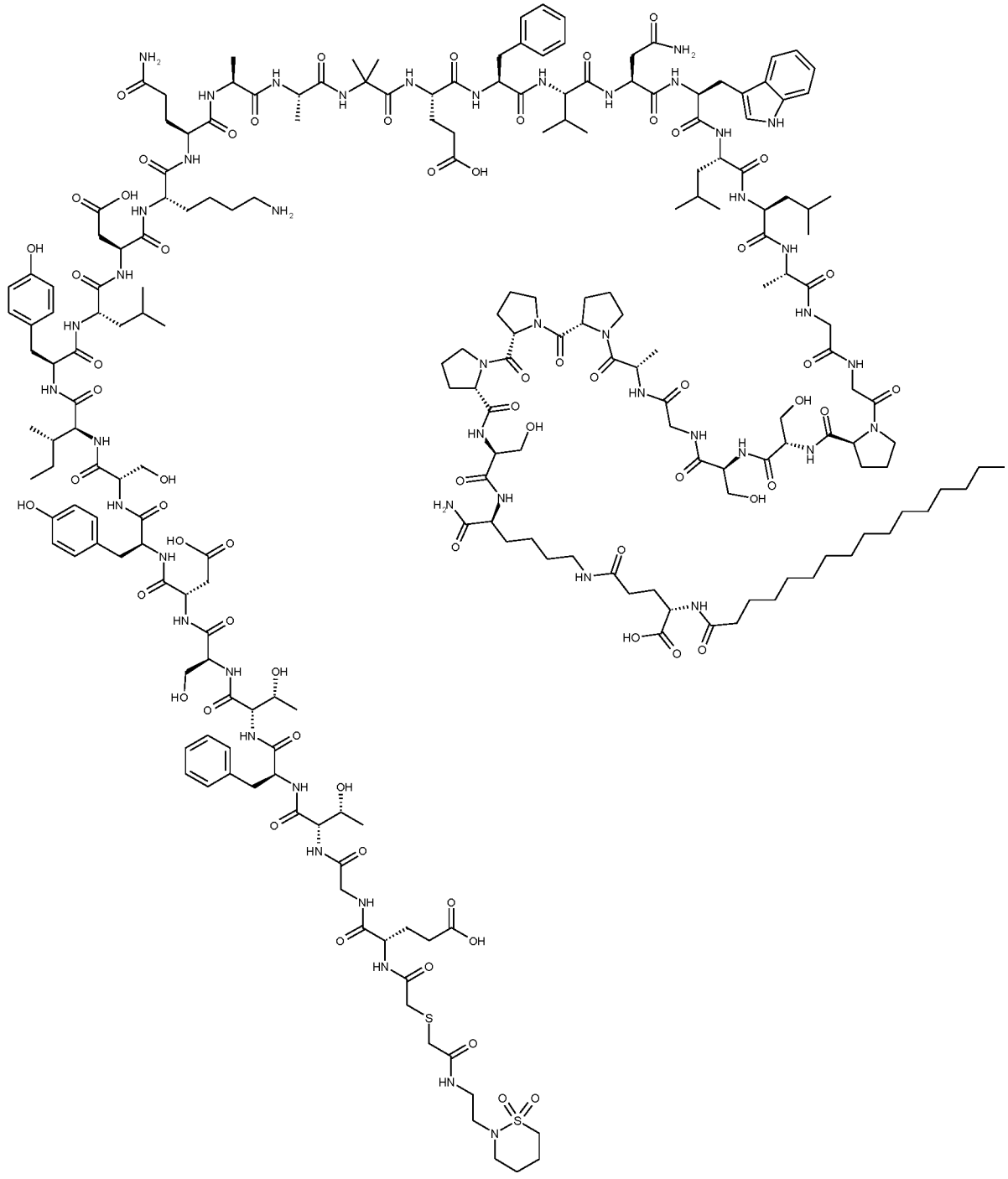
5



,

Сполука 40

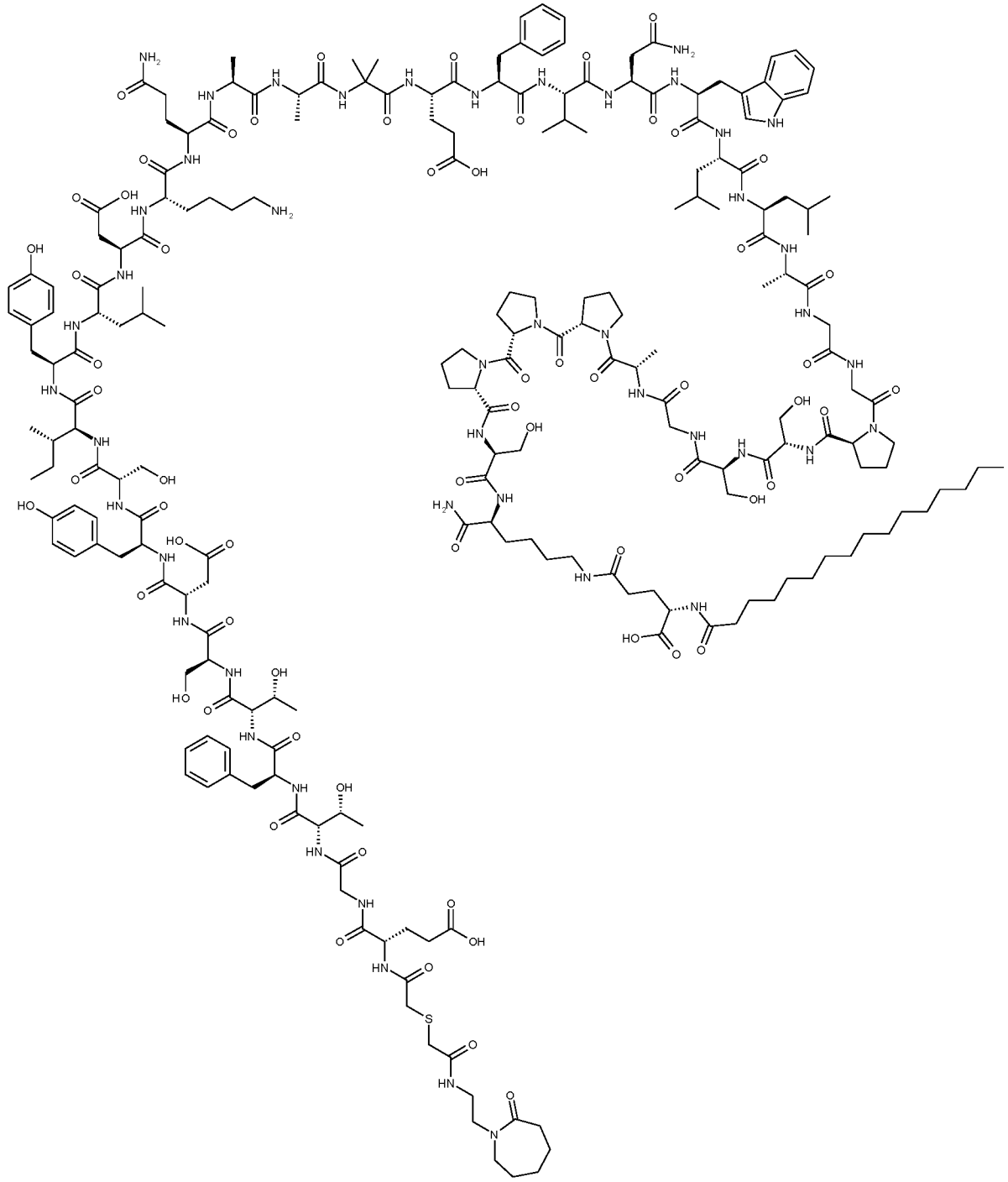
5



,

Сполука 41

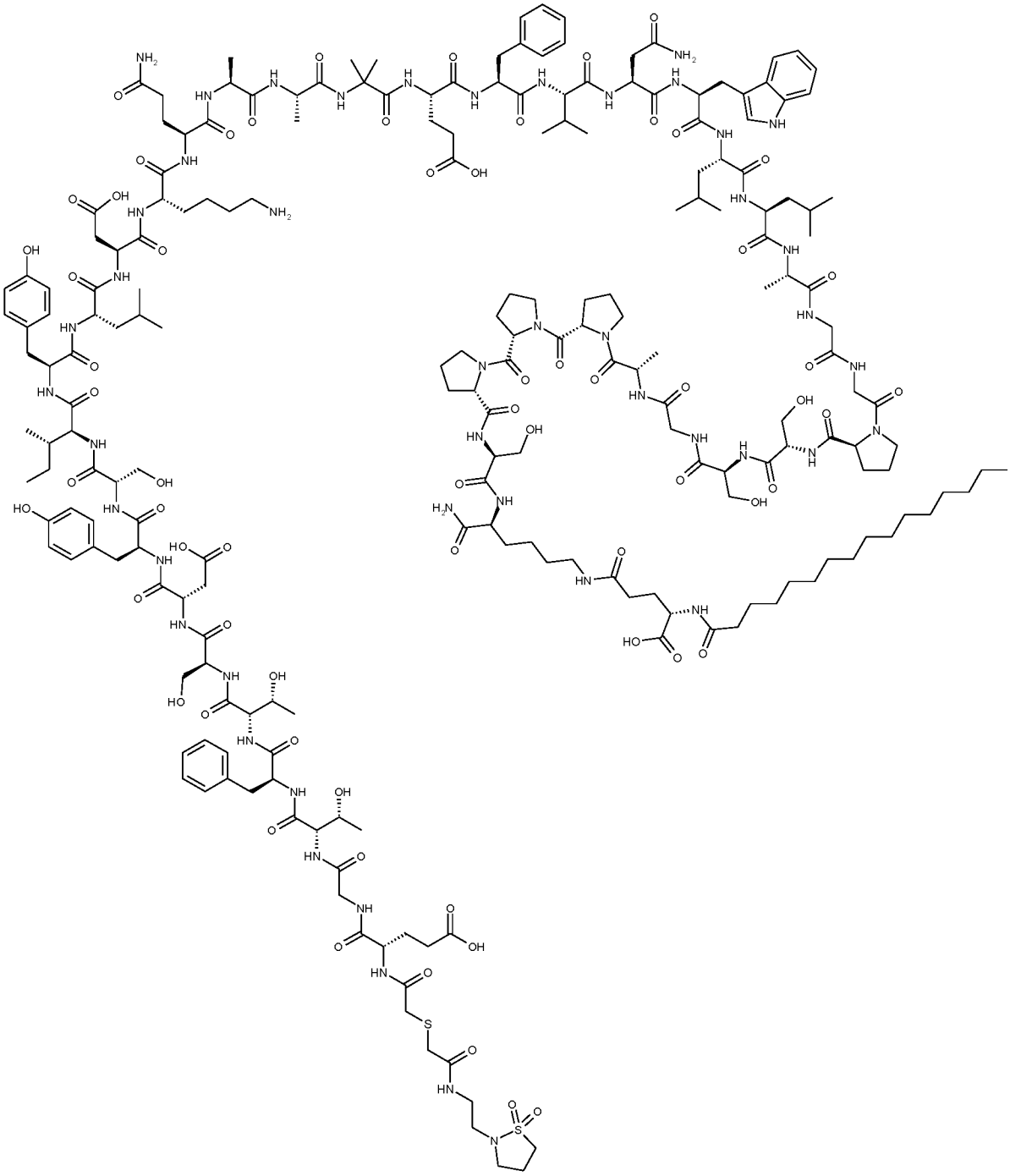
5



,

Сполука 42

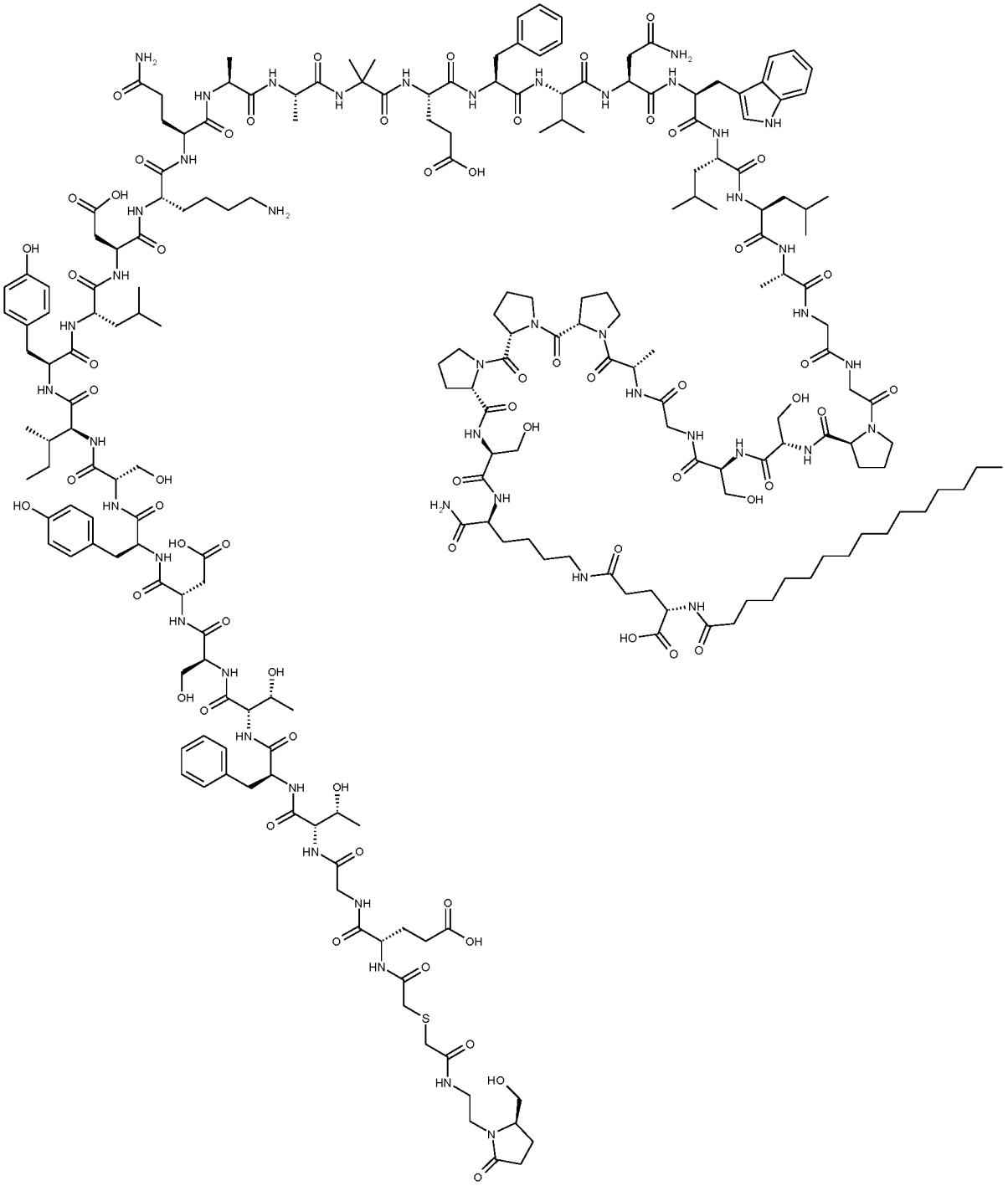
5



,

Сполука 43

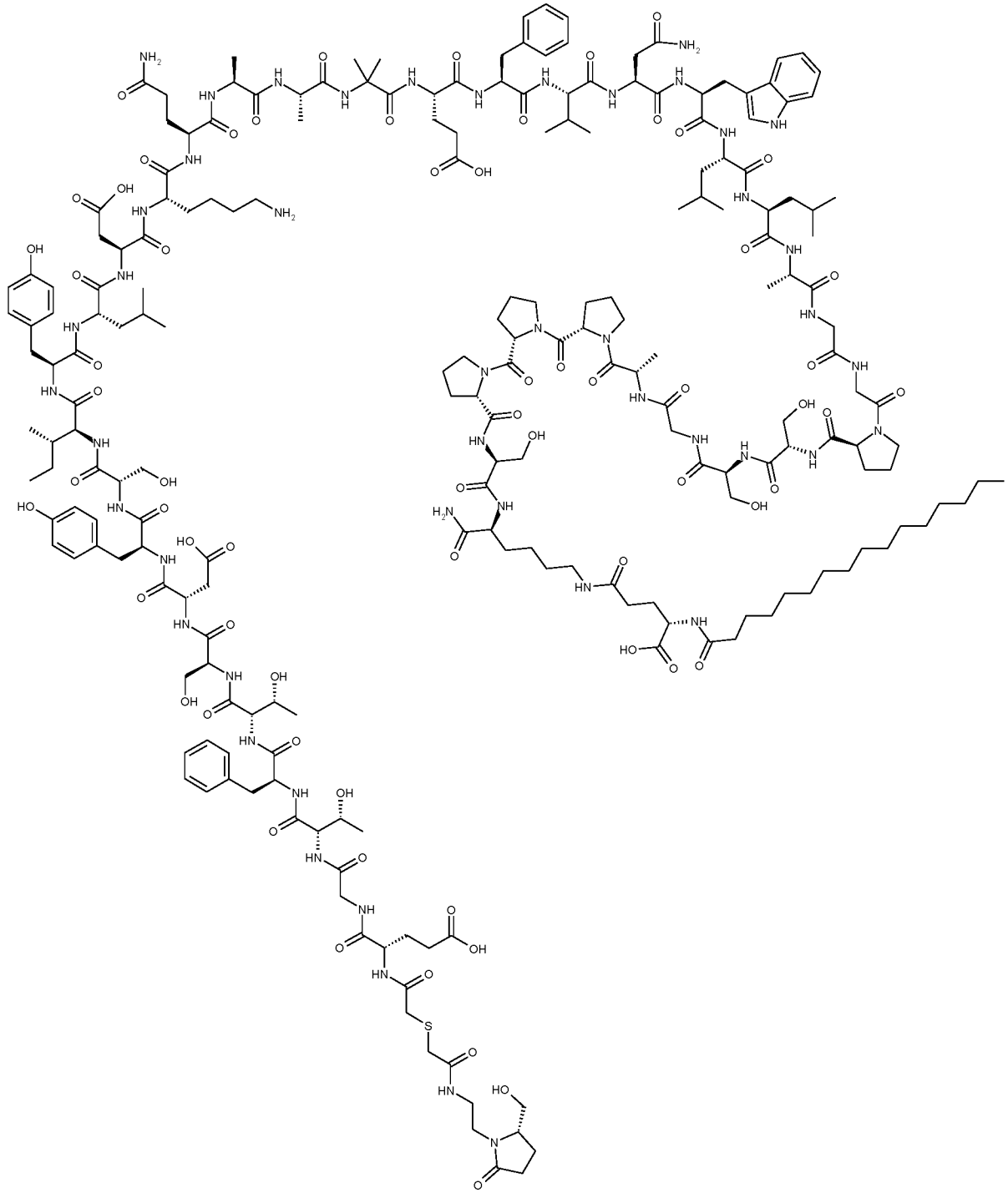
5



,

Сполука 44

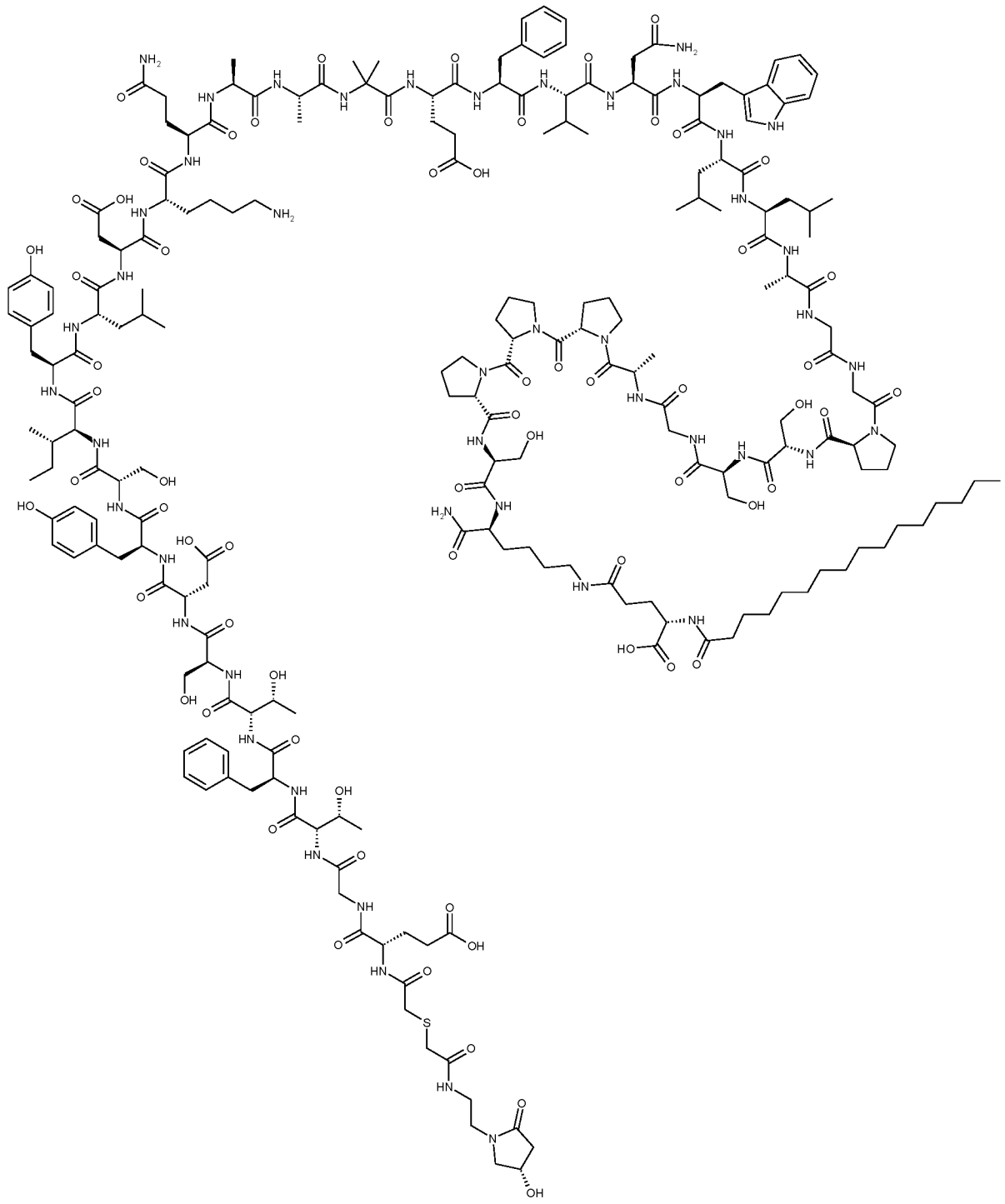
5



,

Сполука 45

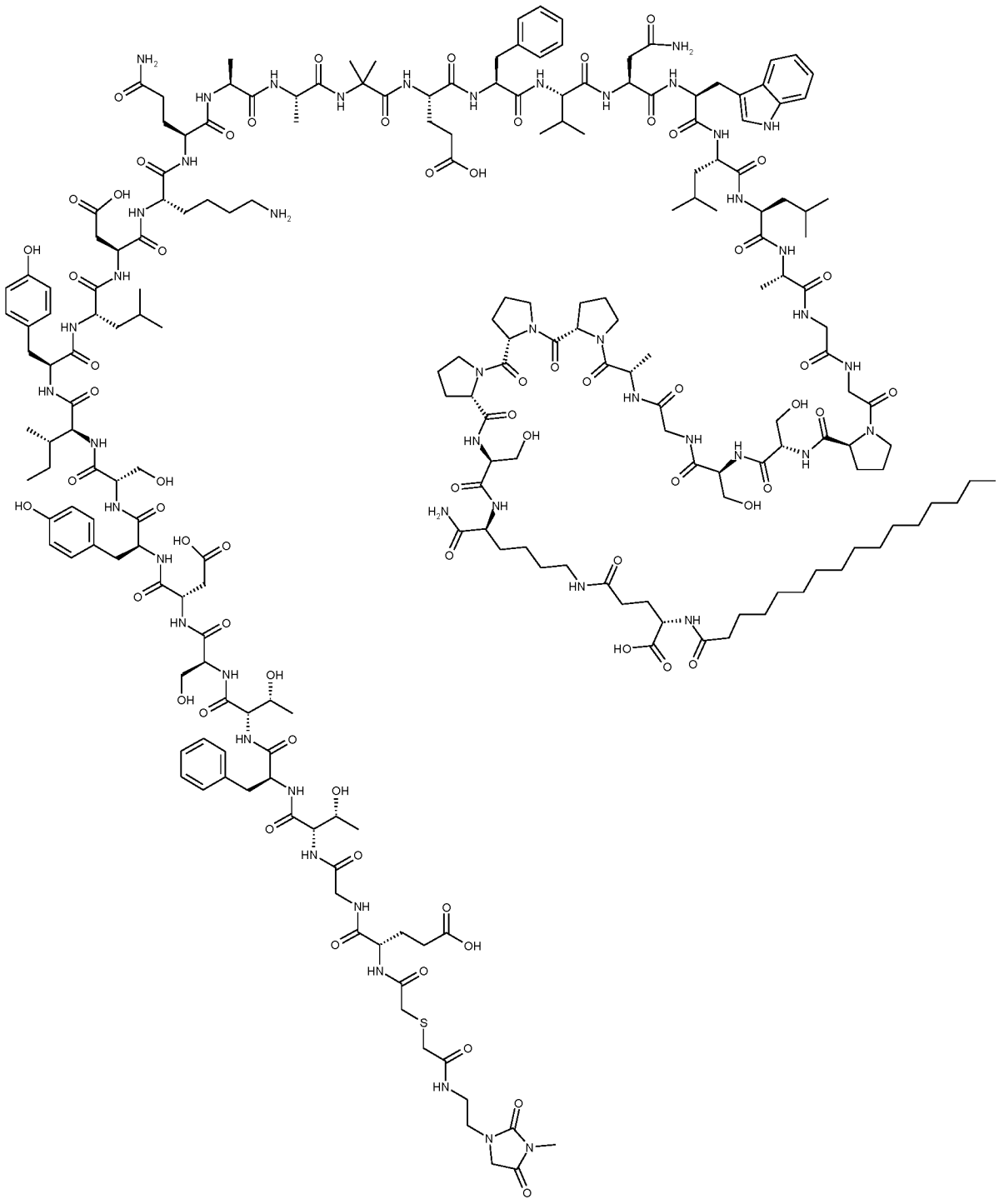
5



,

Сполука 46

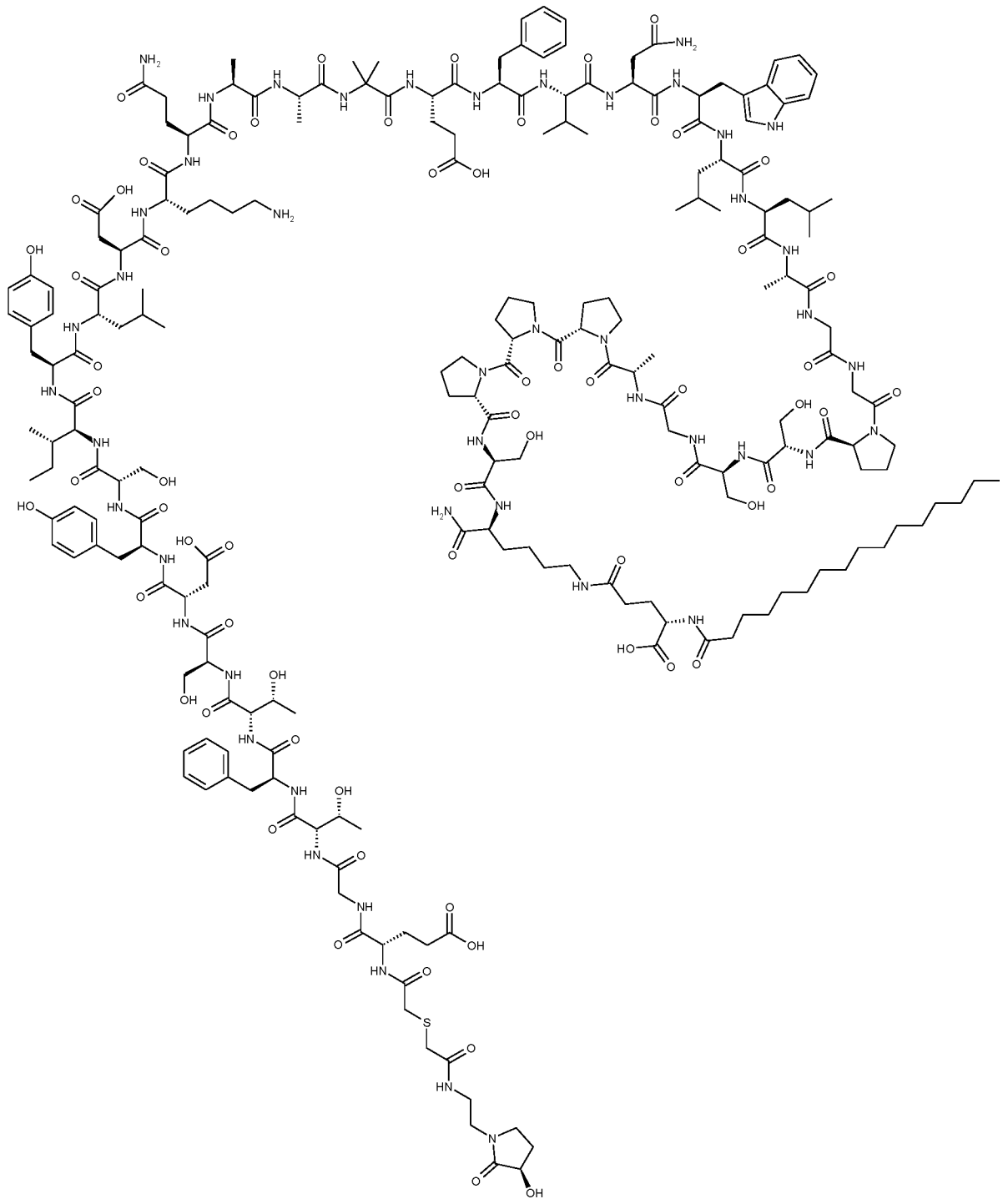
5



,

Сполука 47

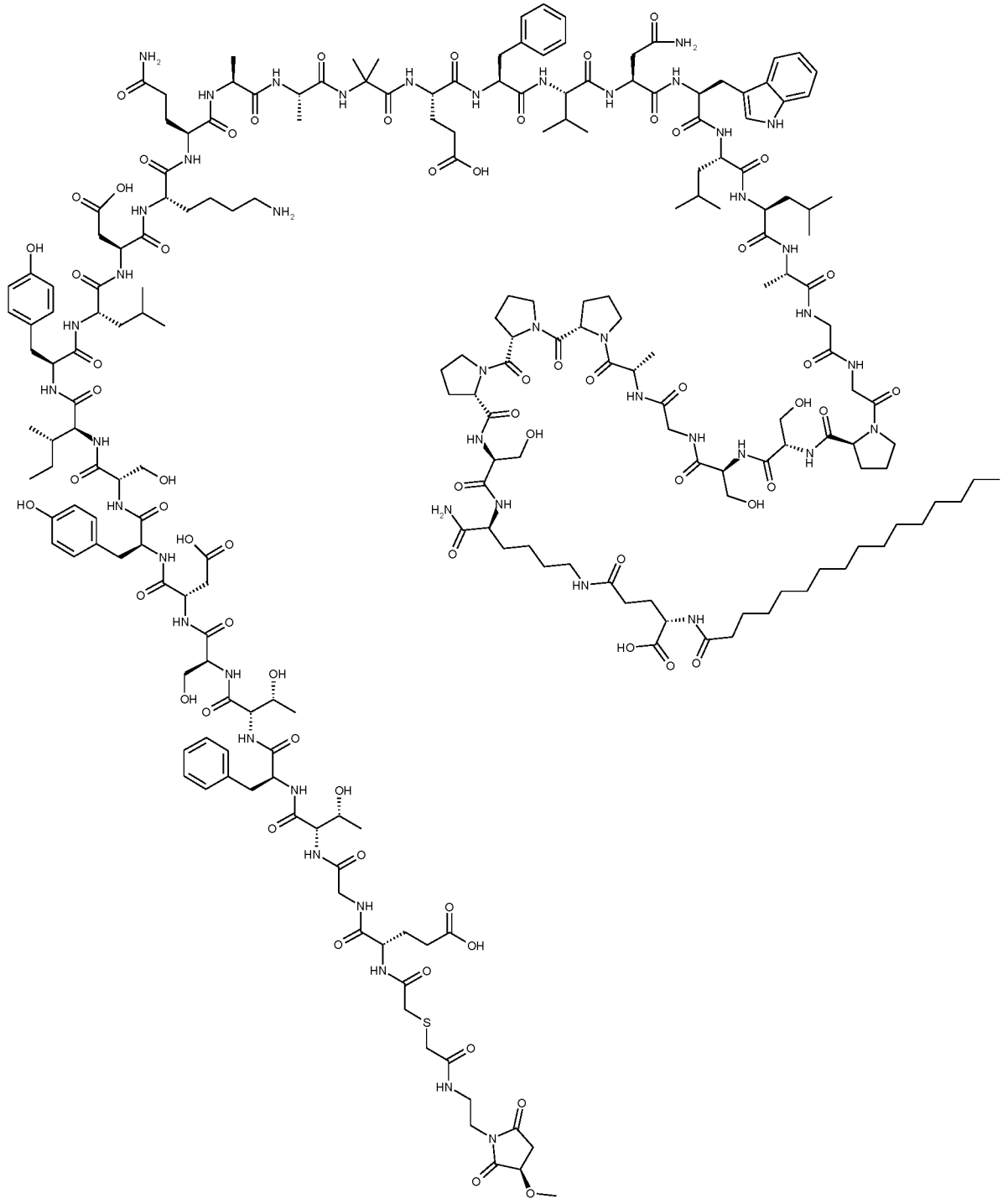
5



,

Сполука 48

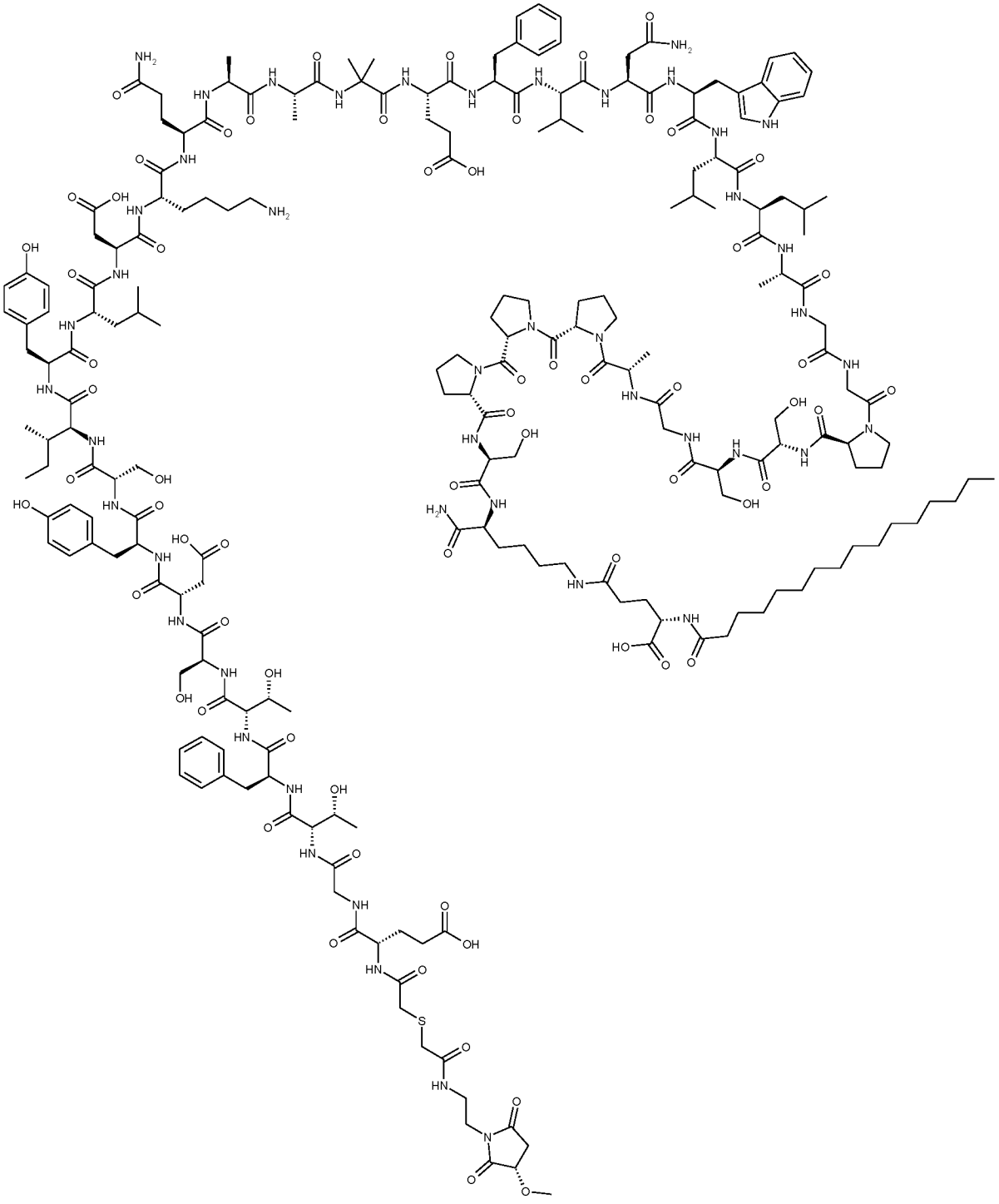
5



,

Сполука 49

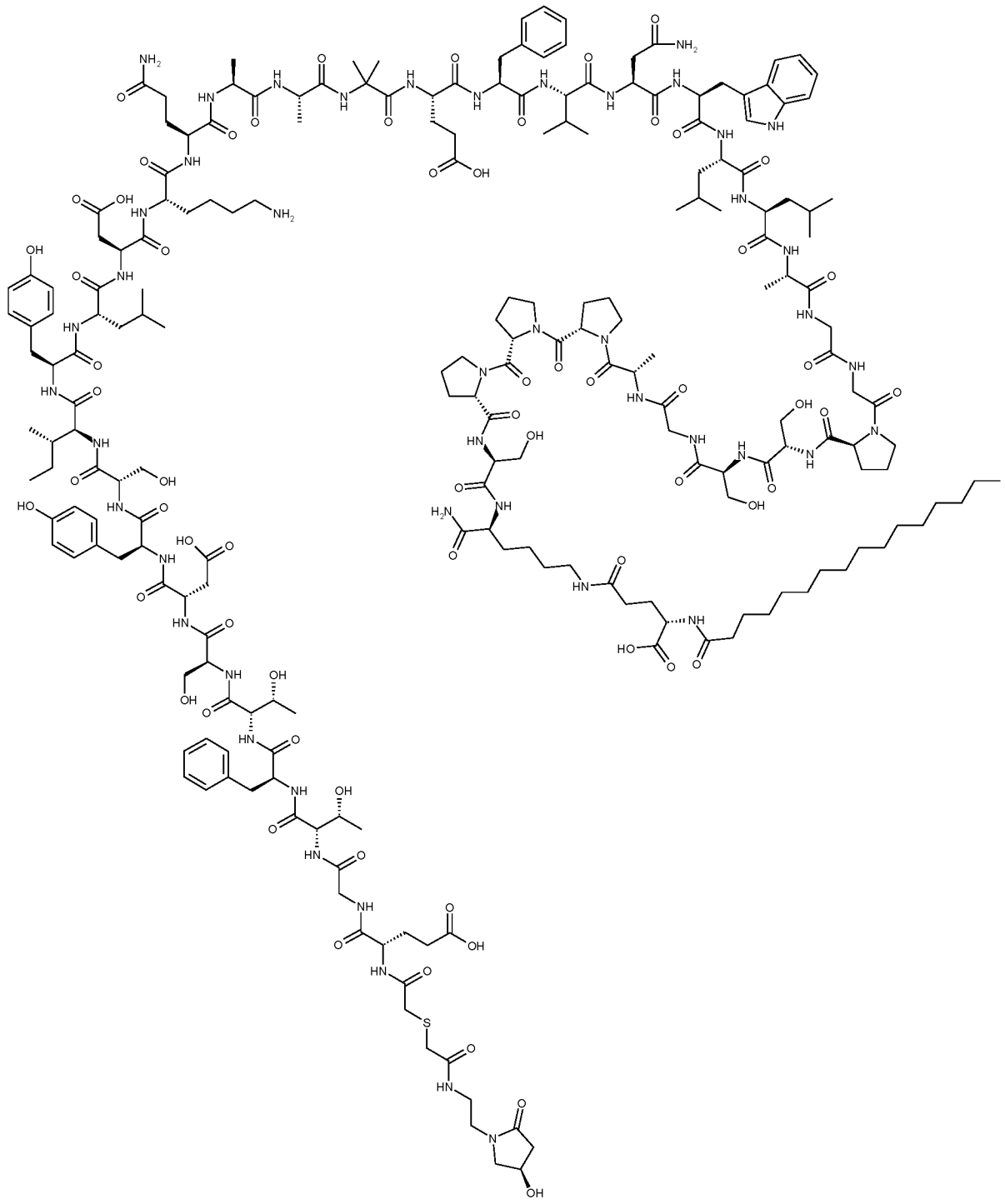
5



,

Сполука 50

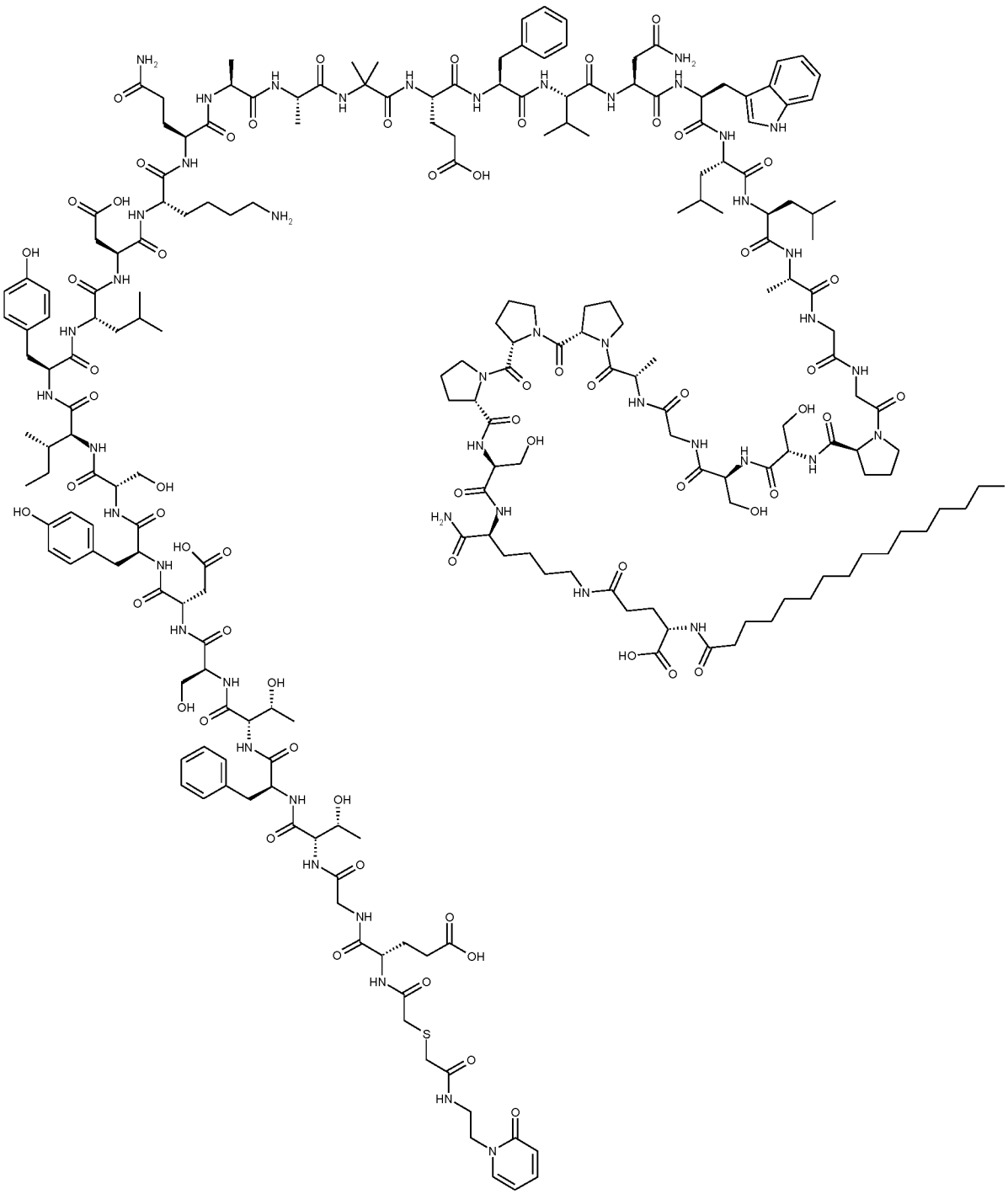
5



,

Сполука 52

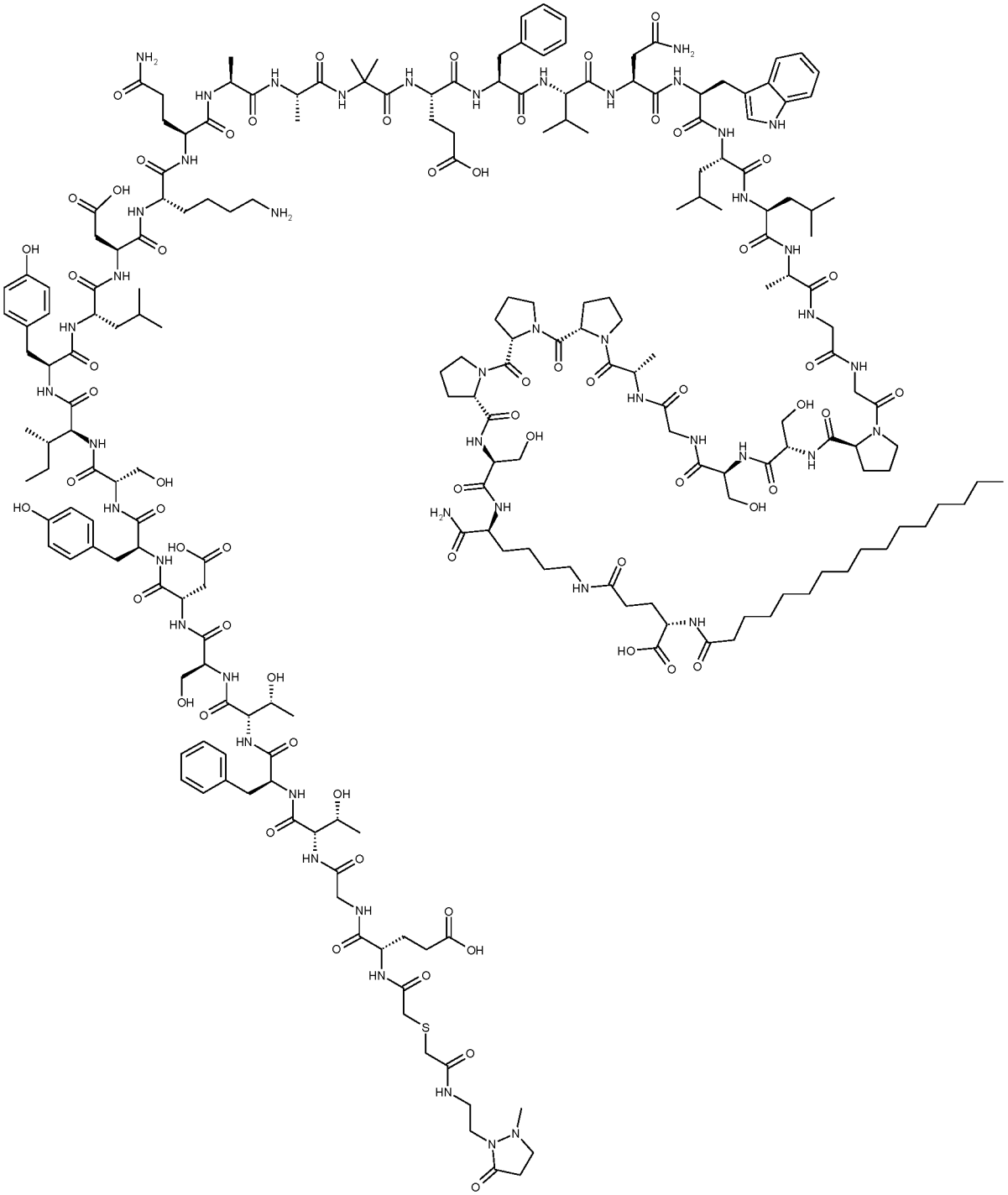
5



,

Сполука 55

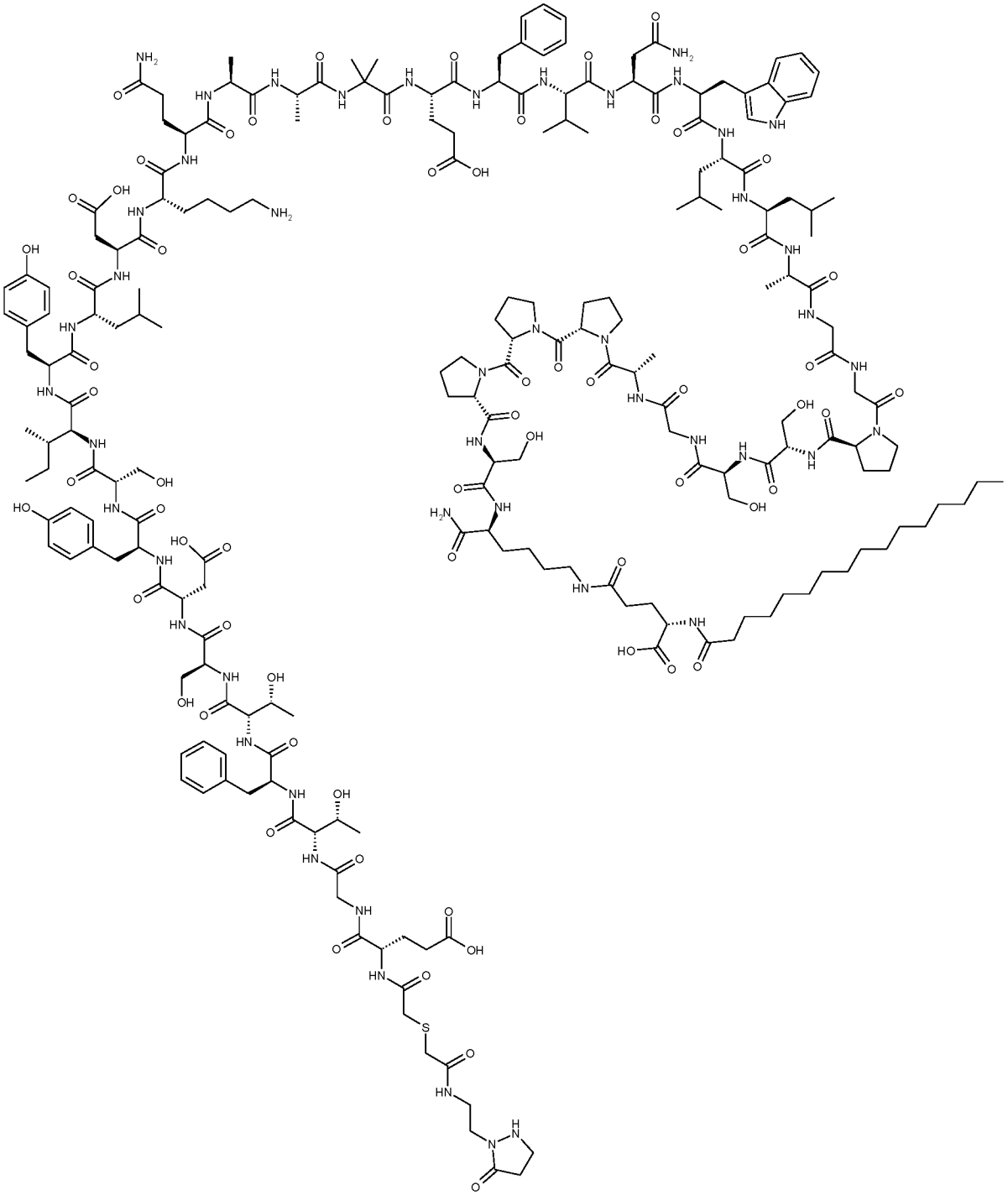
5



,

Сполука 58

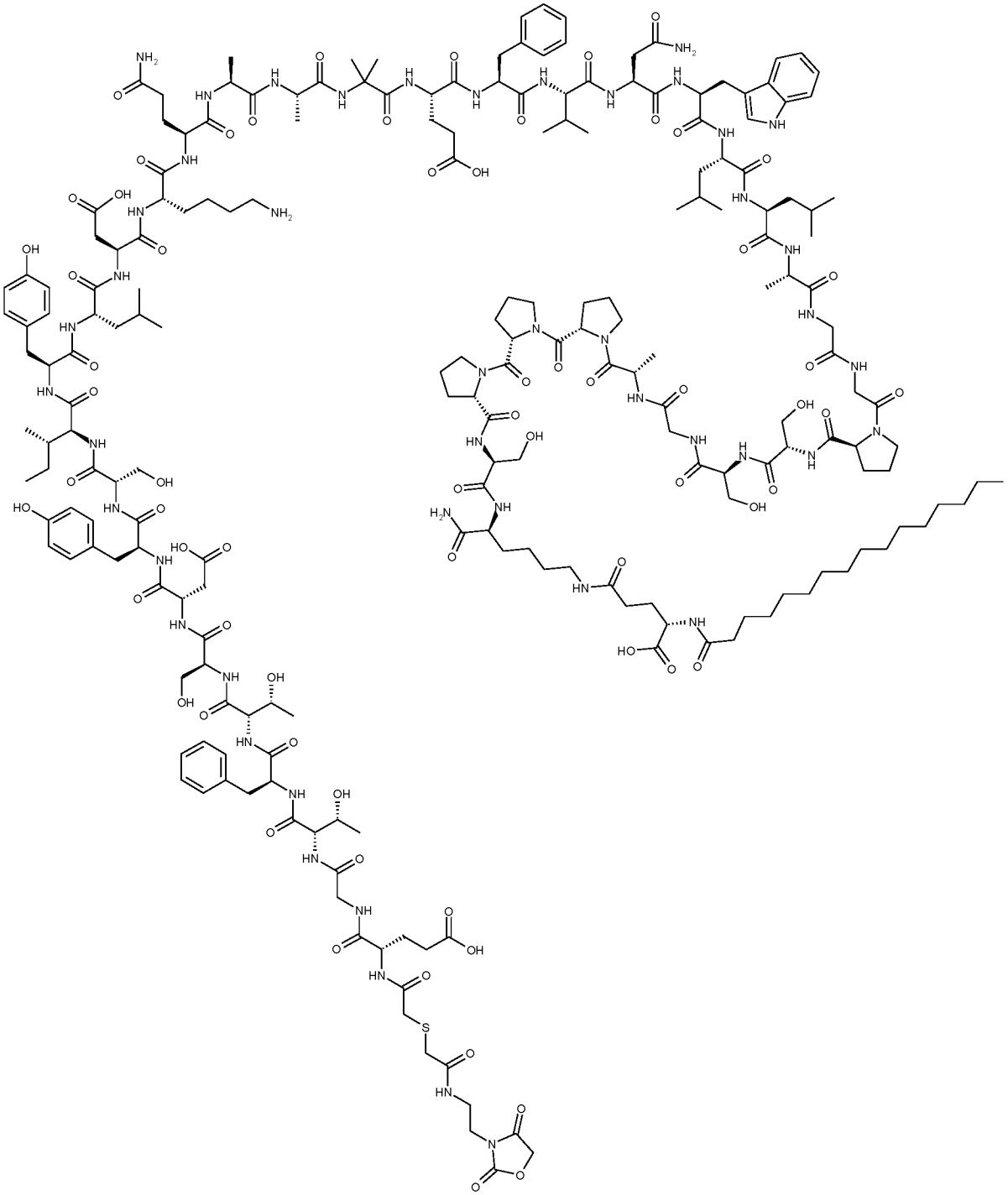
5



,

Сполука 59

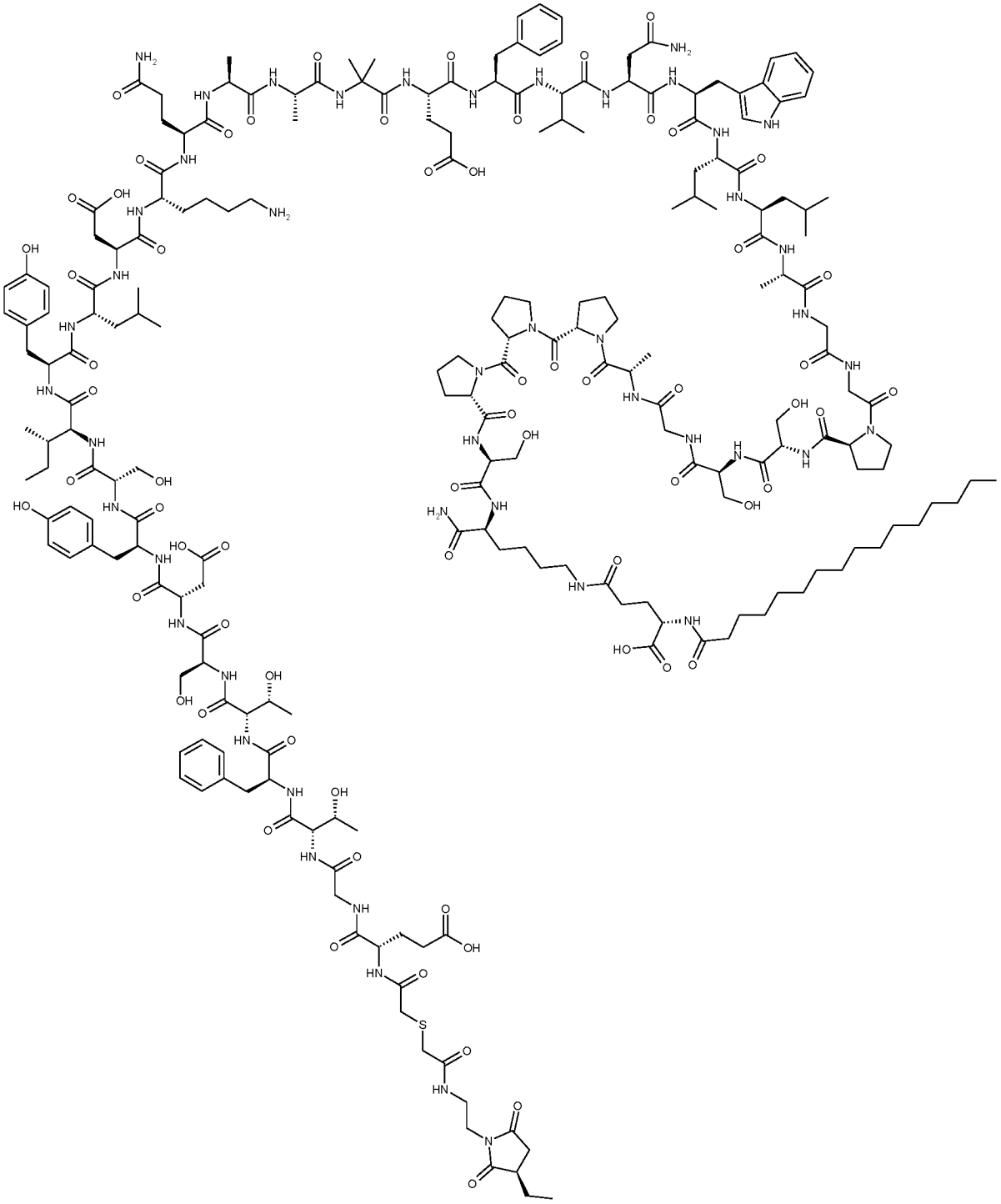
5



,

Сполука 61

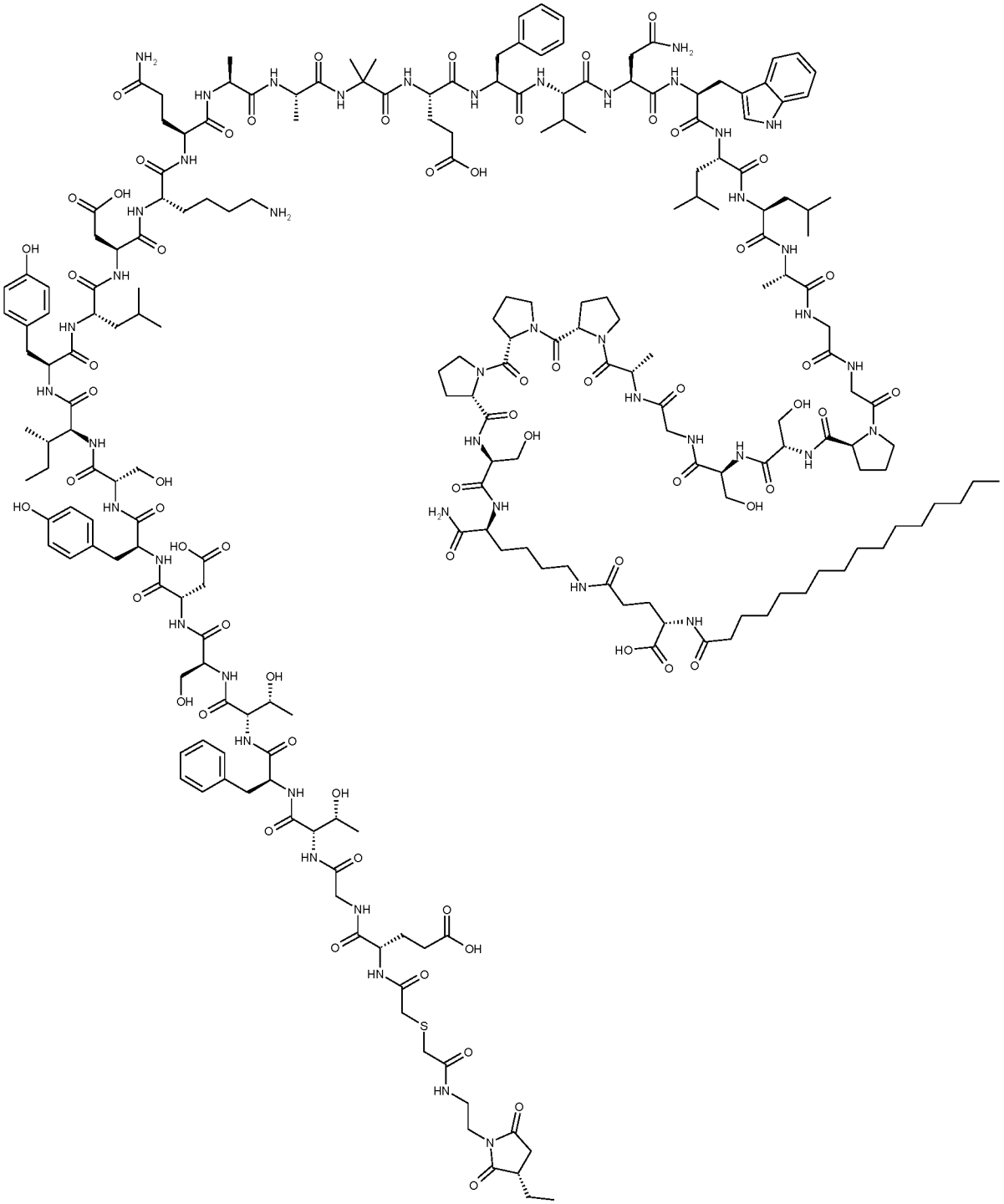
5



,

Сполука 62

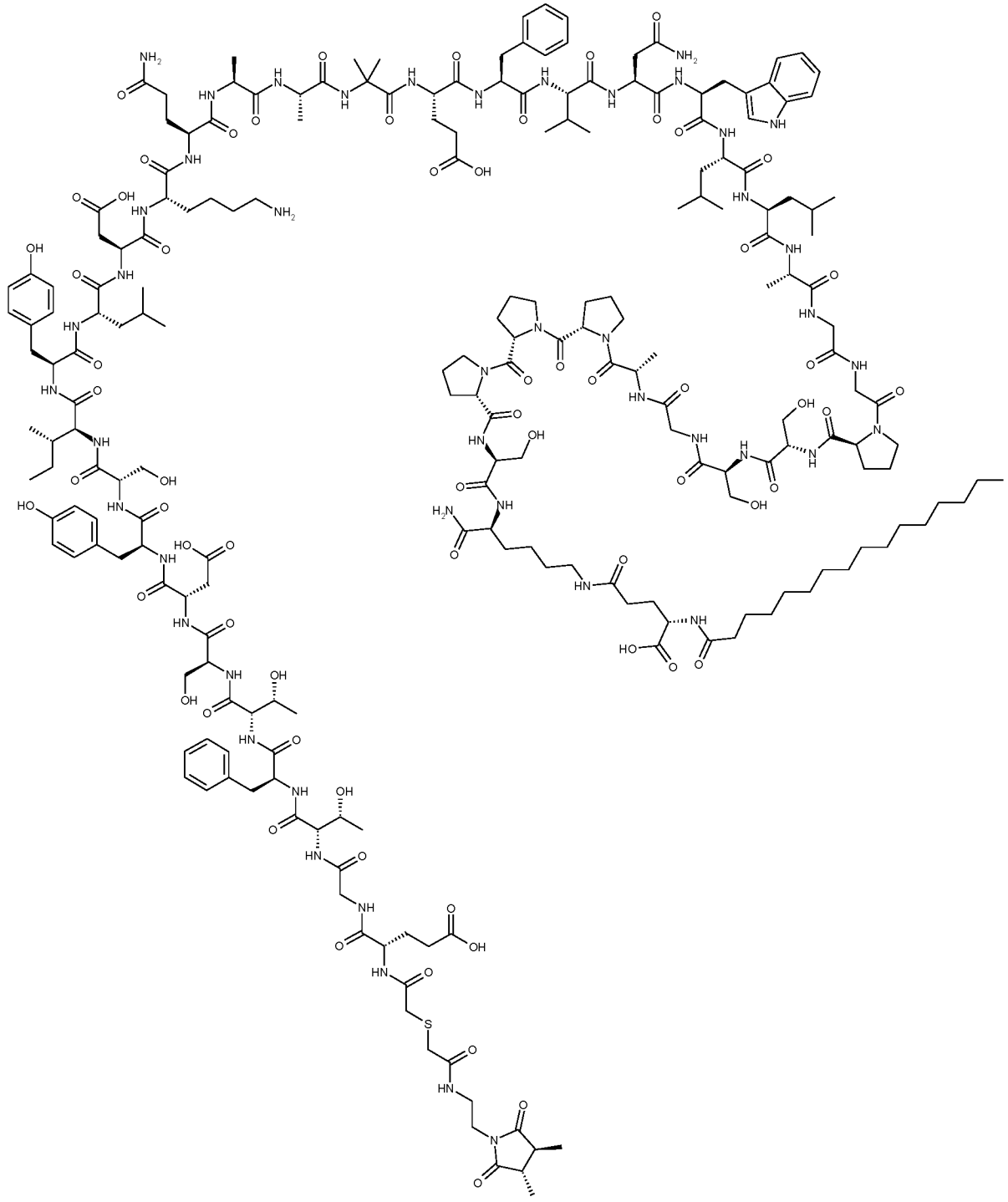
5



,

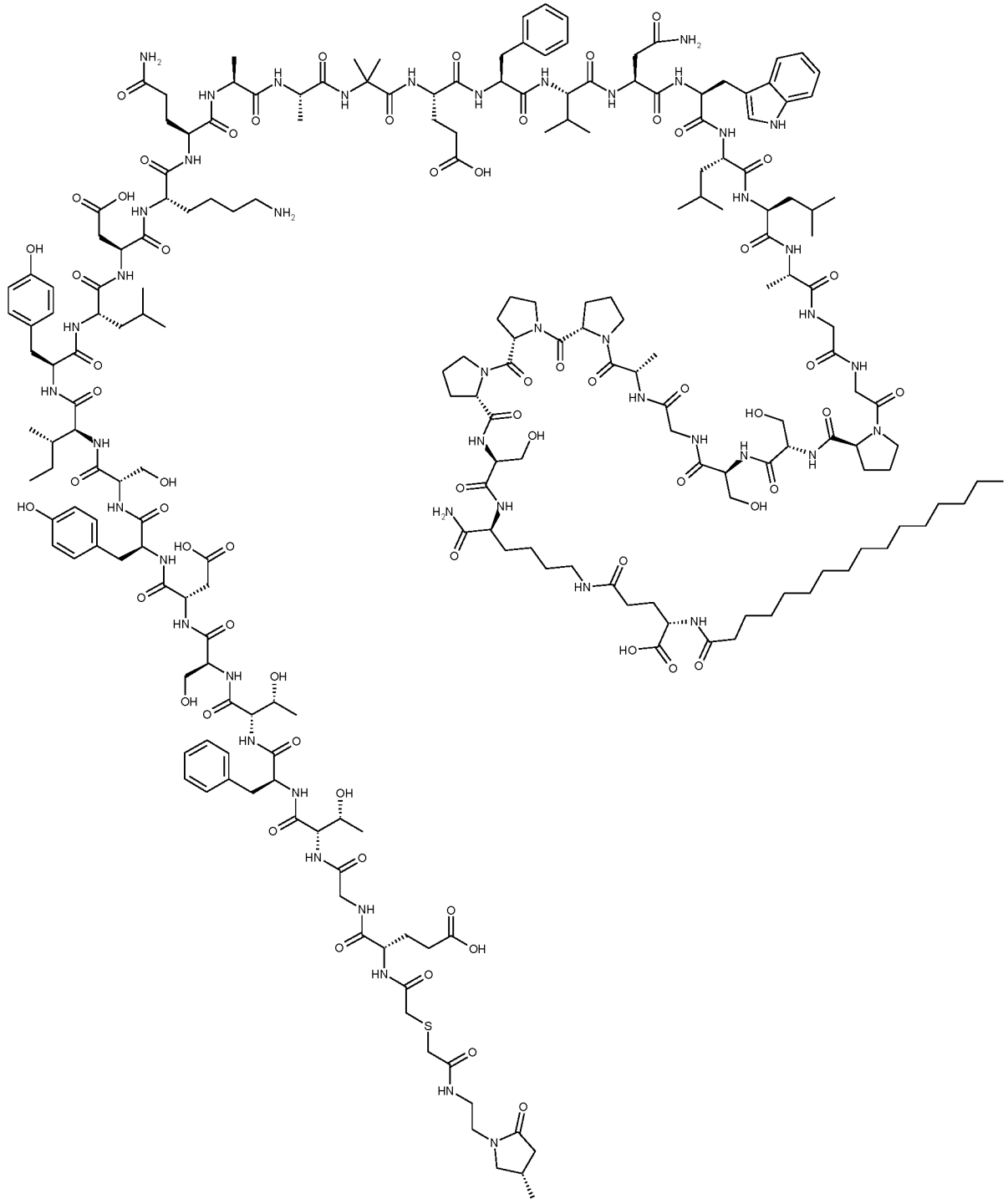
Сполука 63

5



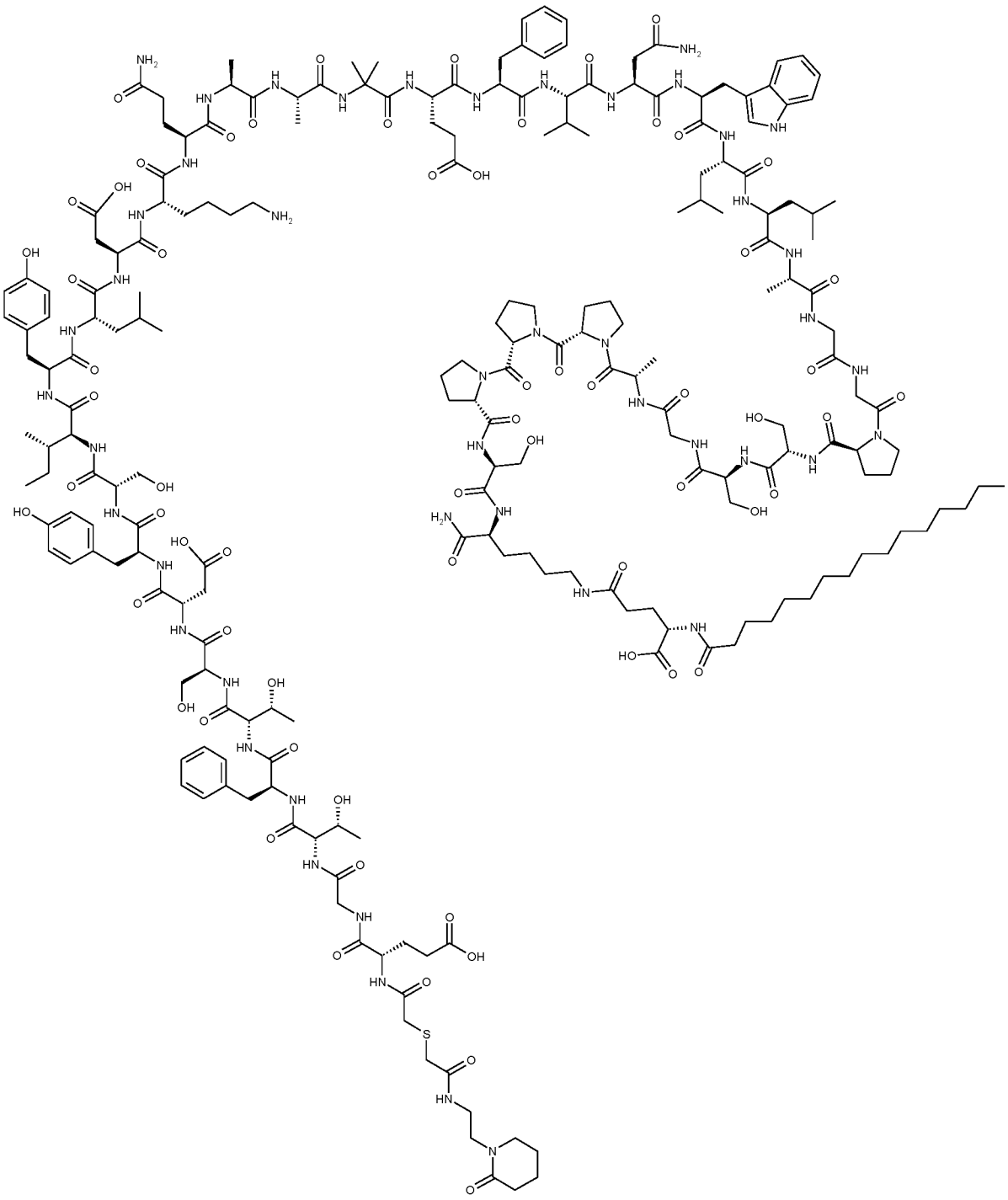
,

Сполука 64



,

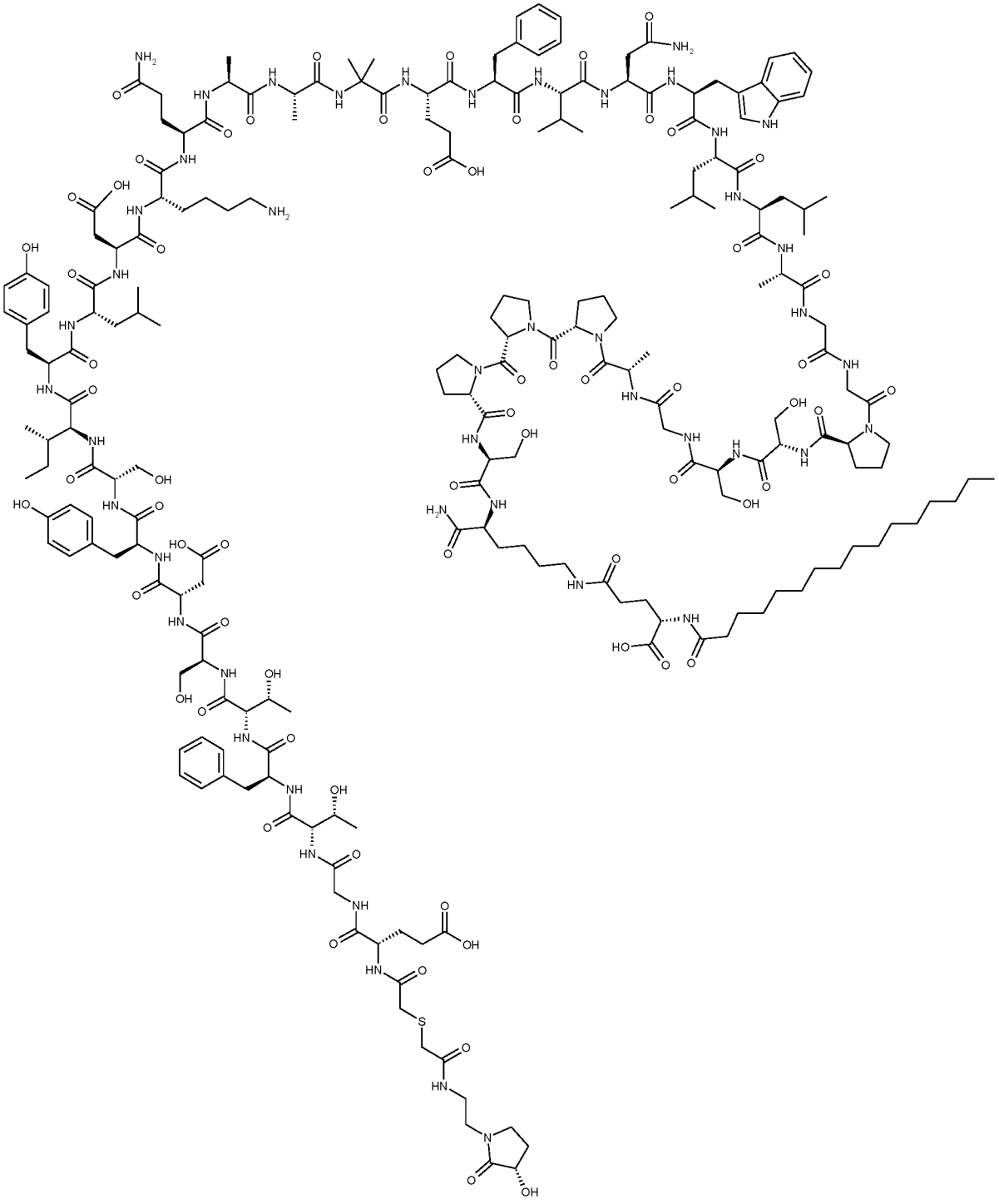
Сполука 65



,

Сполука 66

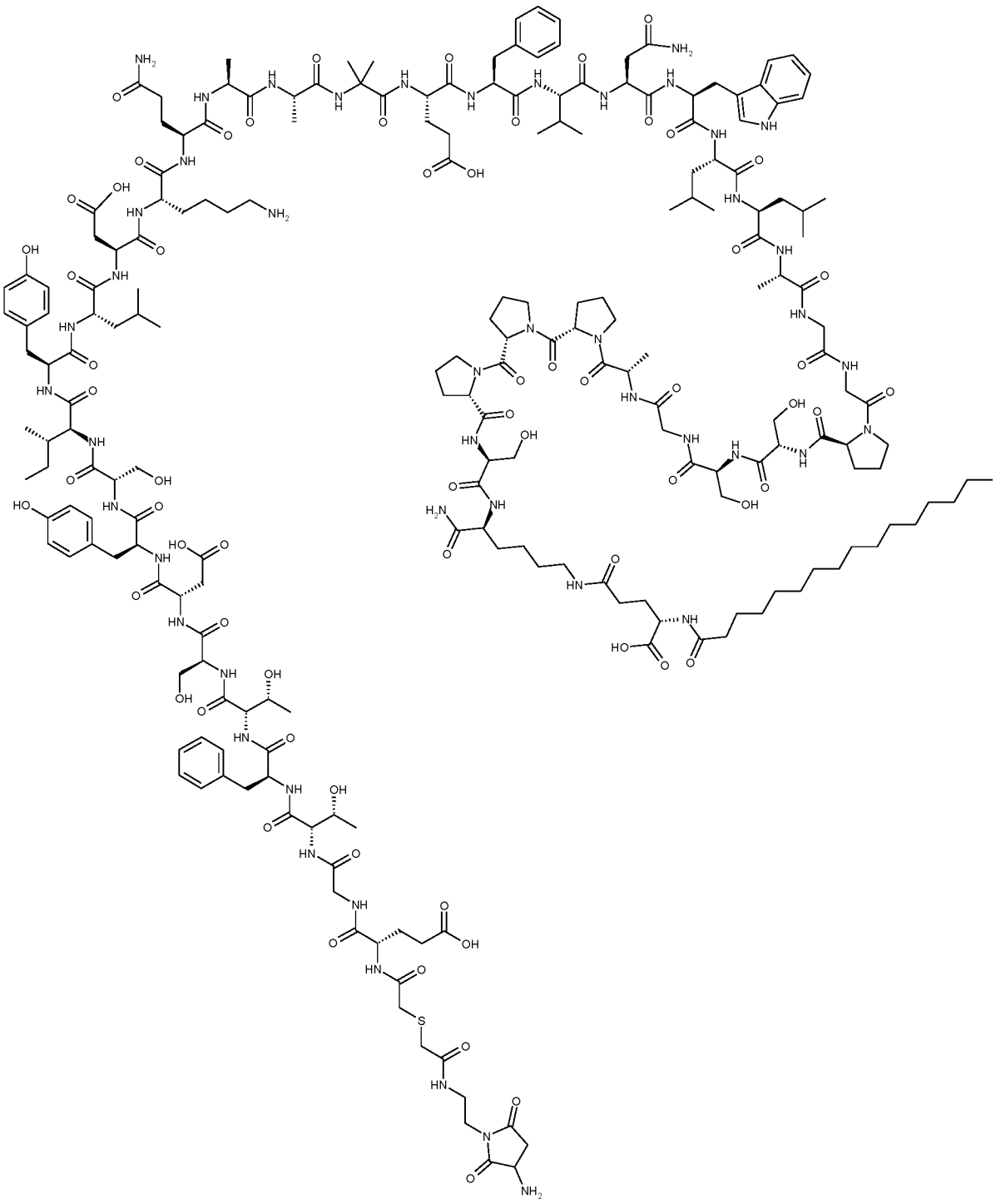
5



,

Сполука 67

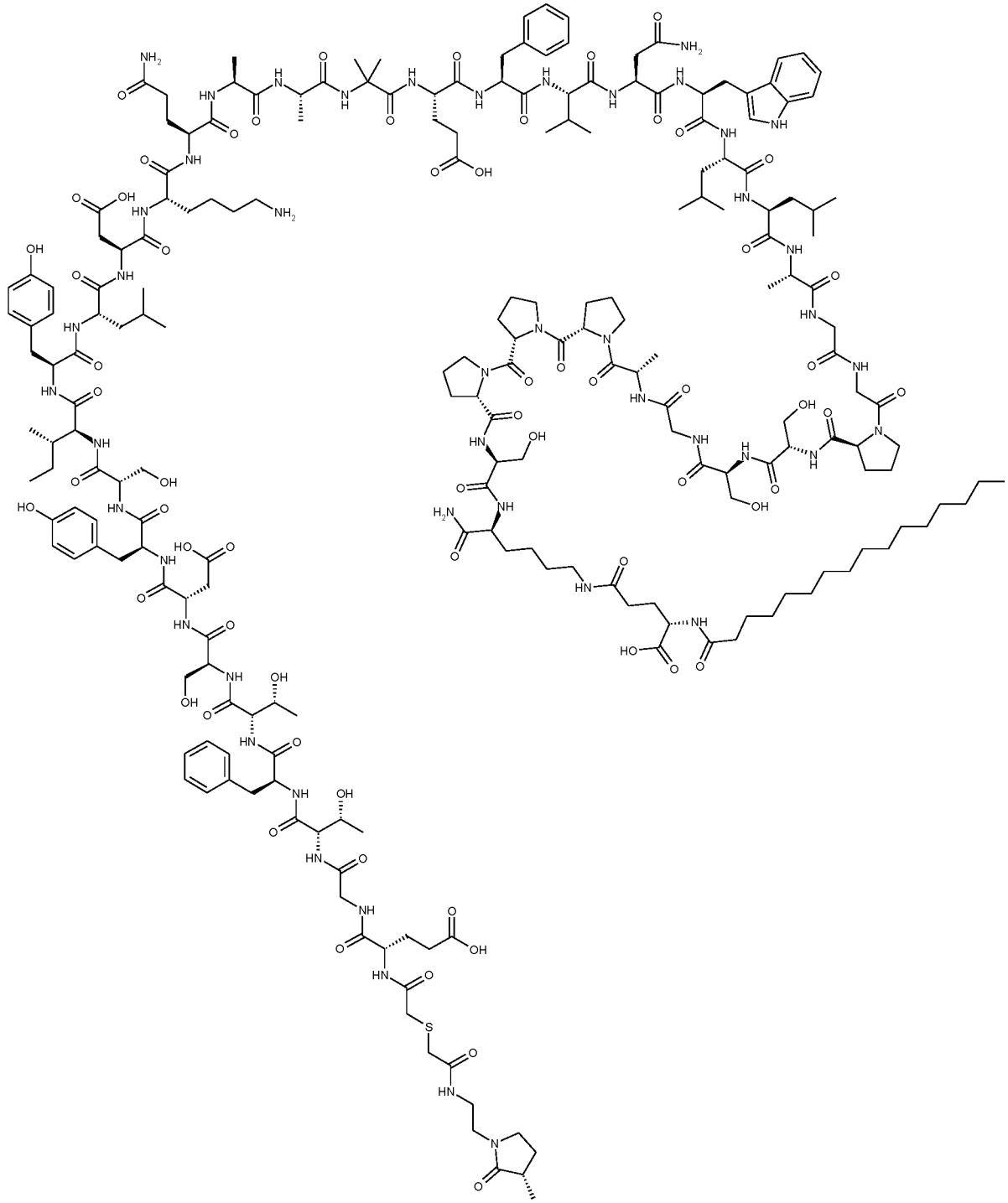
5



,

Сполука 68

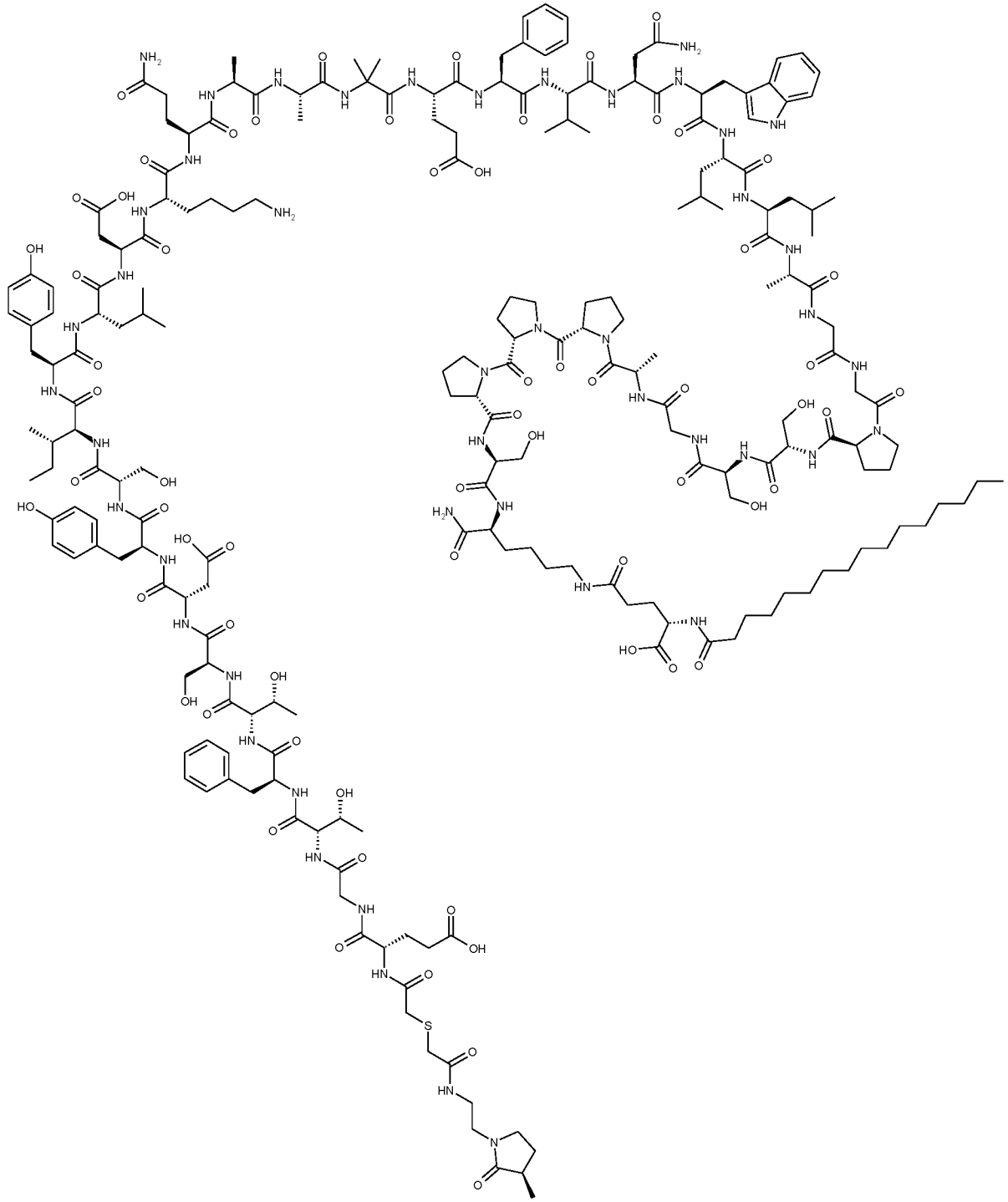
5



,

Сполука 69

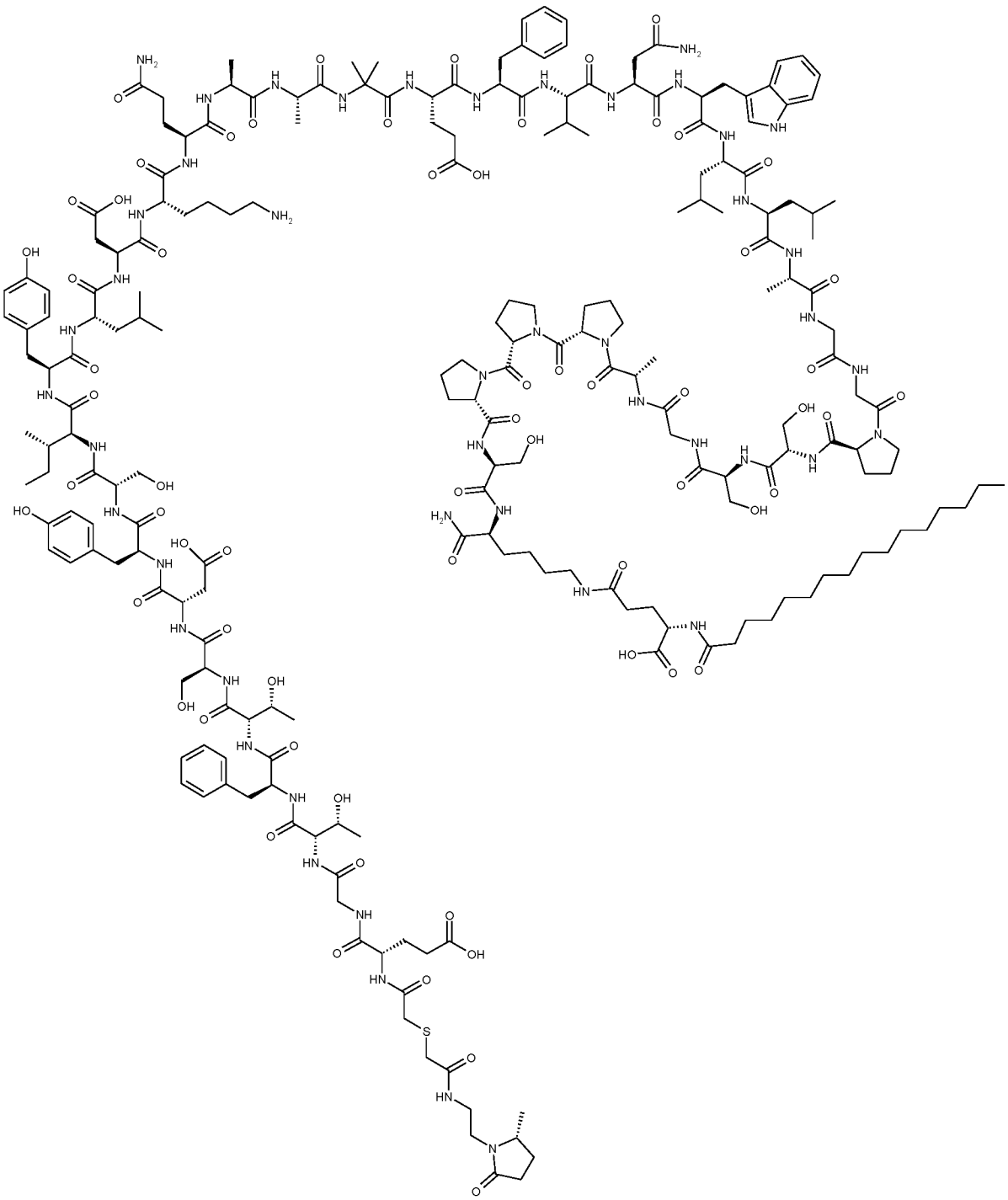
5



,

Сполука 74

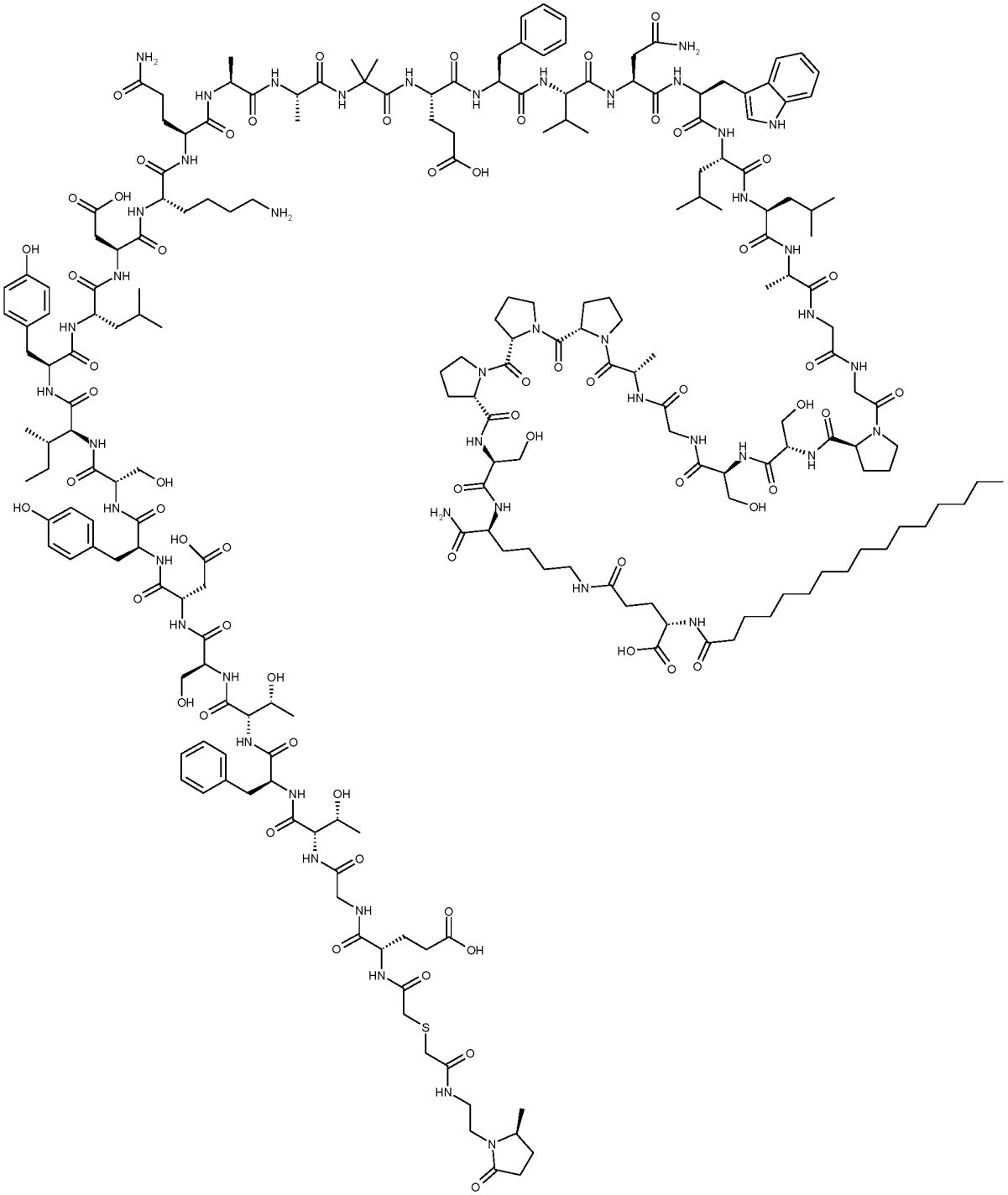
5



,

Сполука 75

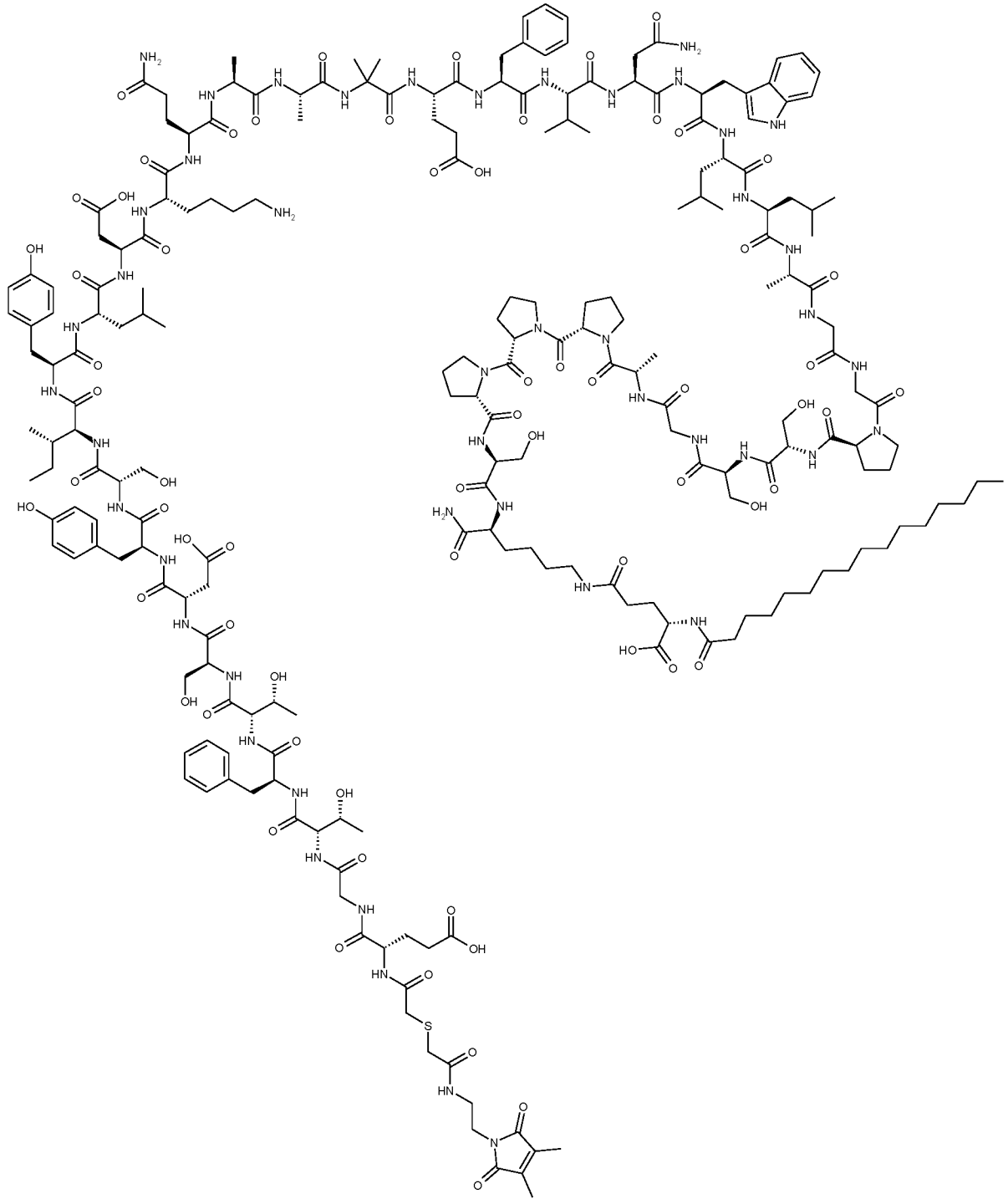
5



,

Сполука 77

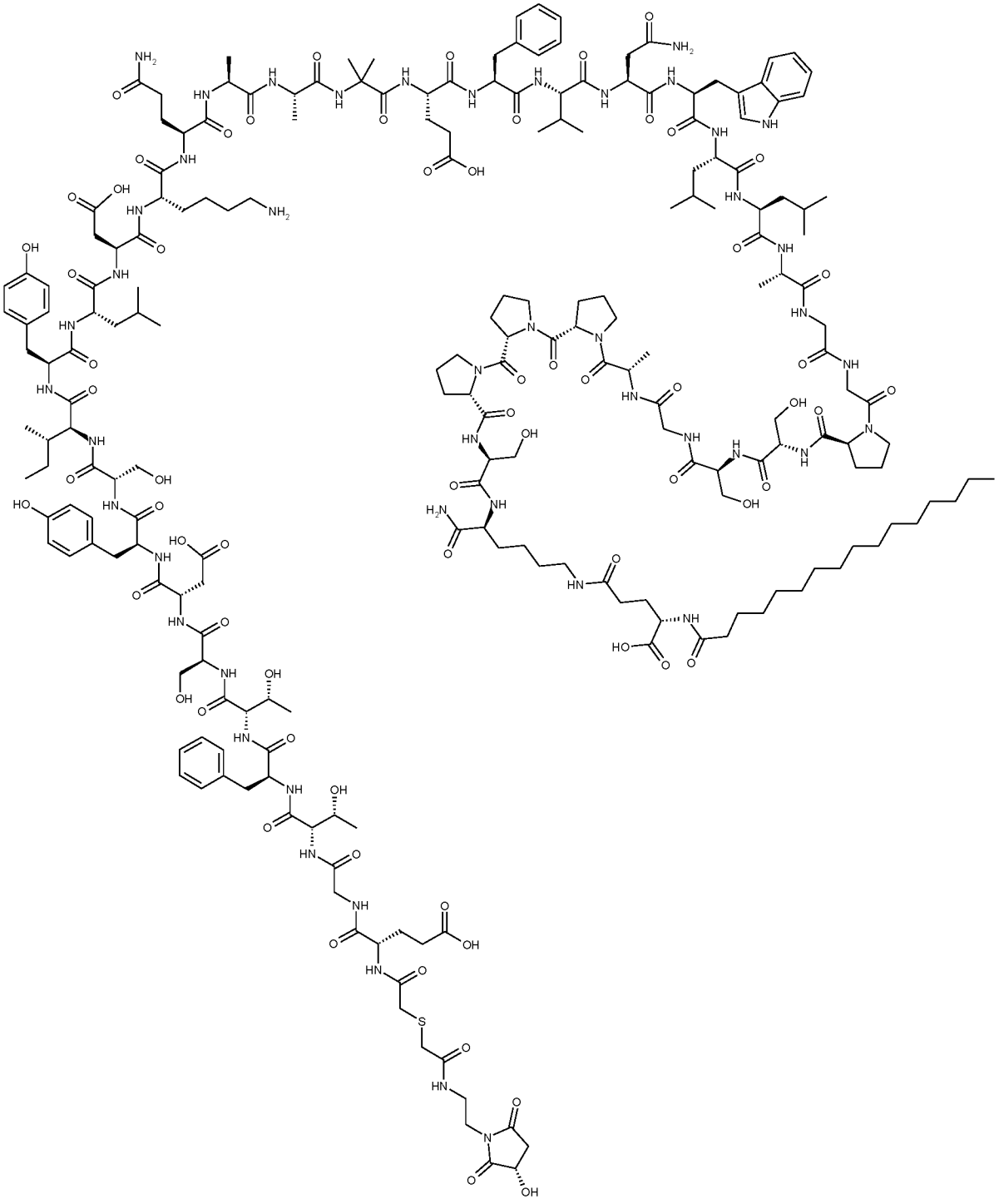
5



,

Сполука 78

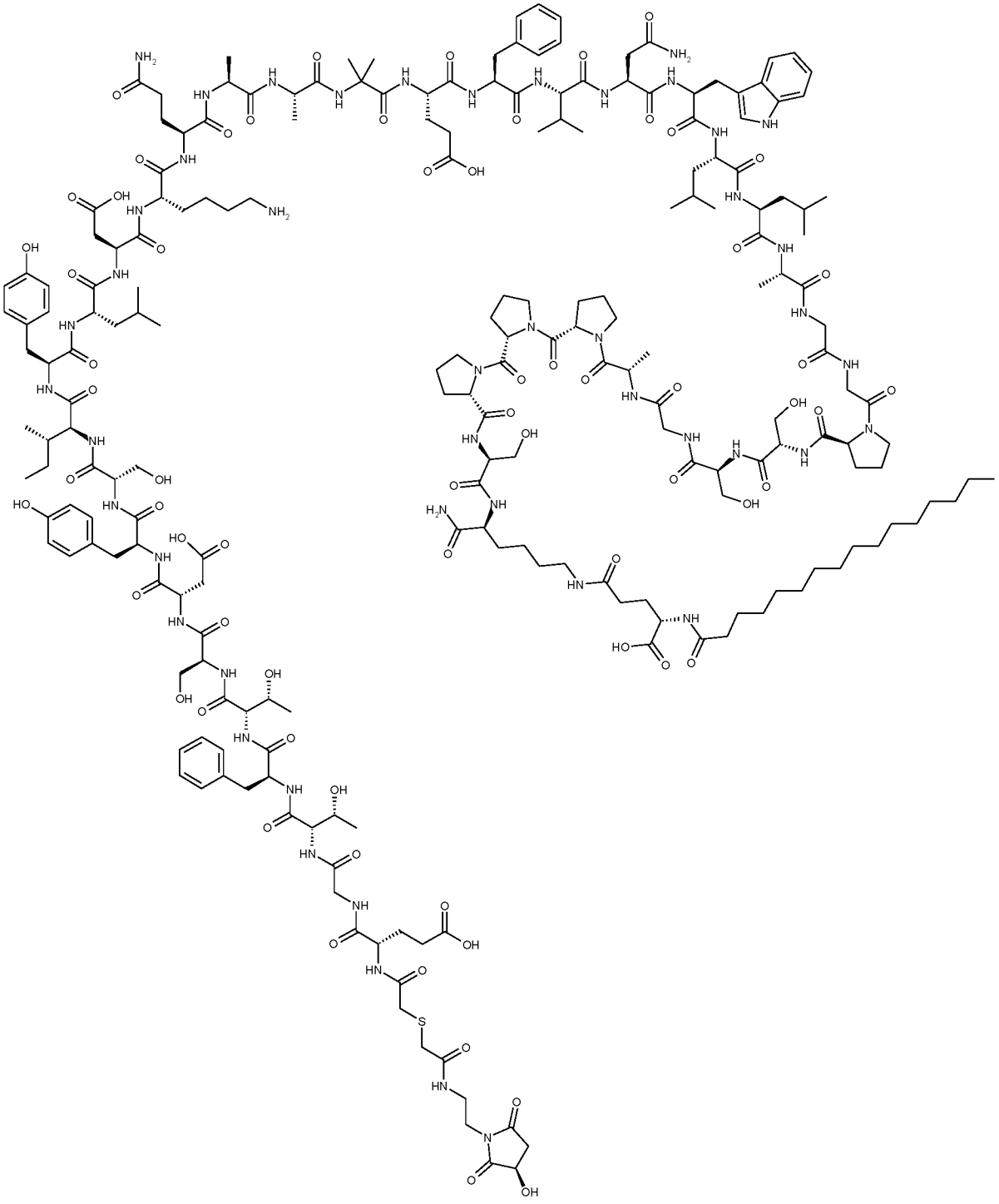
5



,

Сполука 79

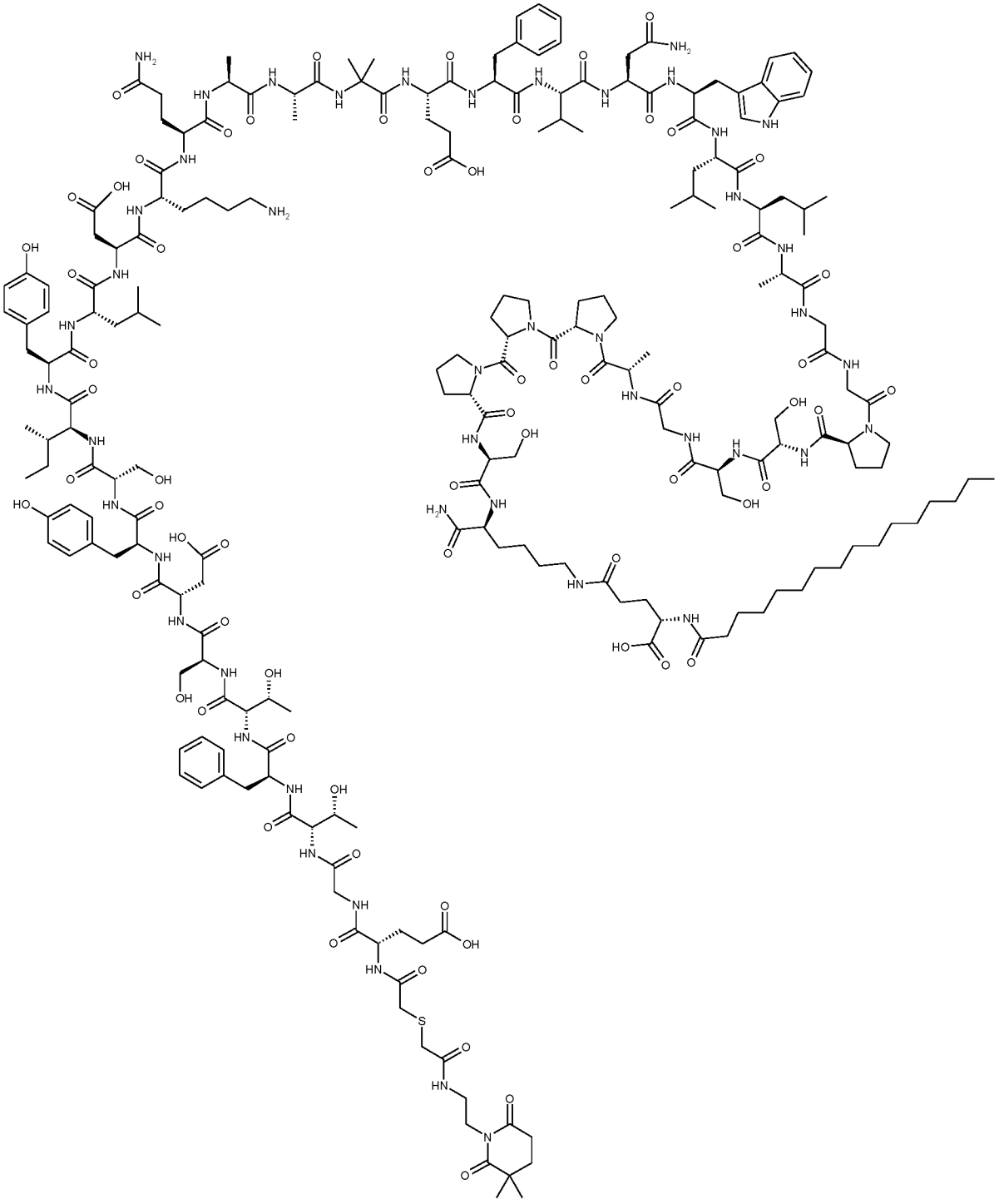
5



,

Сполука 81

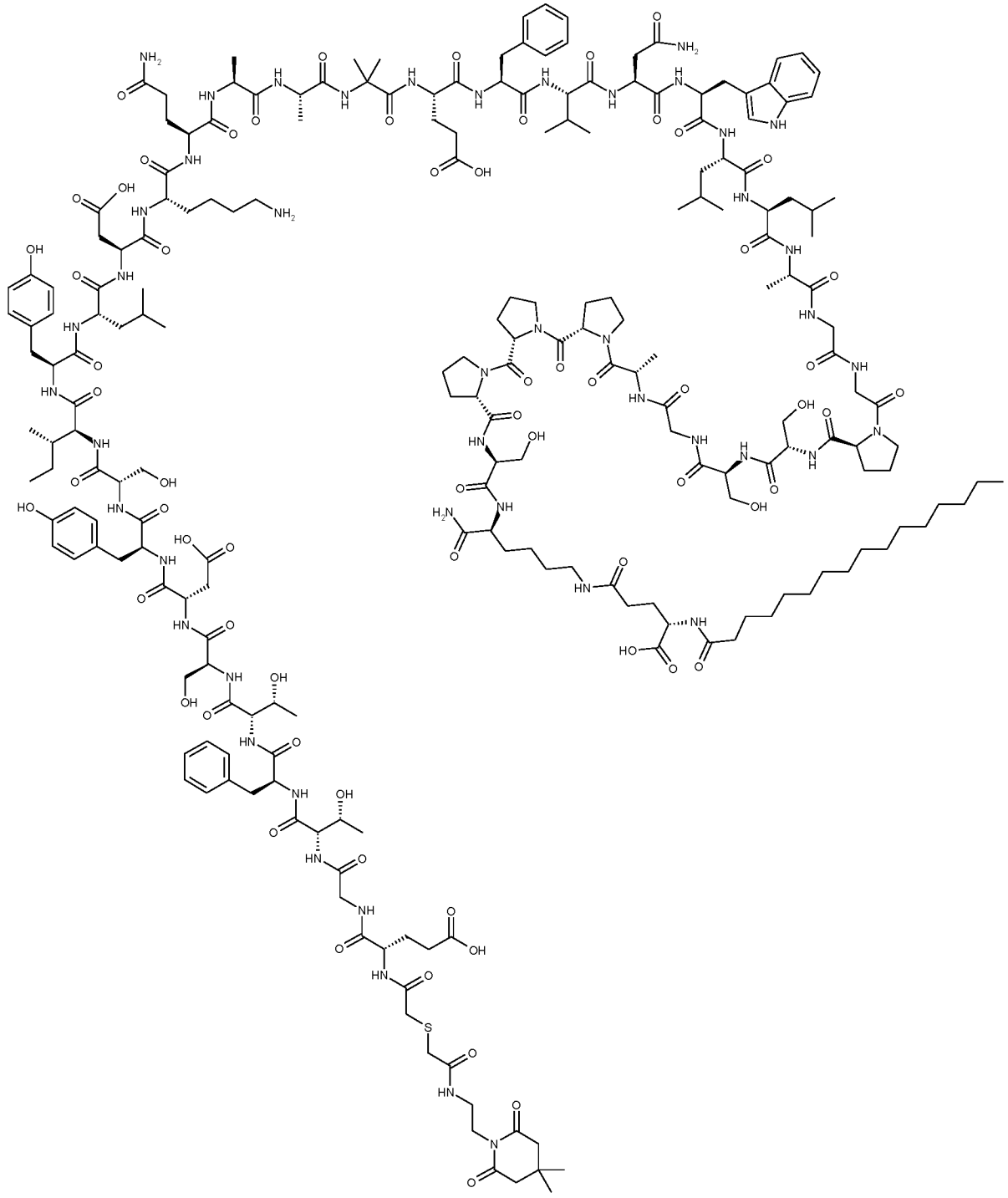
5



,

Сполука 82

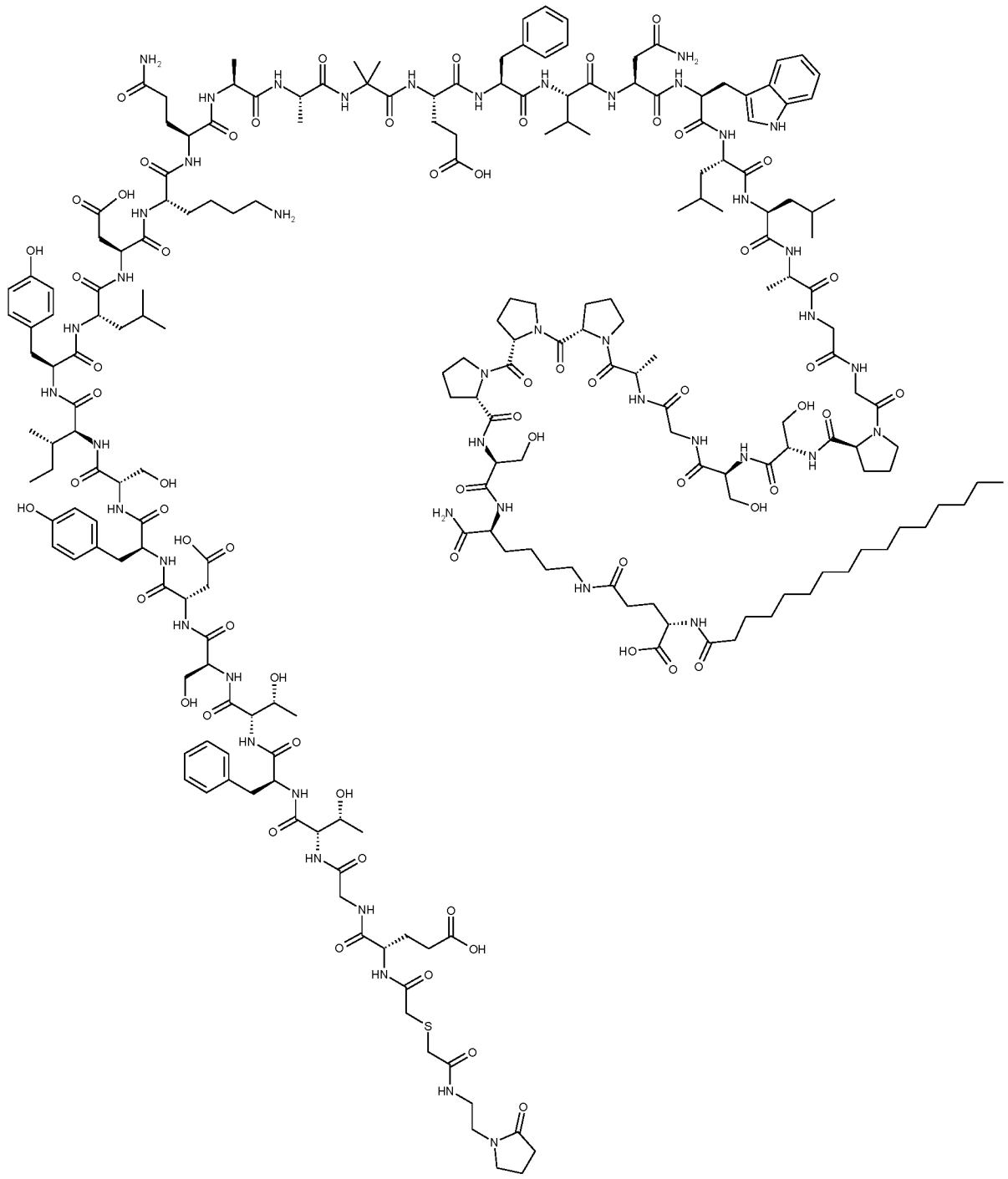
5



,

Сполука 83

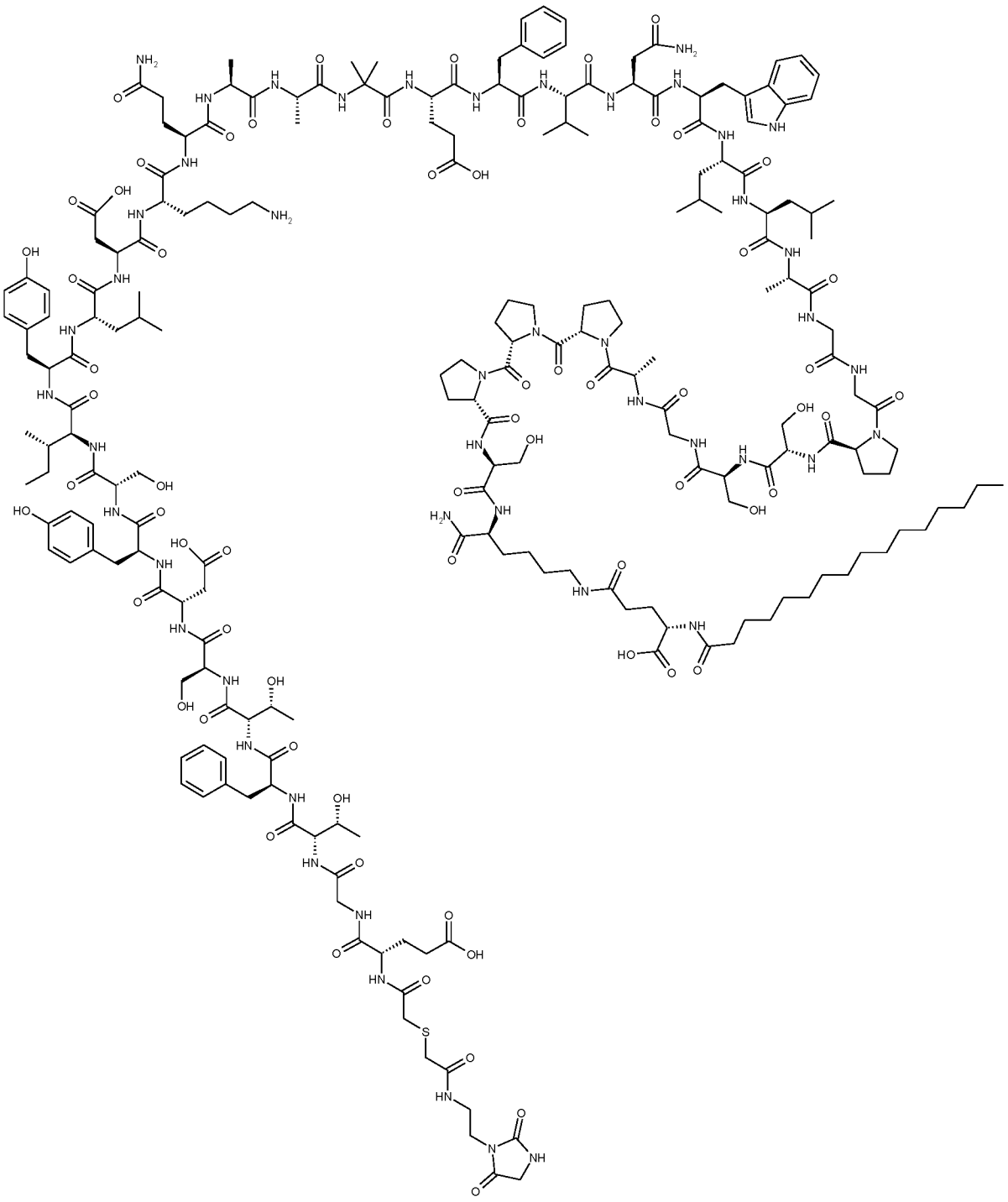
5



,

Сполука 84

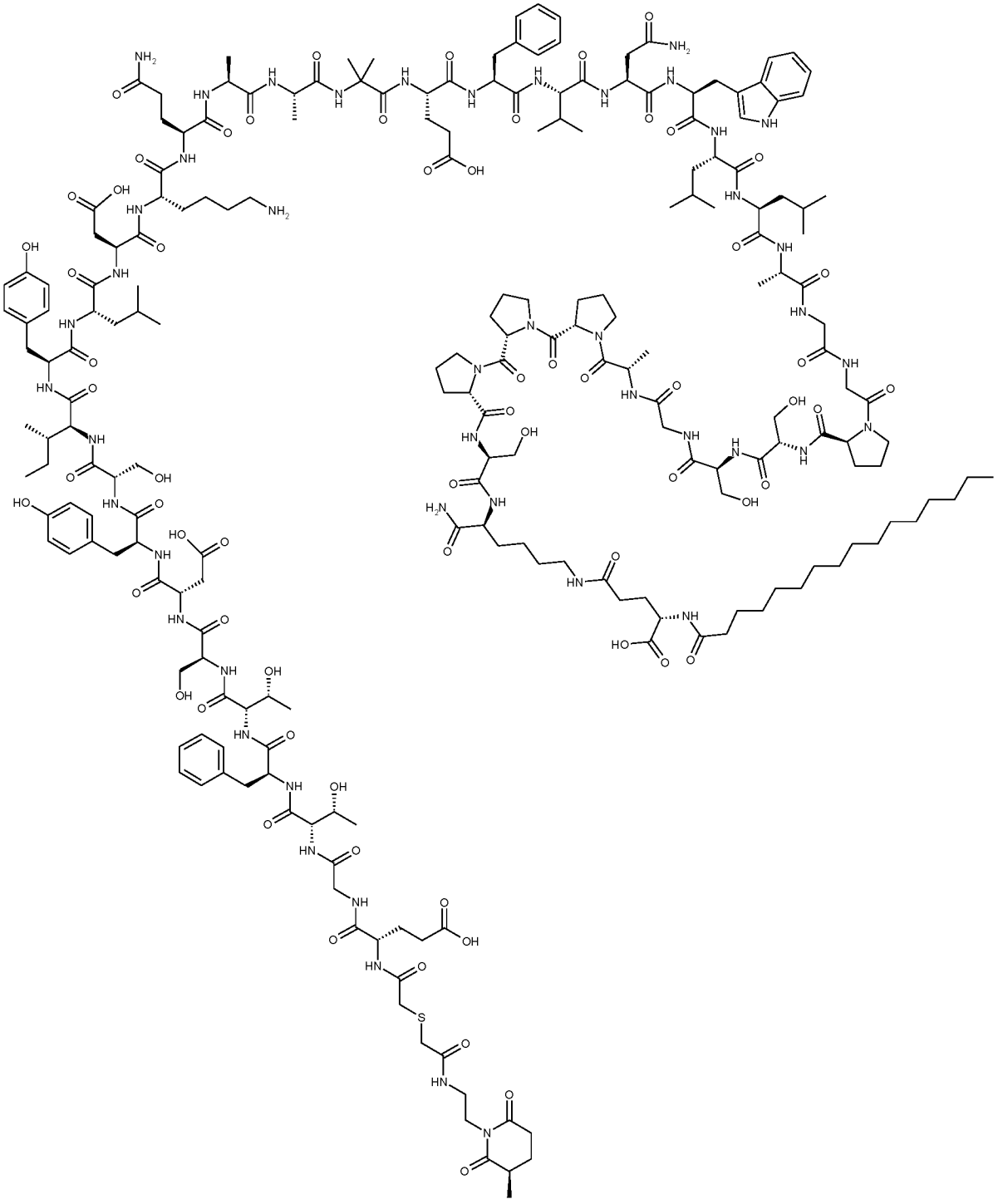
5



,

Сполука 85

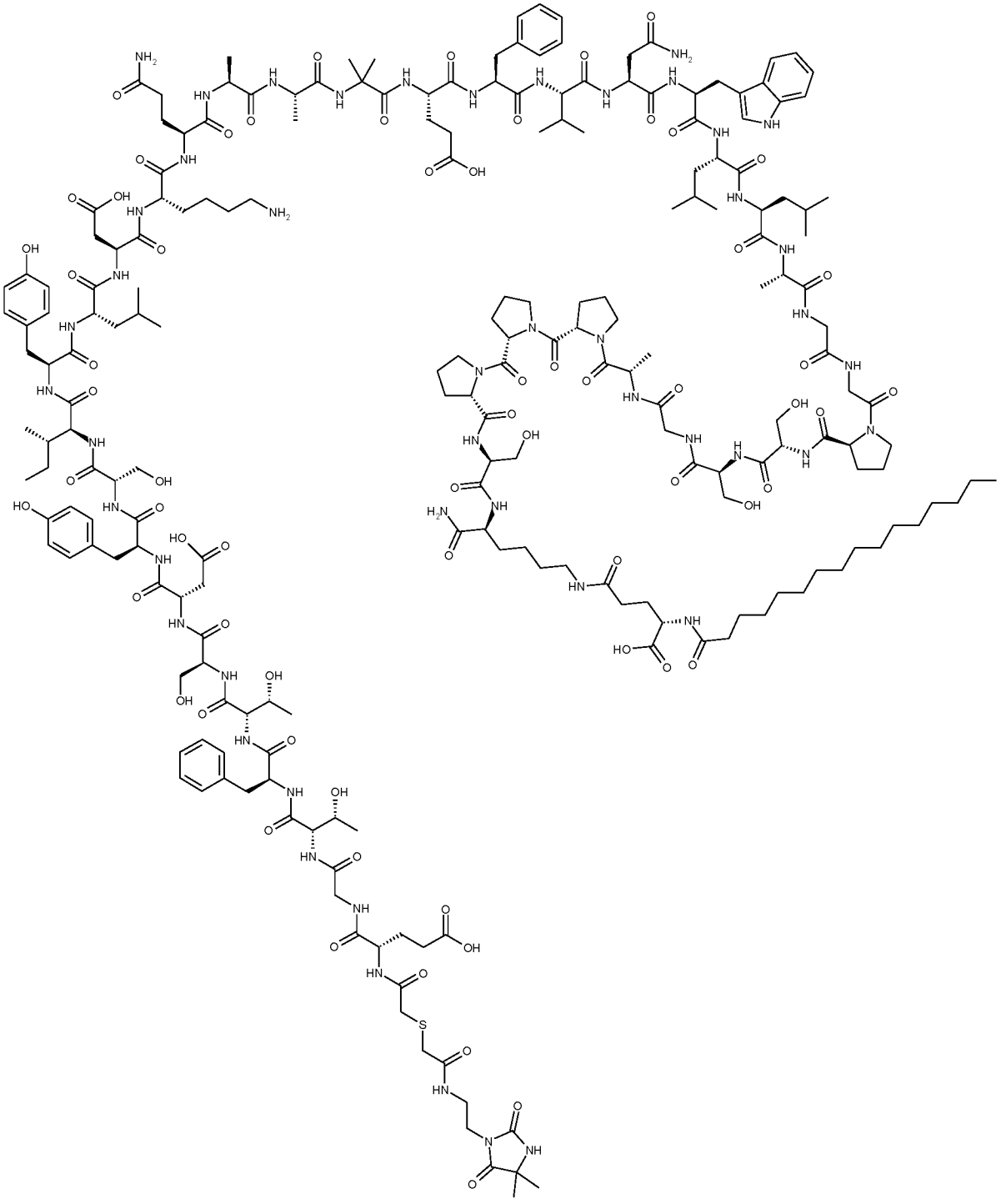
5



,

Сполука 87

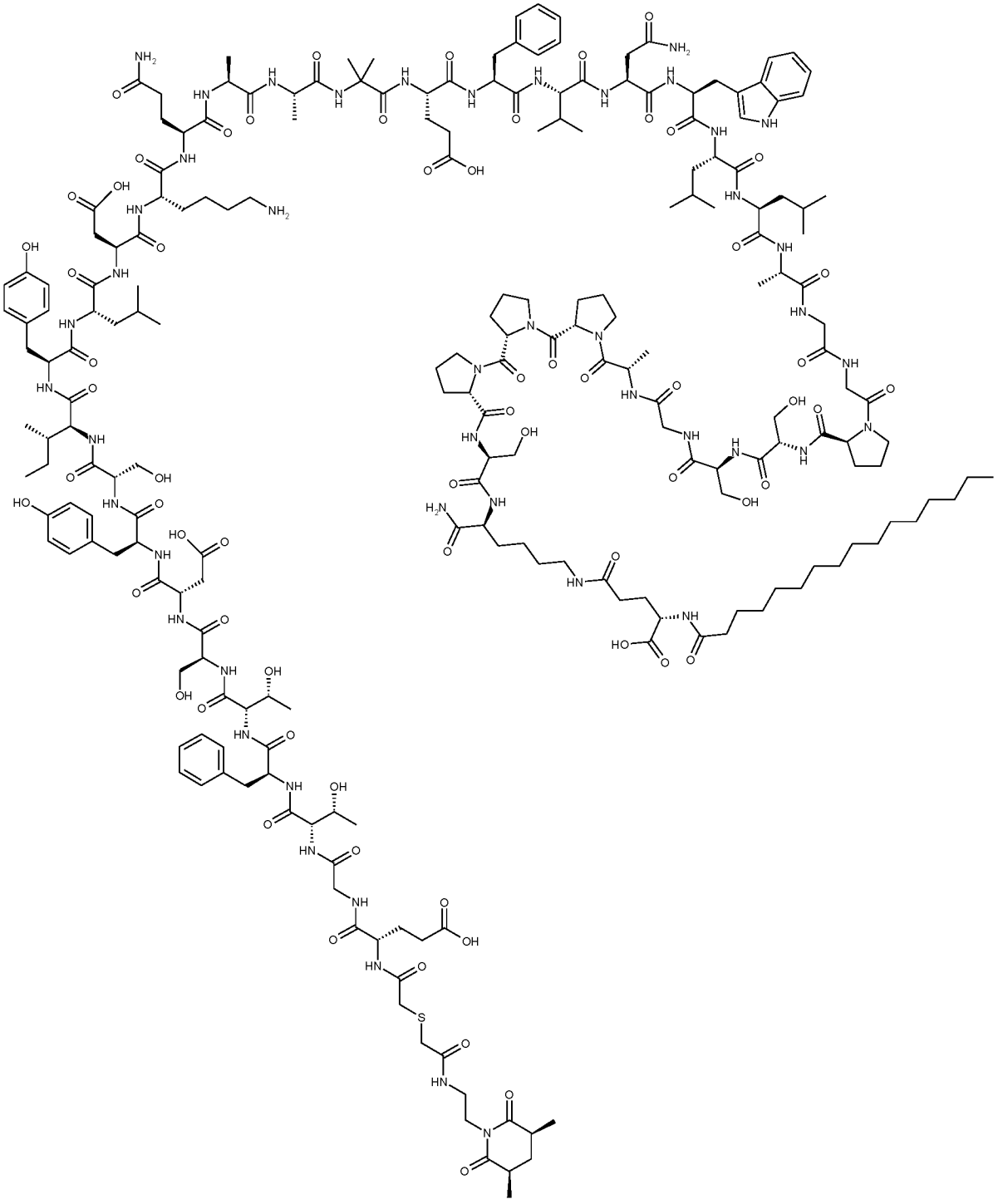
5



,

Сполука 88

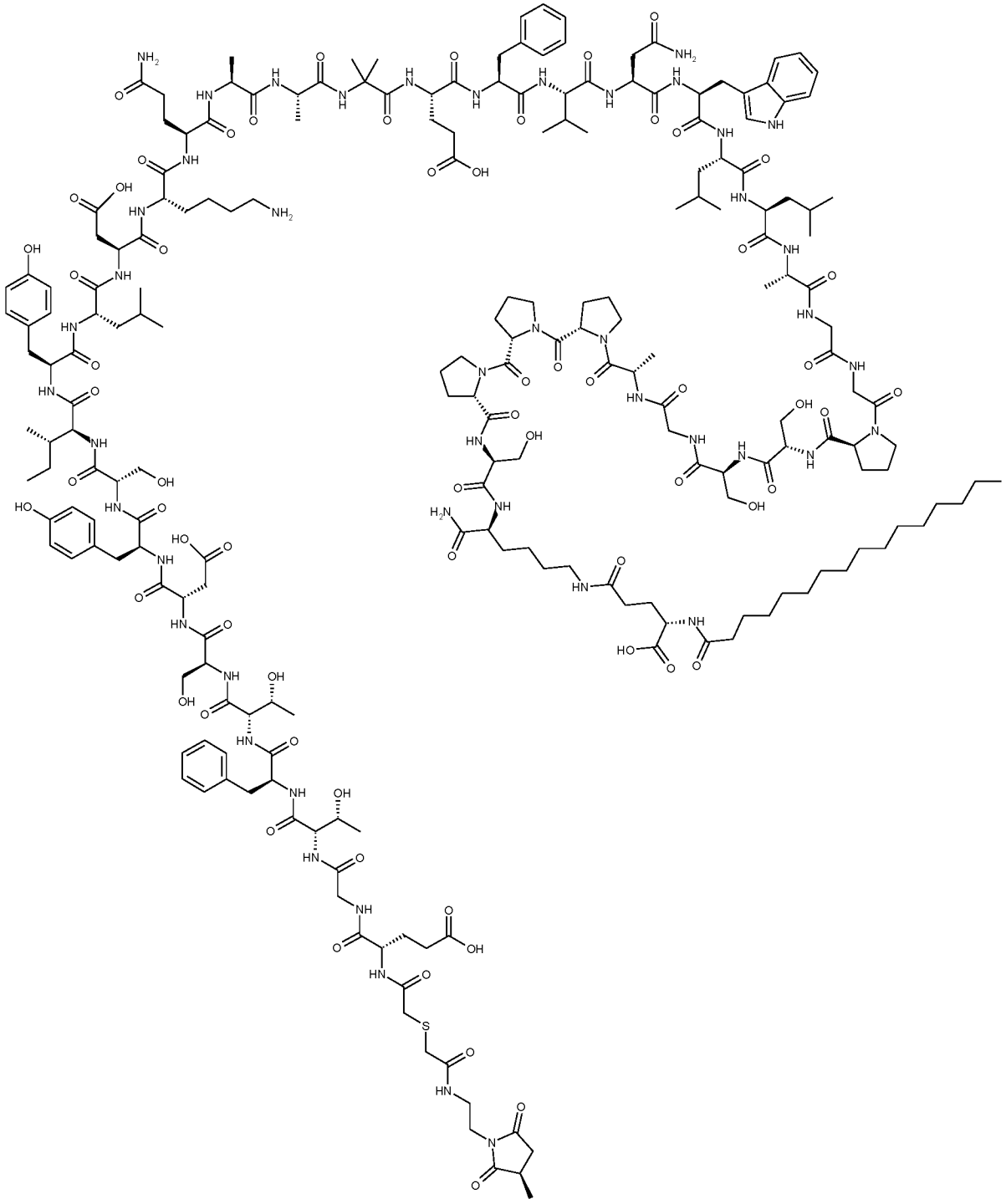
5



,

Сполука 89

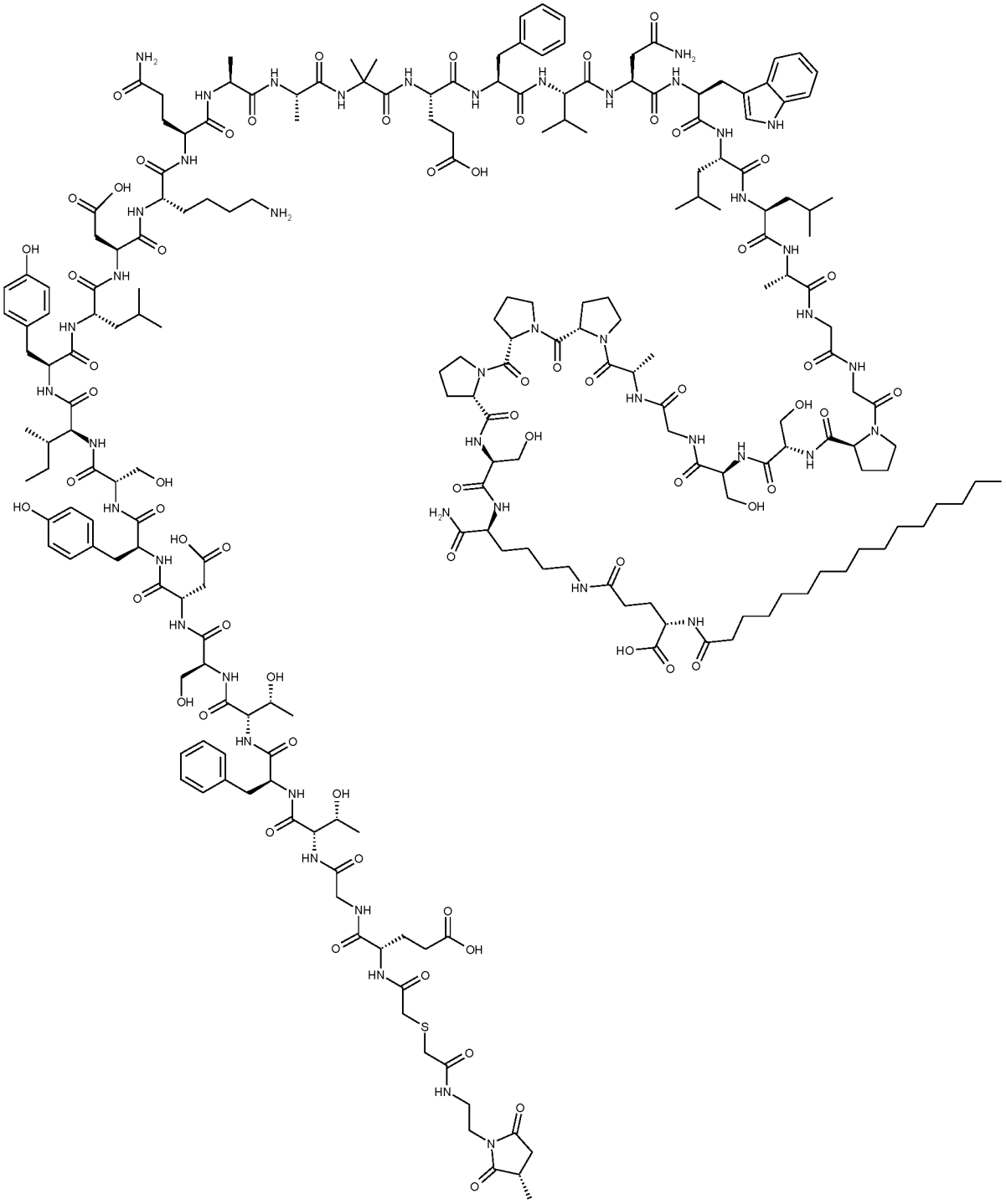
5



,

Сполука 91

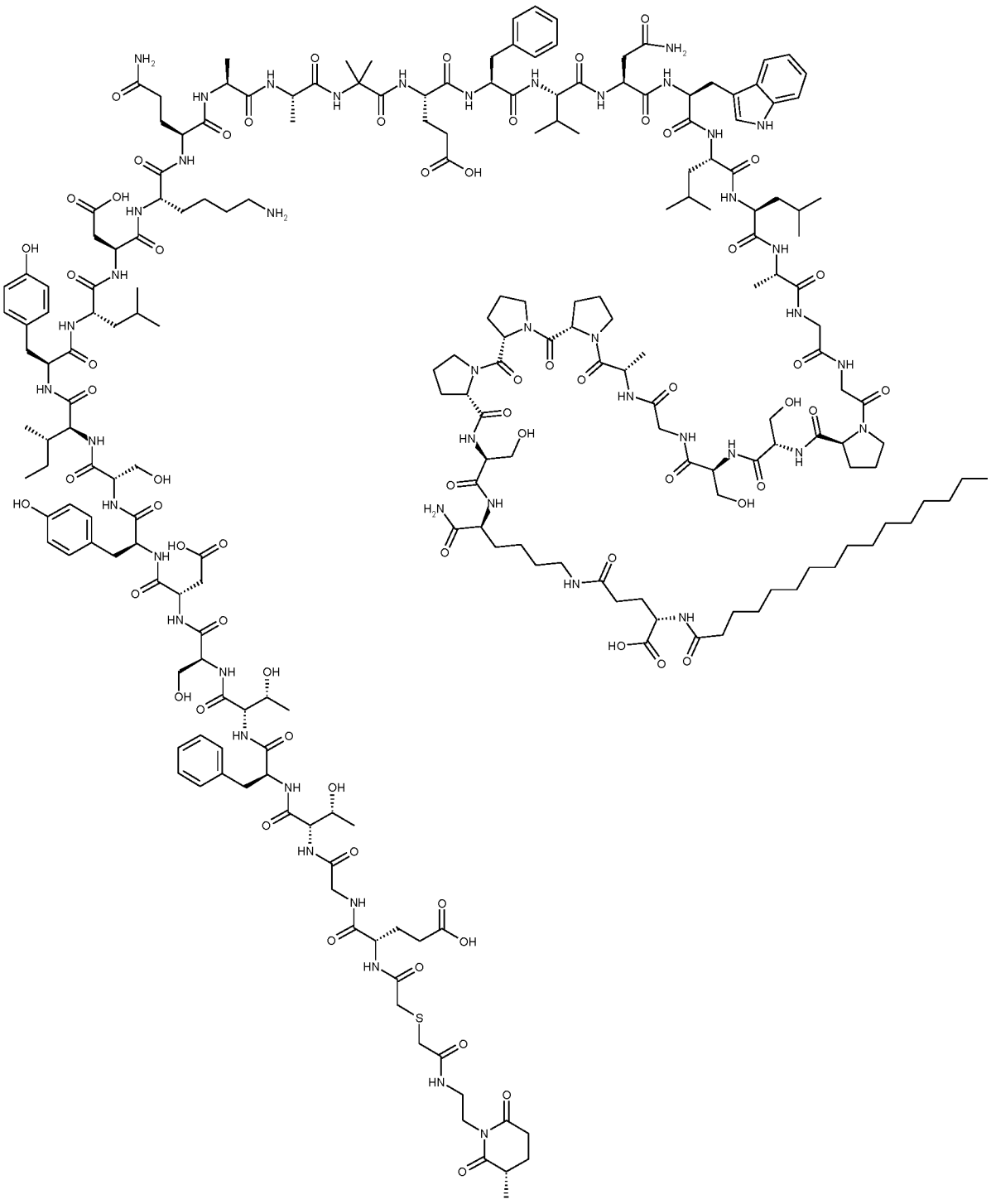
5



,

Сполука 92

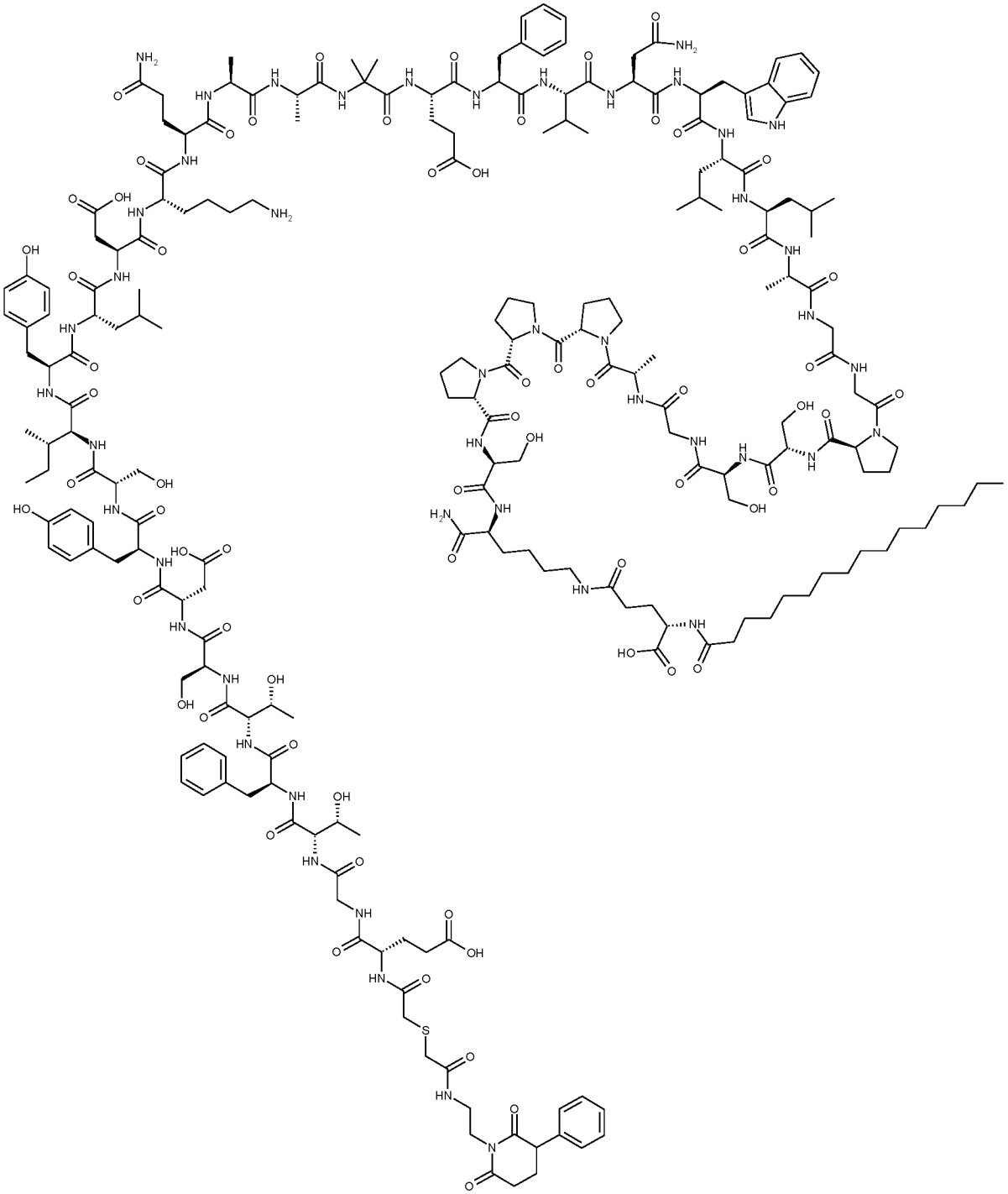
5



,

Сполука 95

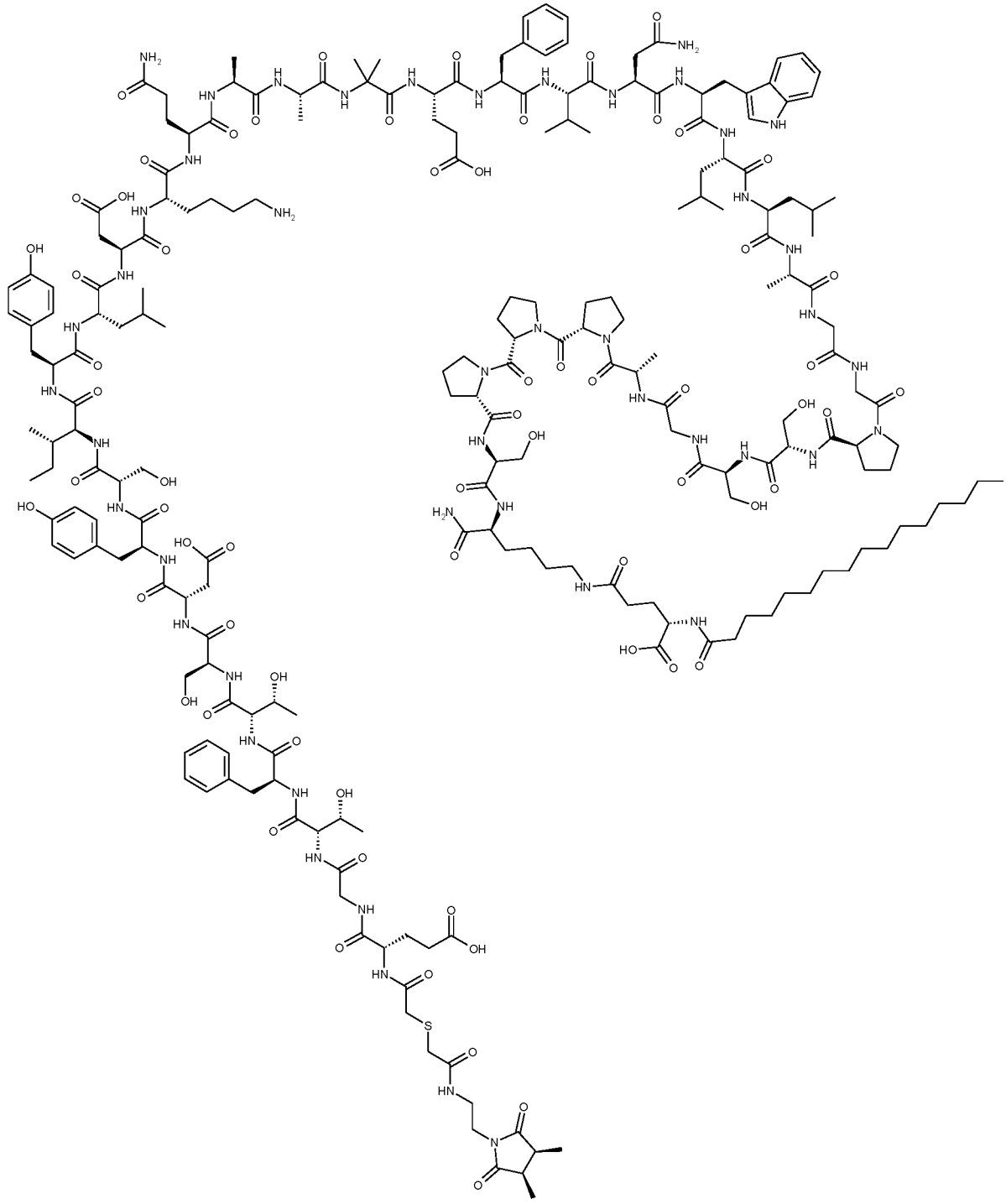
5



,

Сполука 96

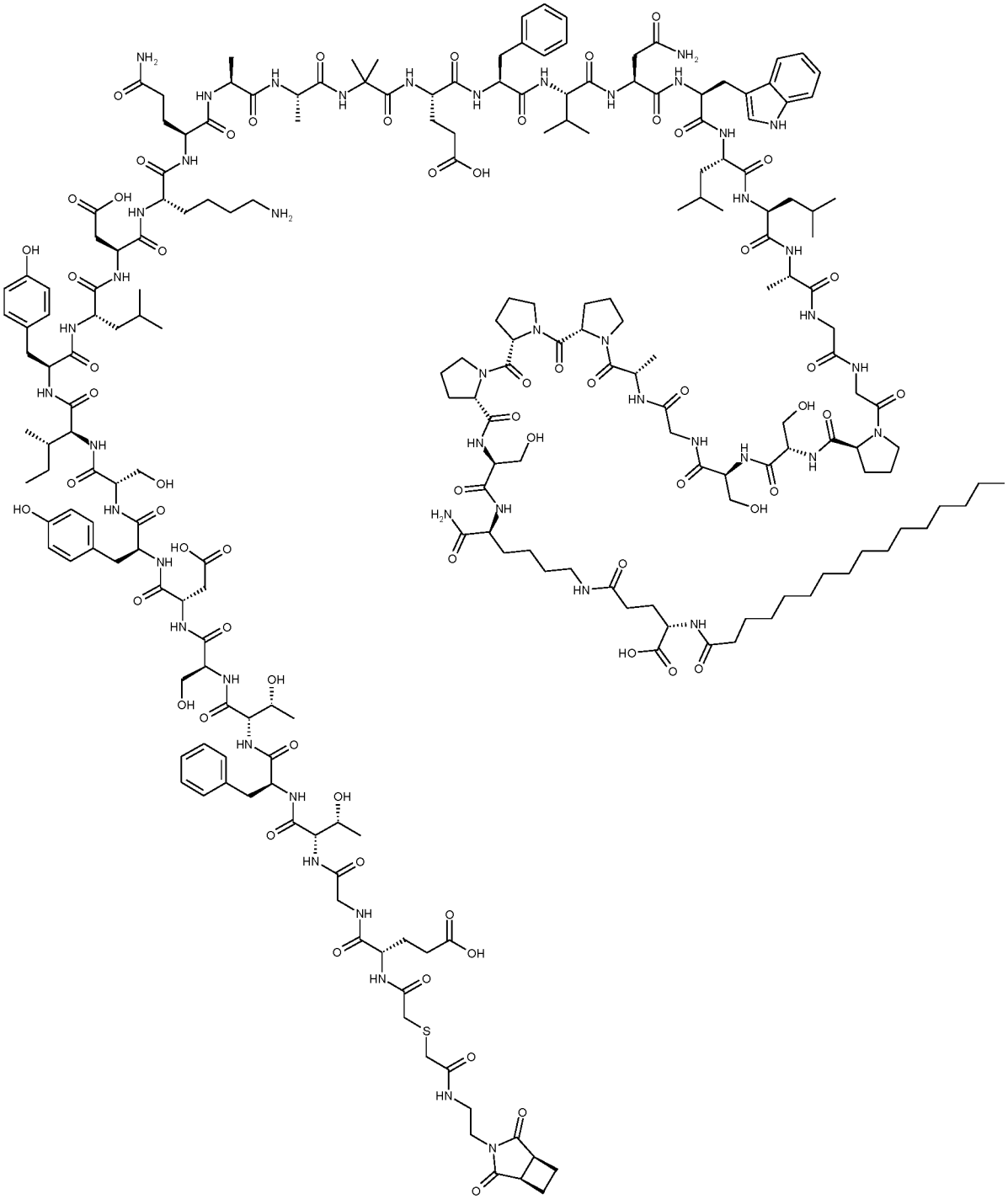
5



,

Сполука 97

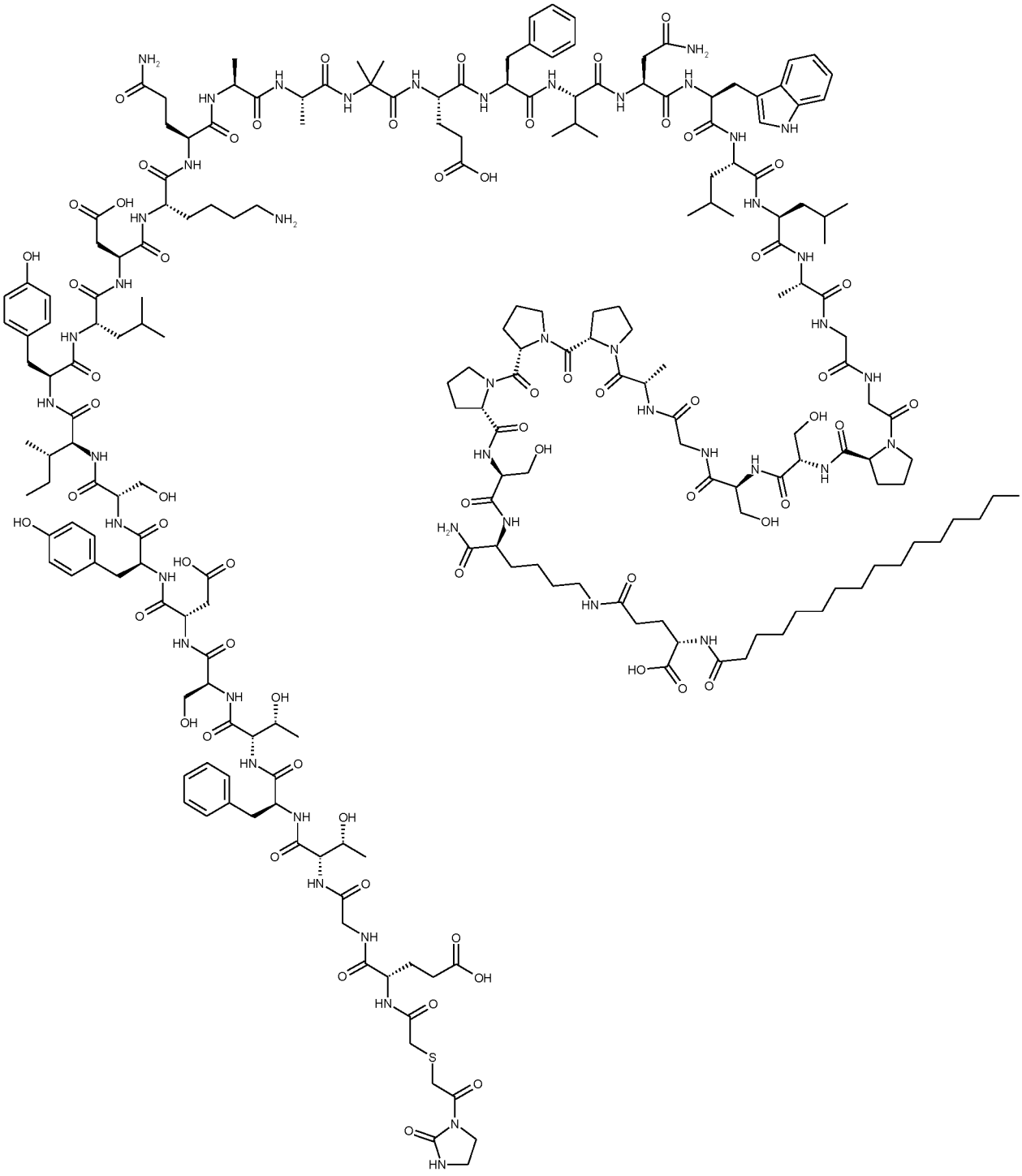
5



,

Сполука 98

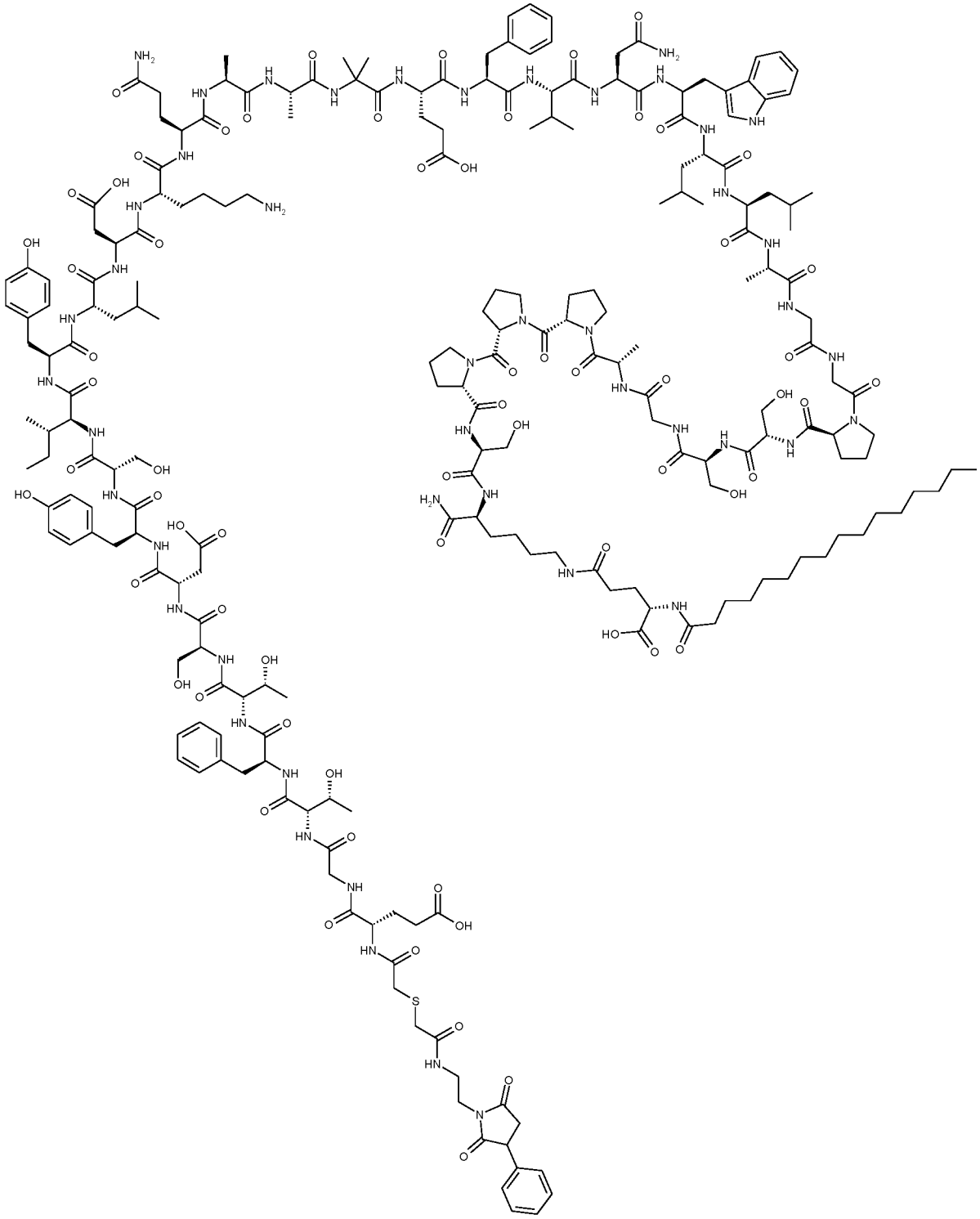
5



,

Сполука 99

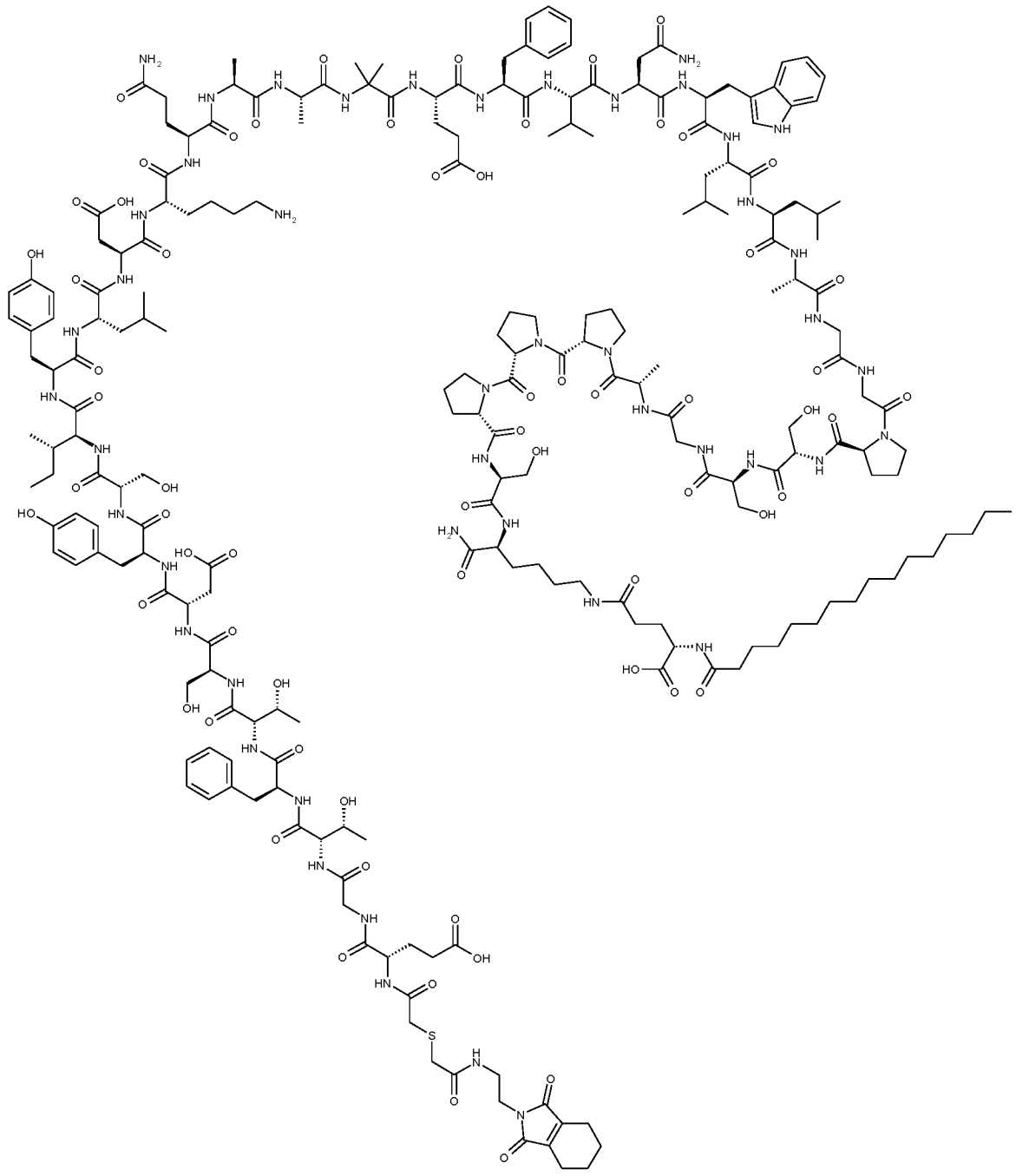
5



,

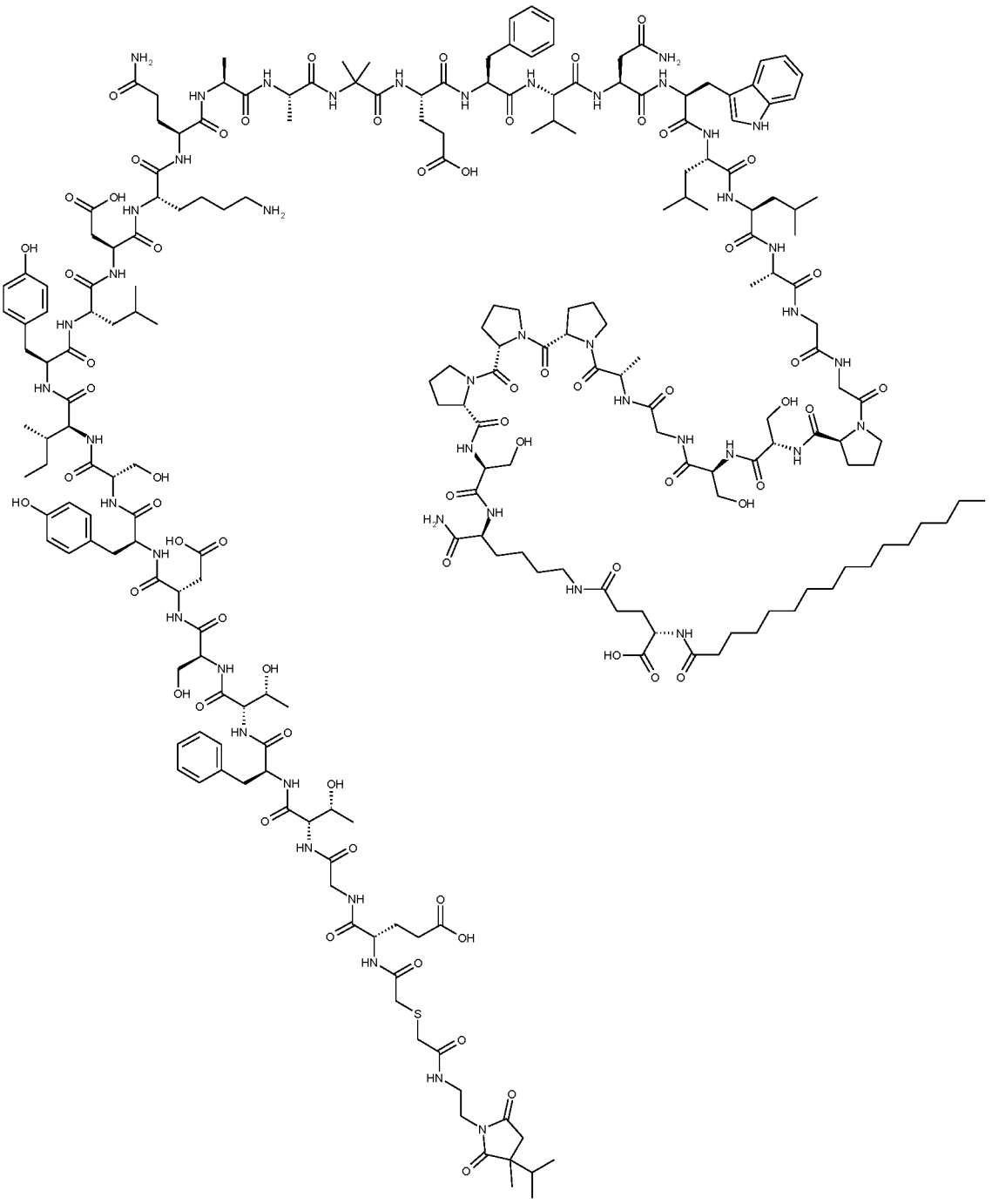
Сполука 100

5



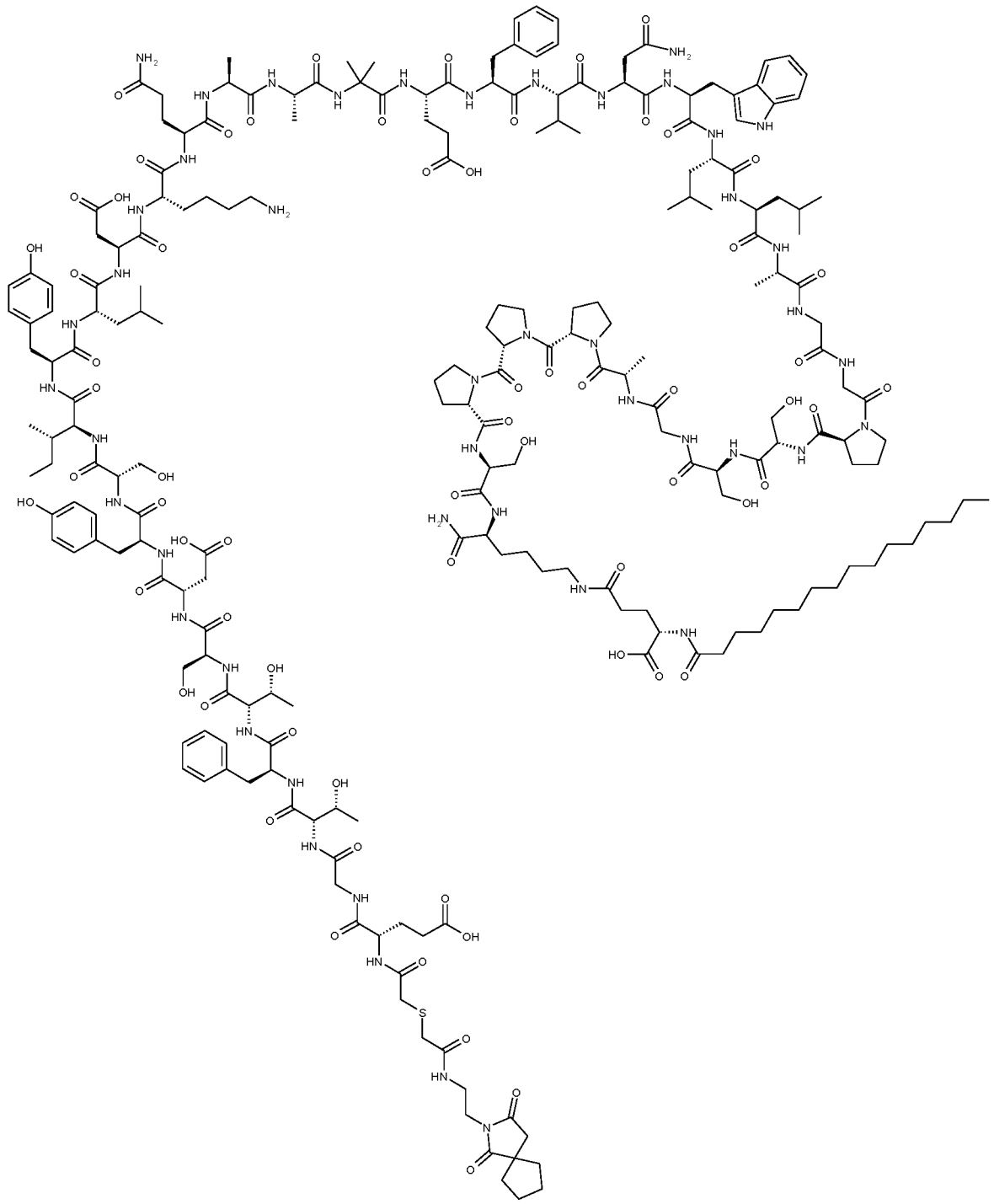
,

Сполука 101

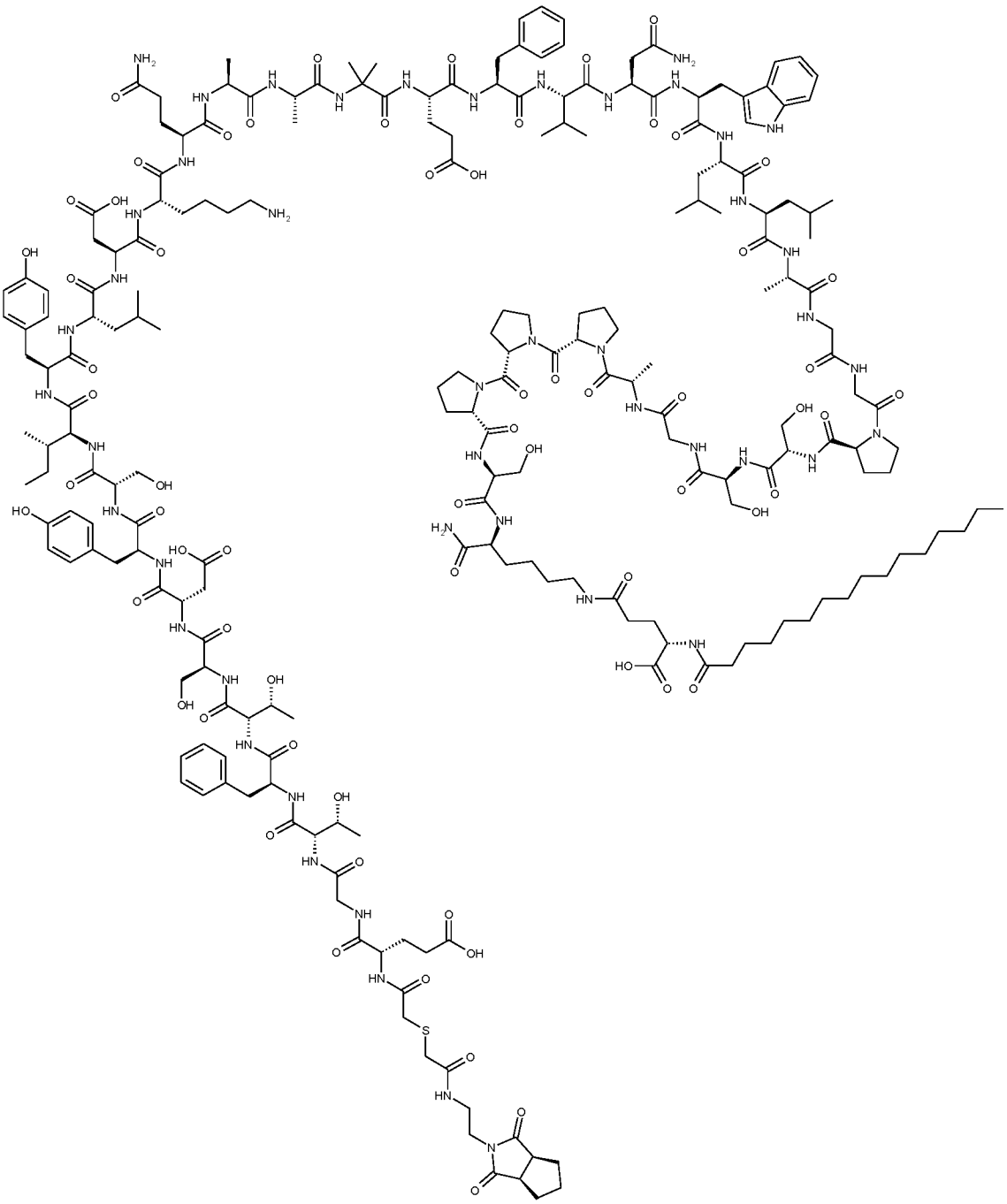


,

Сполука 102

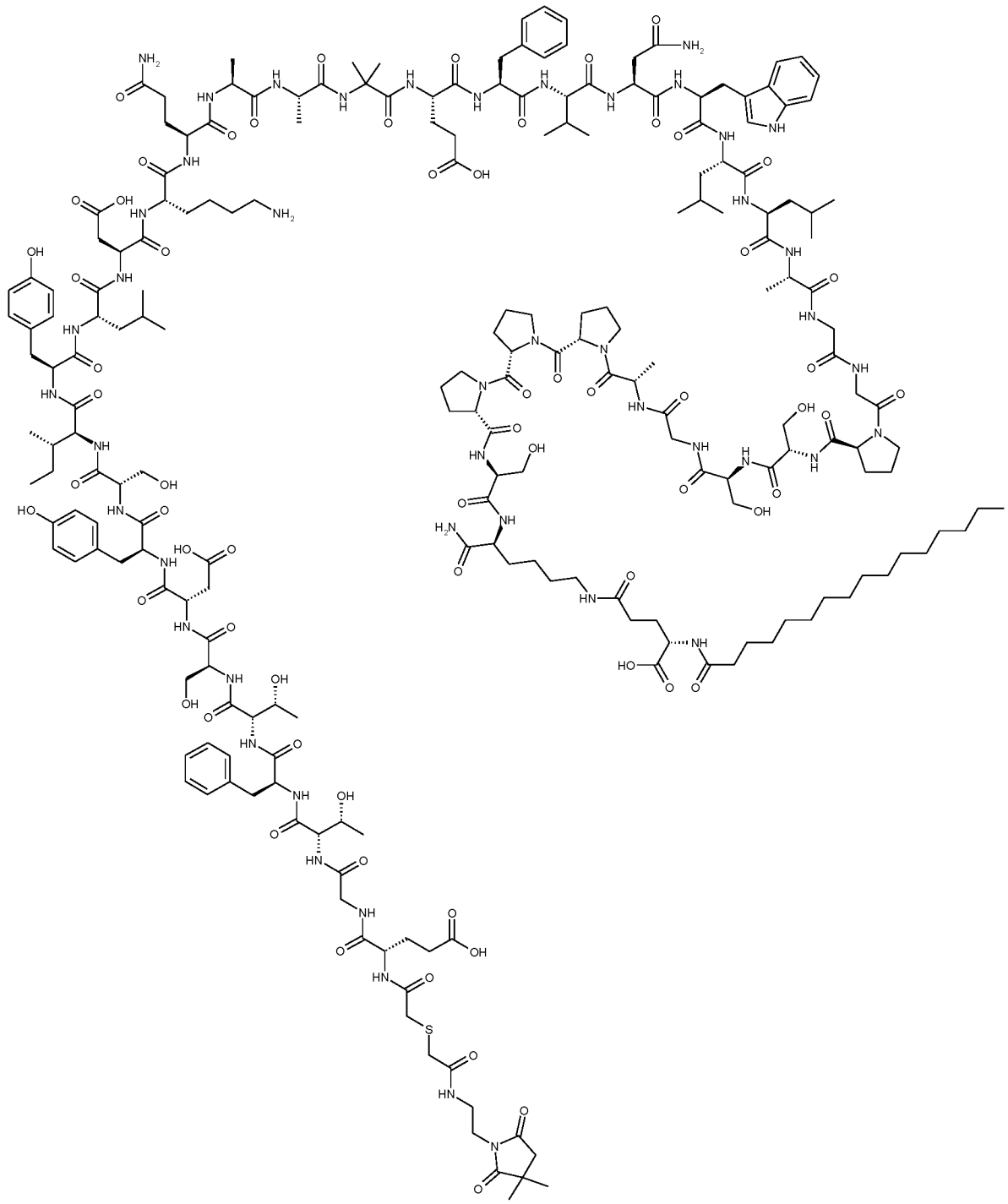


Сполука 103



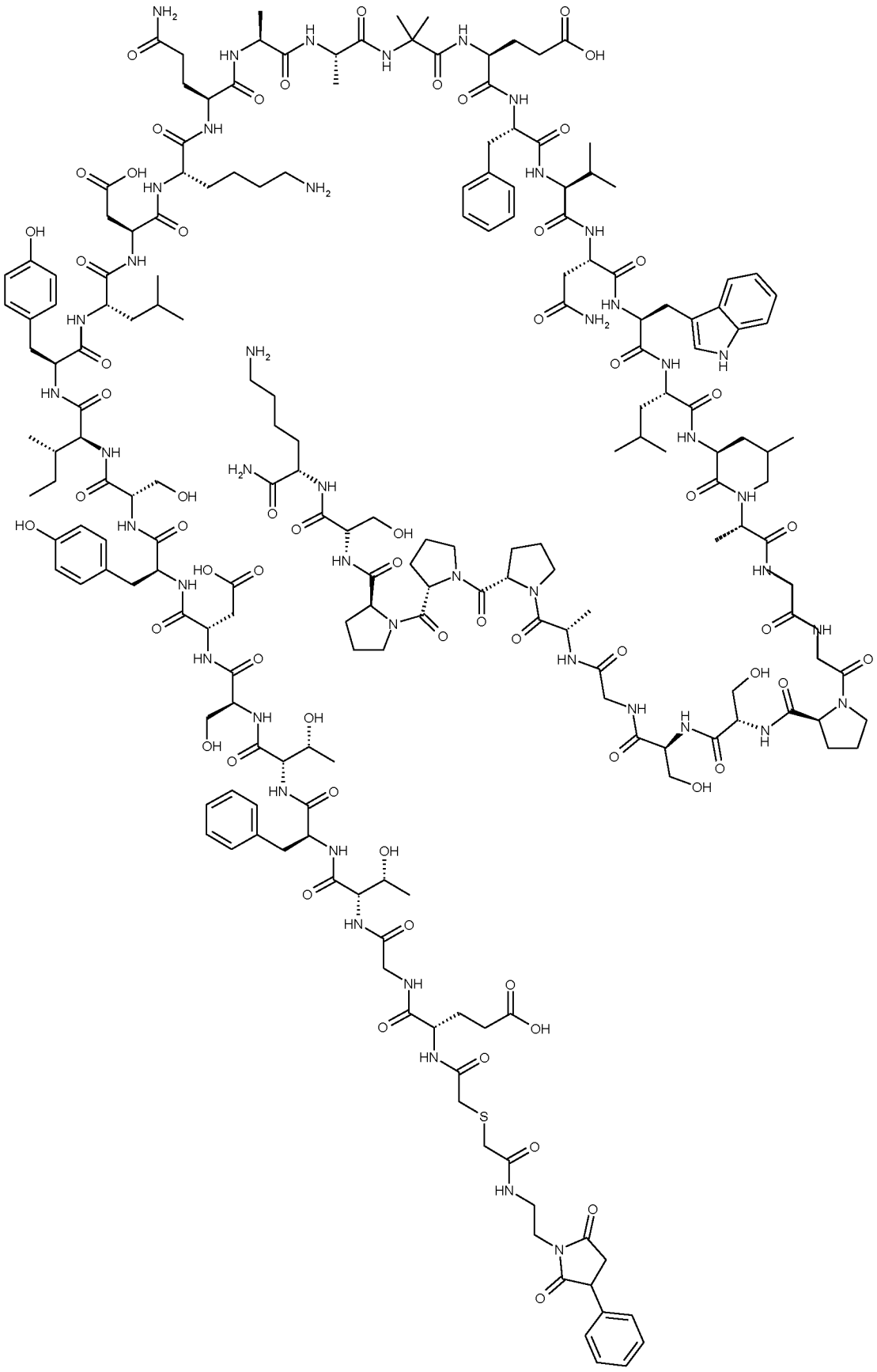
,

Сполука 104



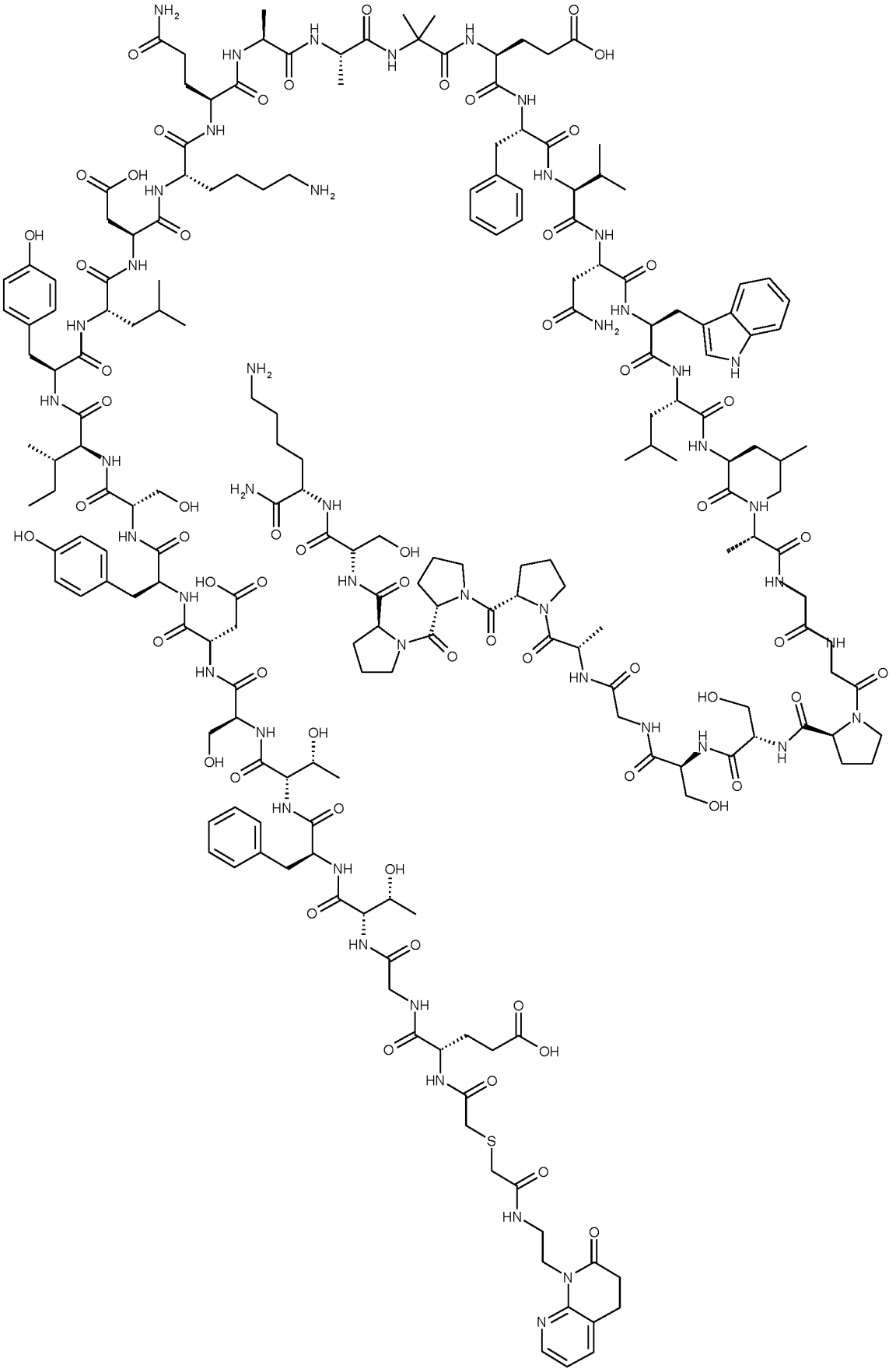
,

Сполука 105



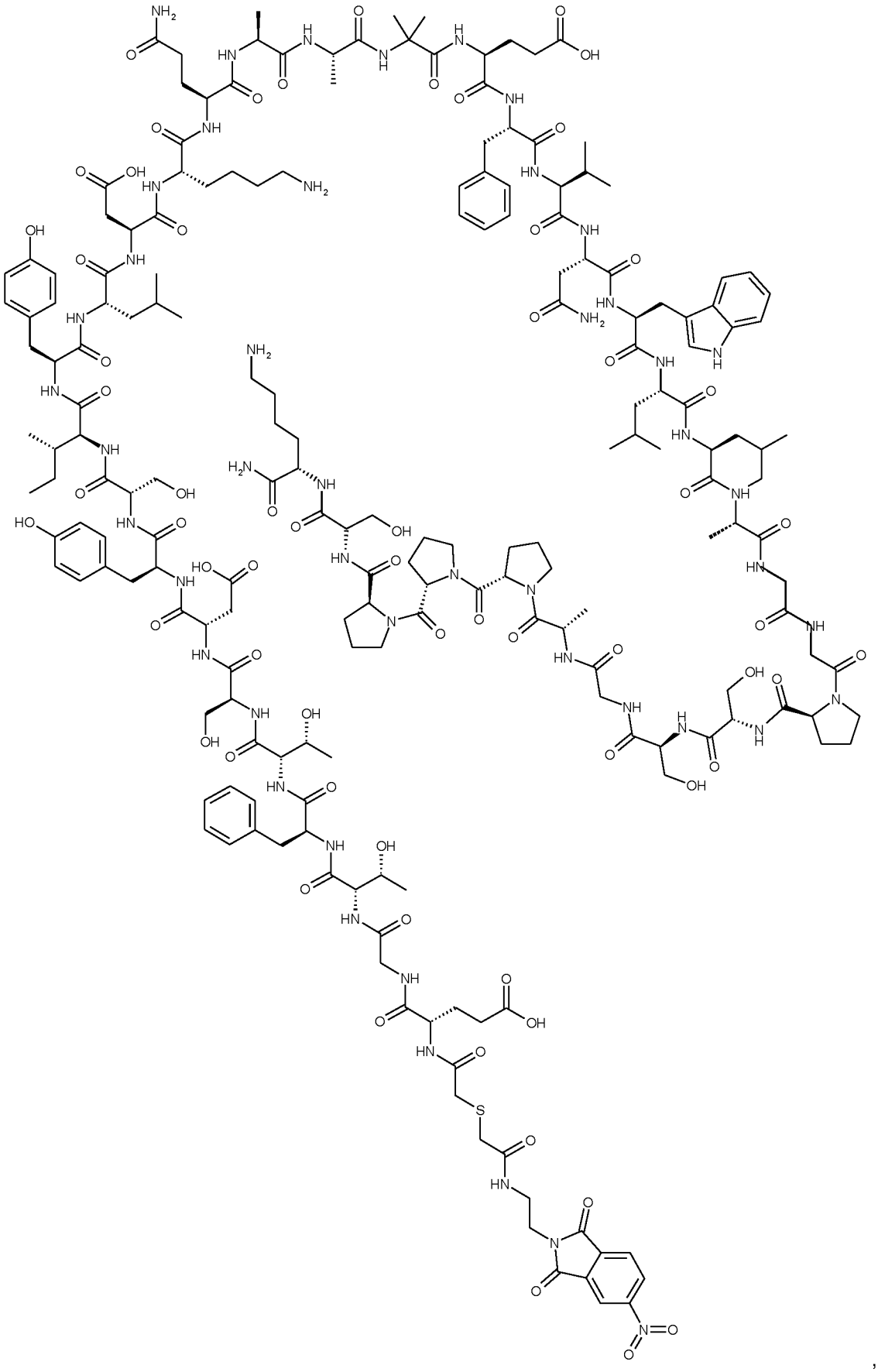
,

Сполука 106



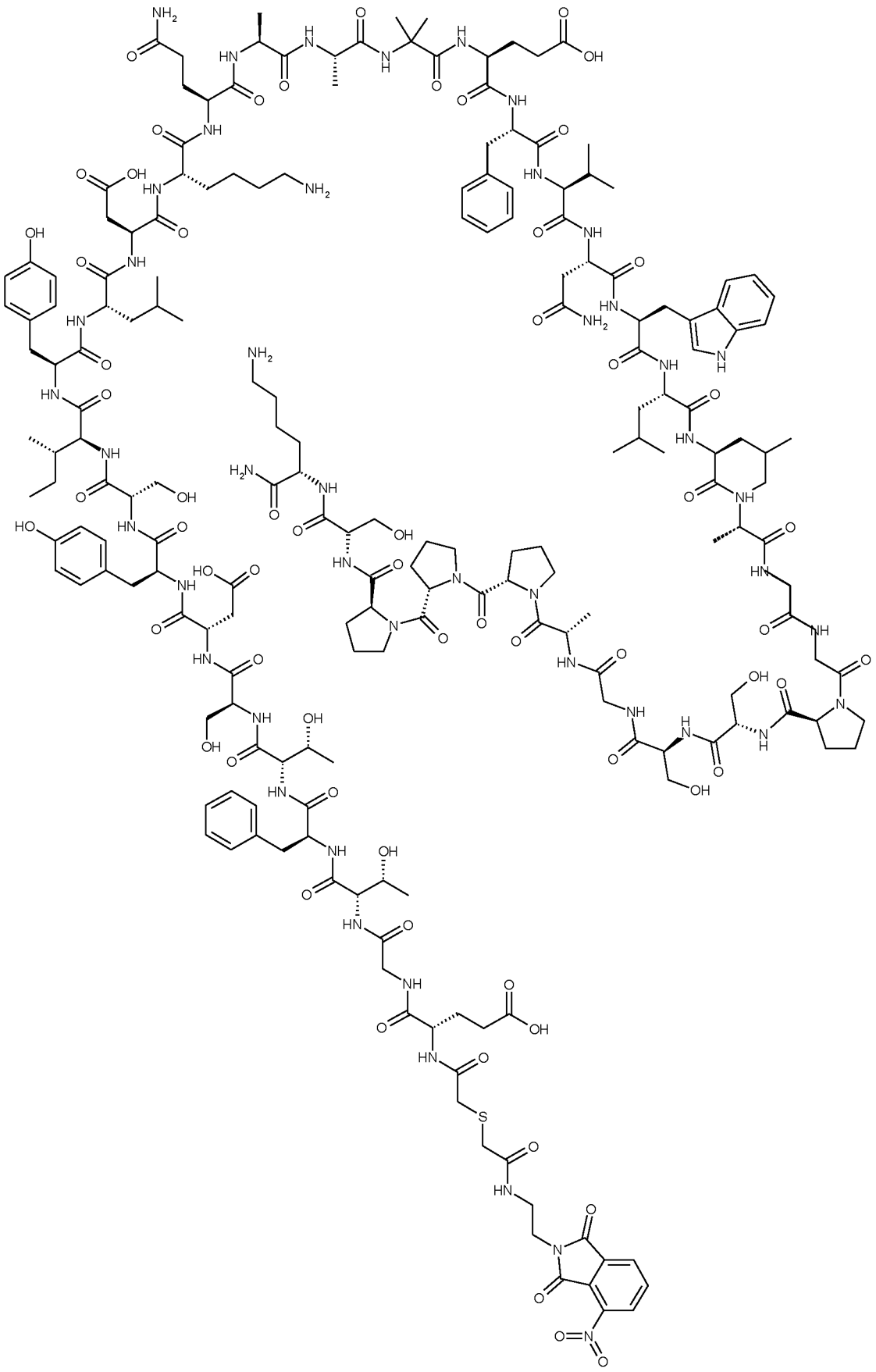
,

Сполука 107



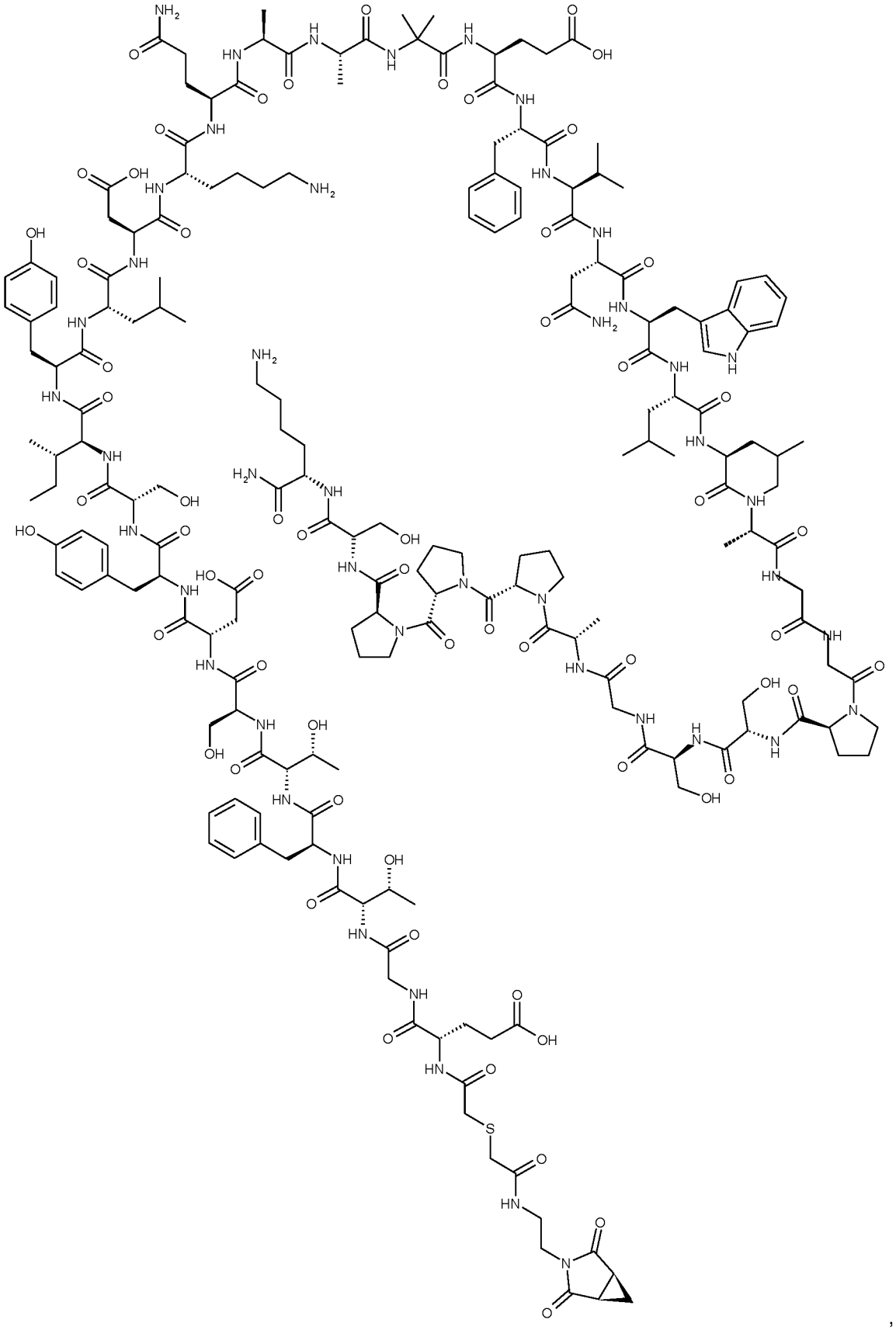
,

Сполука 108

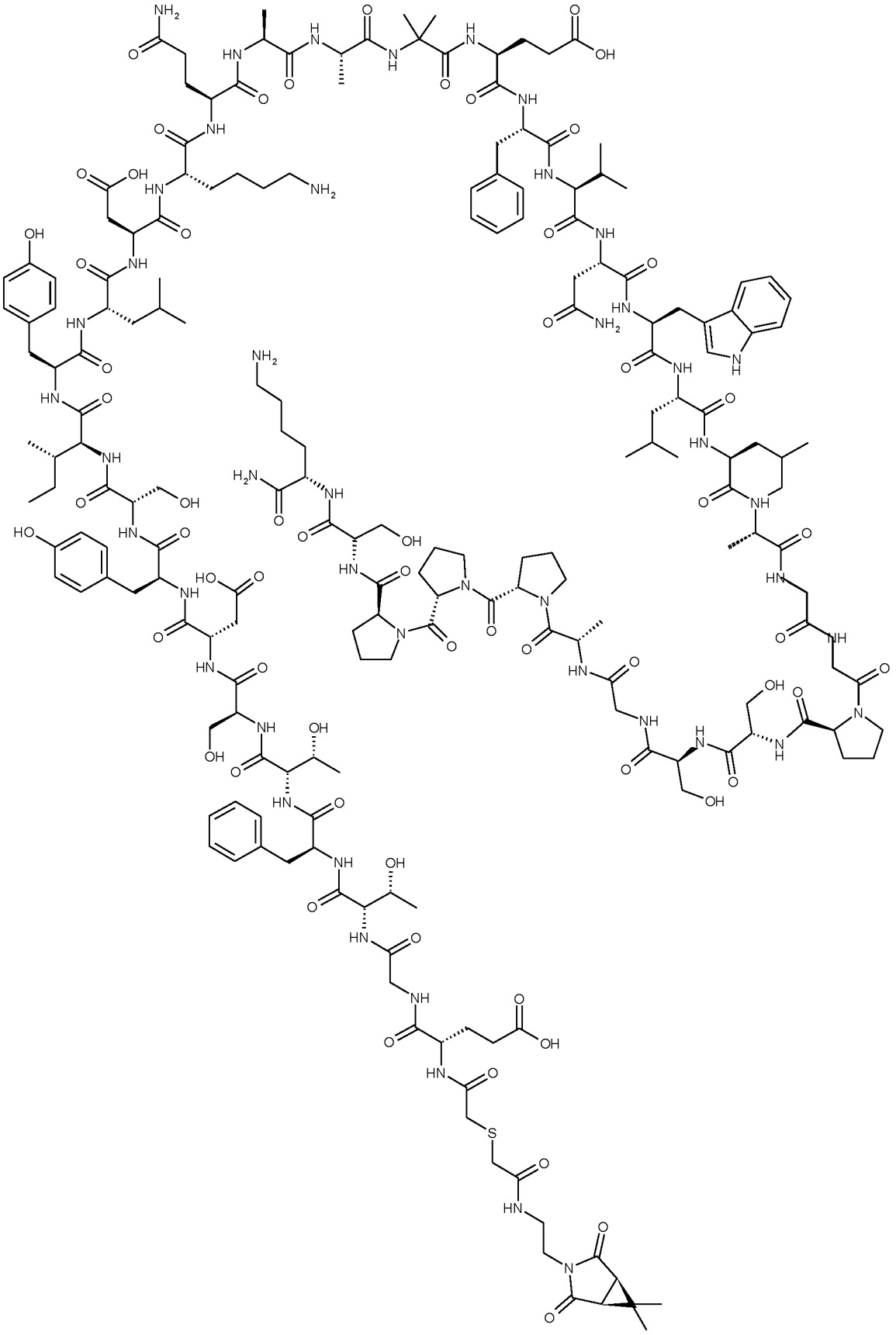


,

Сполука 109

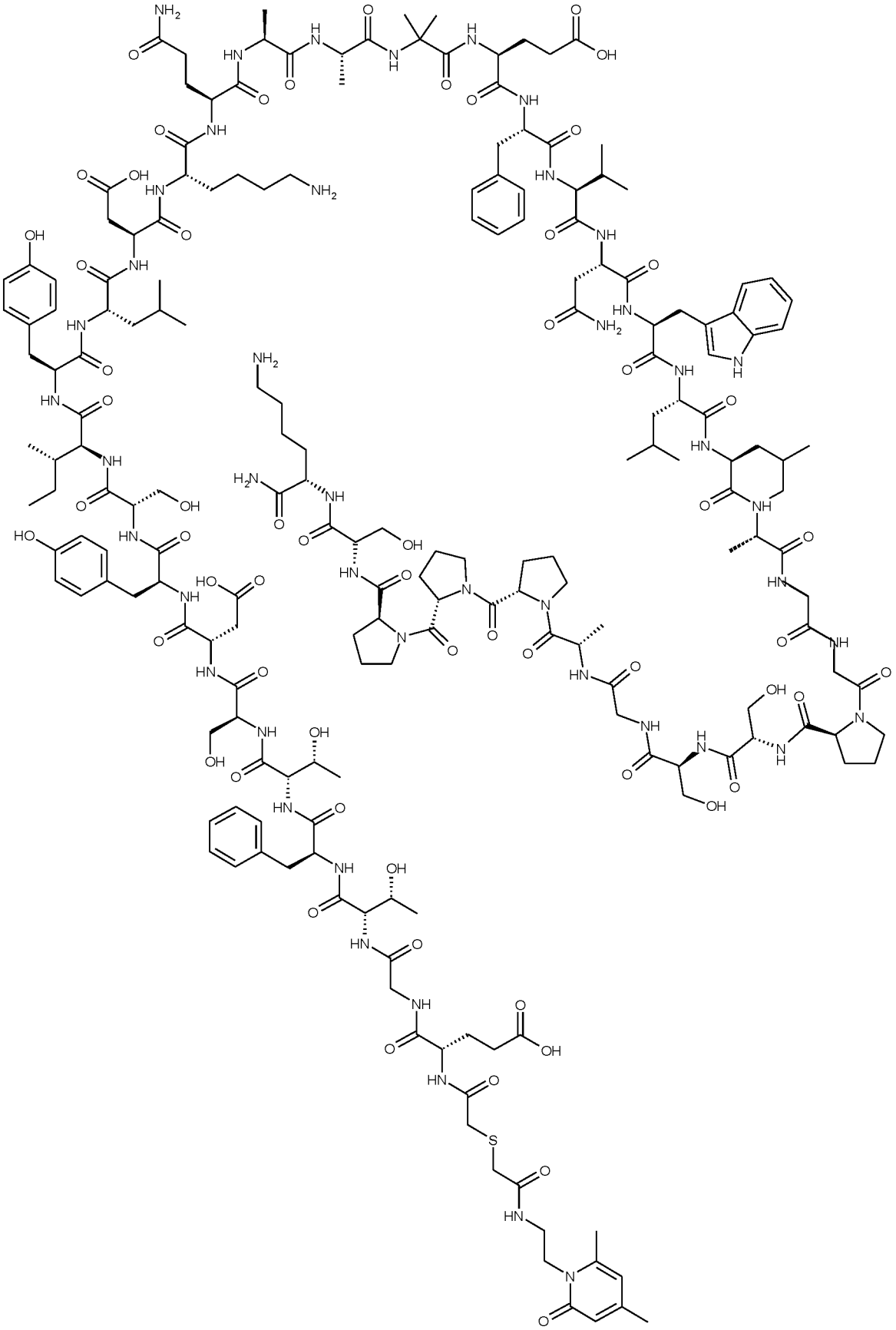


Сполука 110



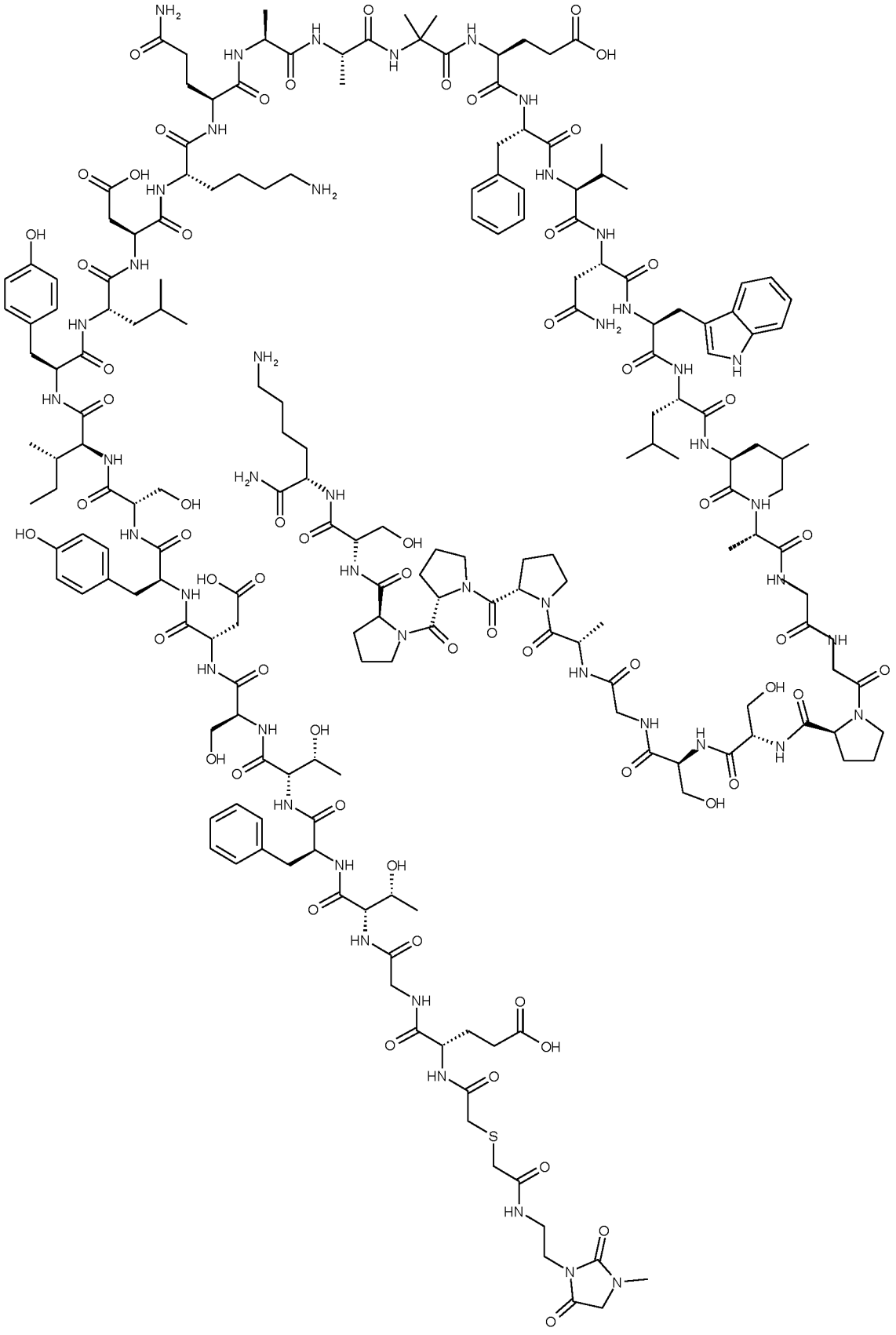
,

Сполука 111

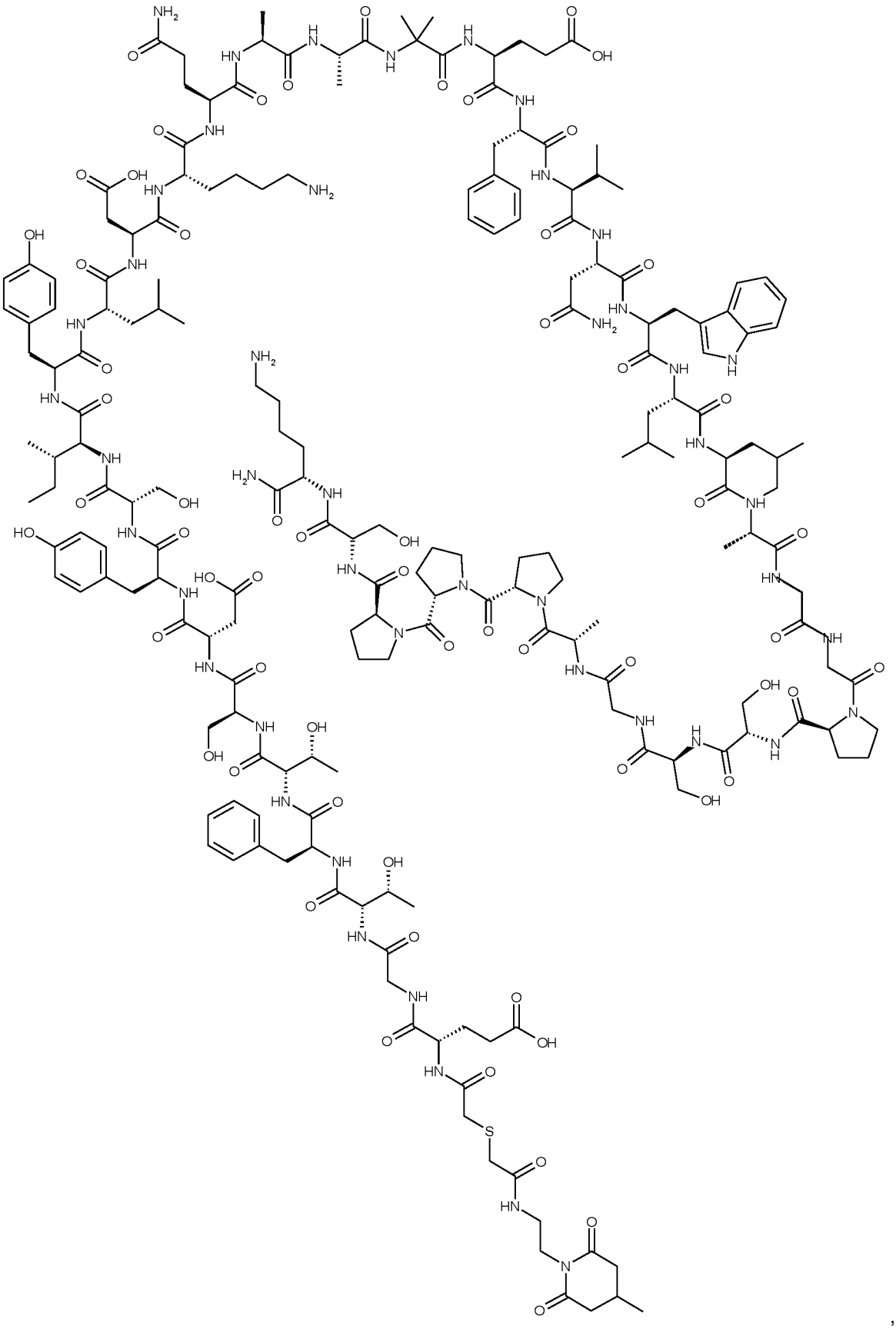


,

Сполука 112

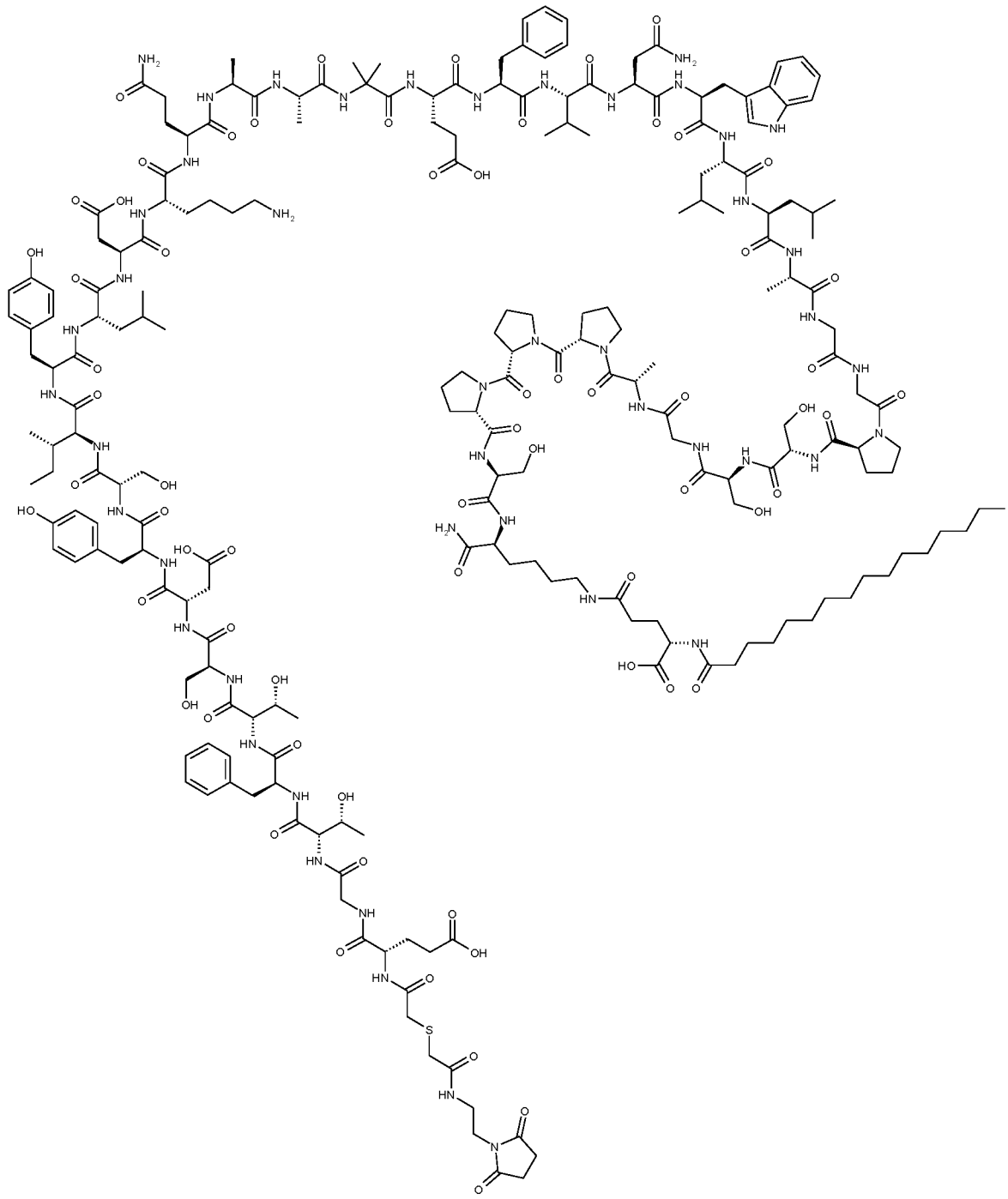


Сполука 113



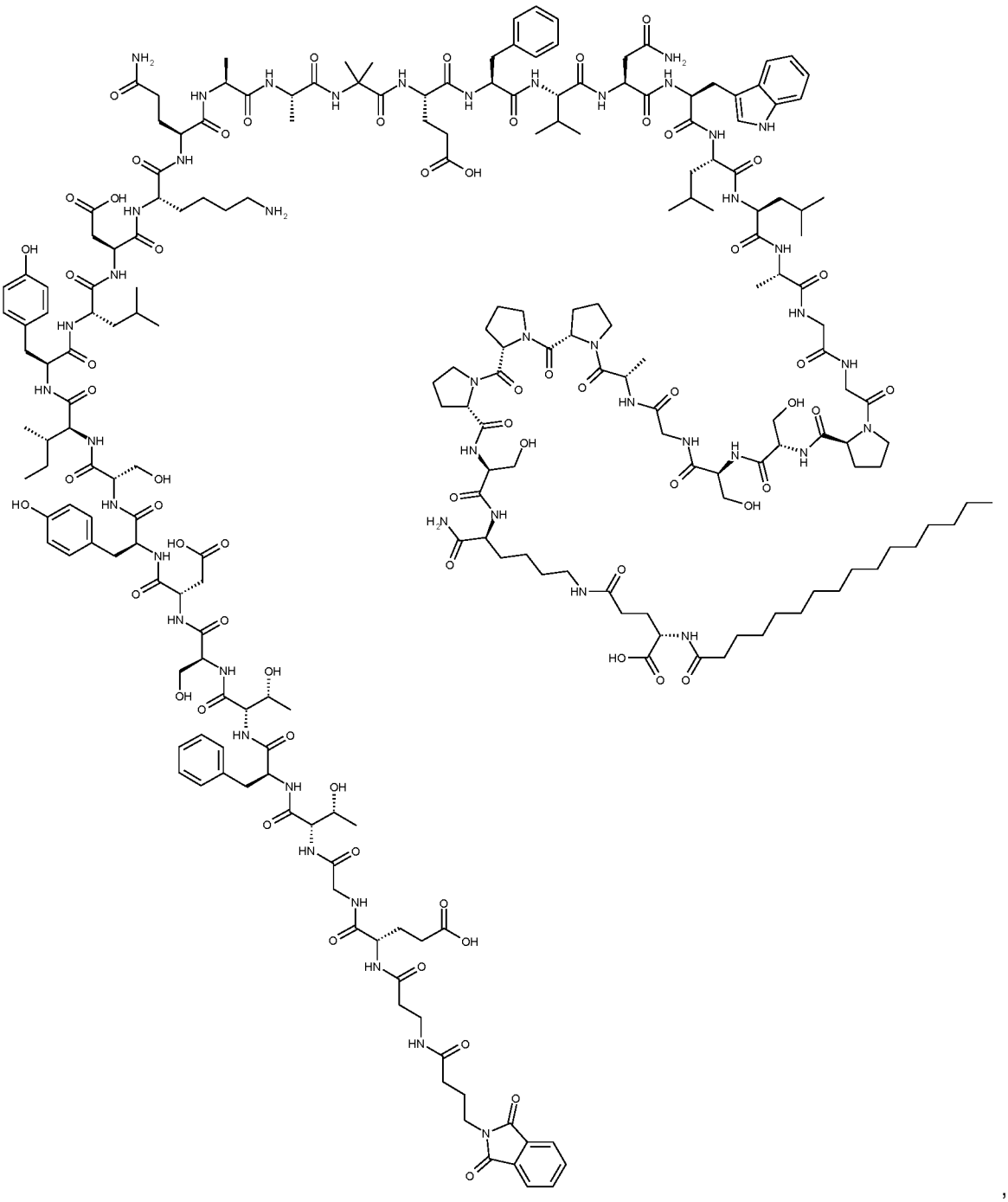
,

Сполука 114



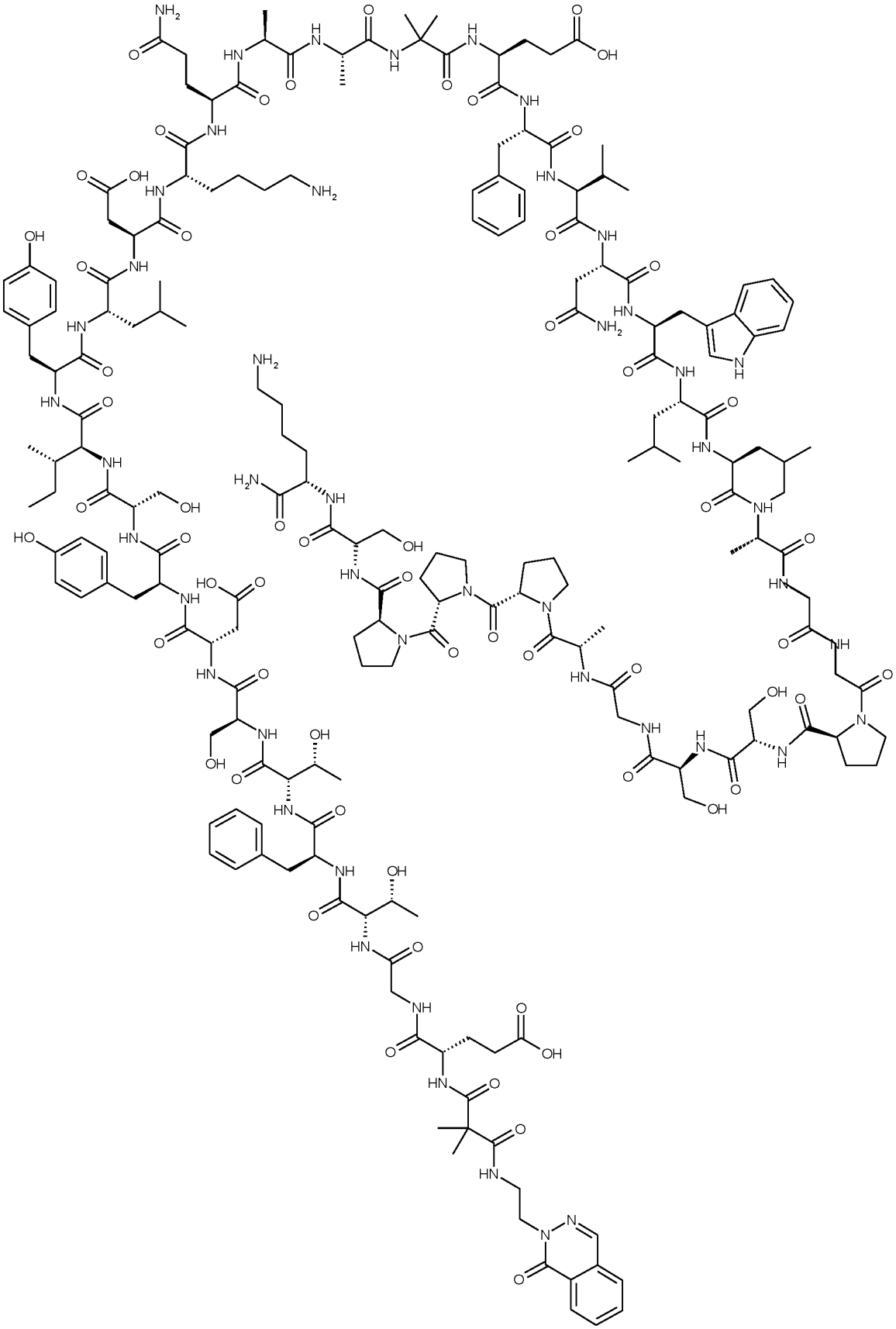
,

Сполука 115

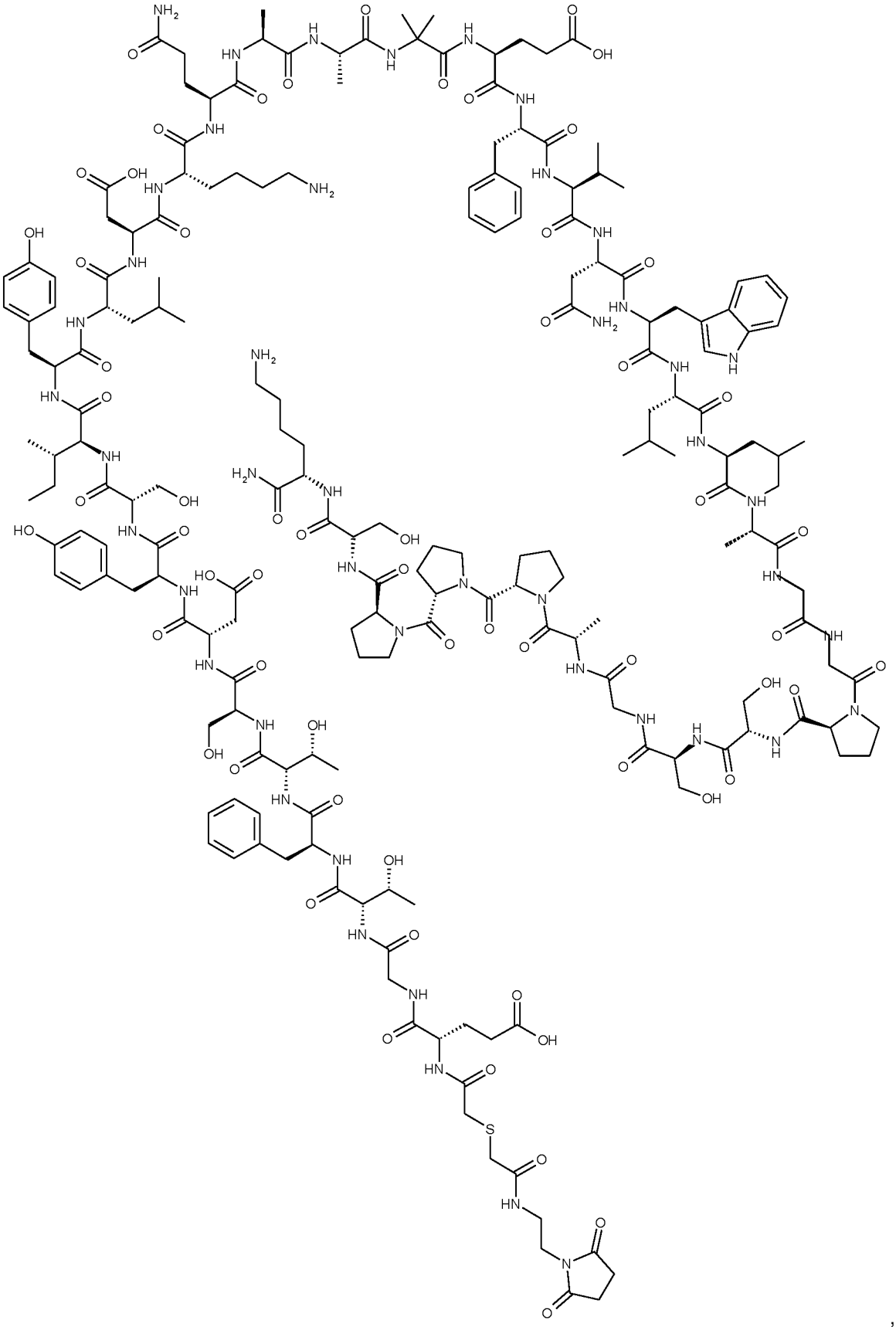


,

Сполука 116

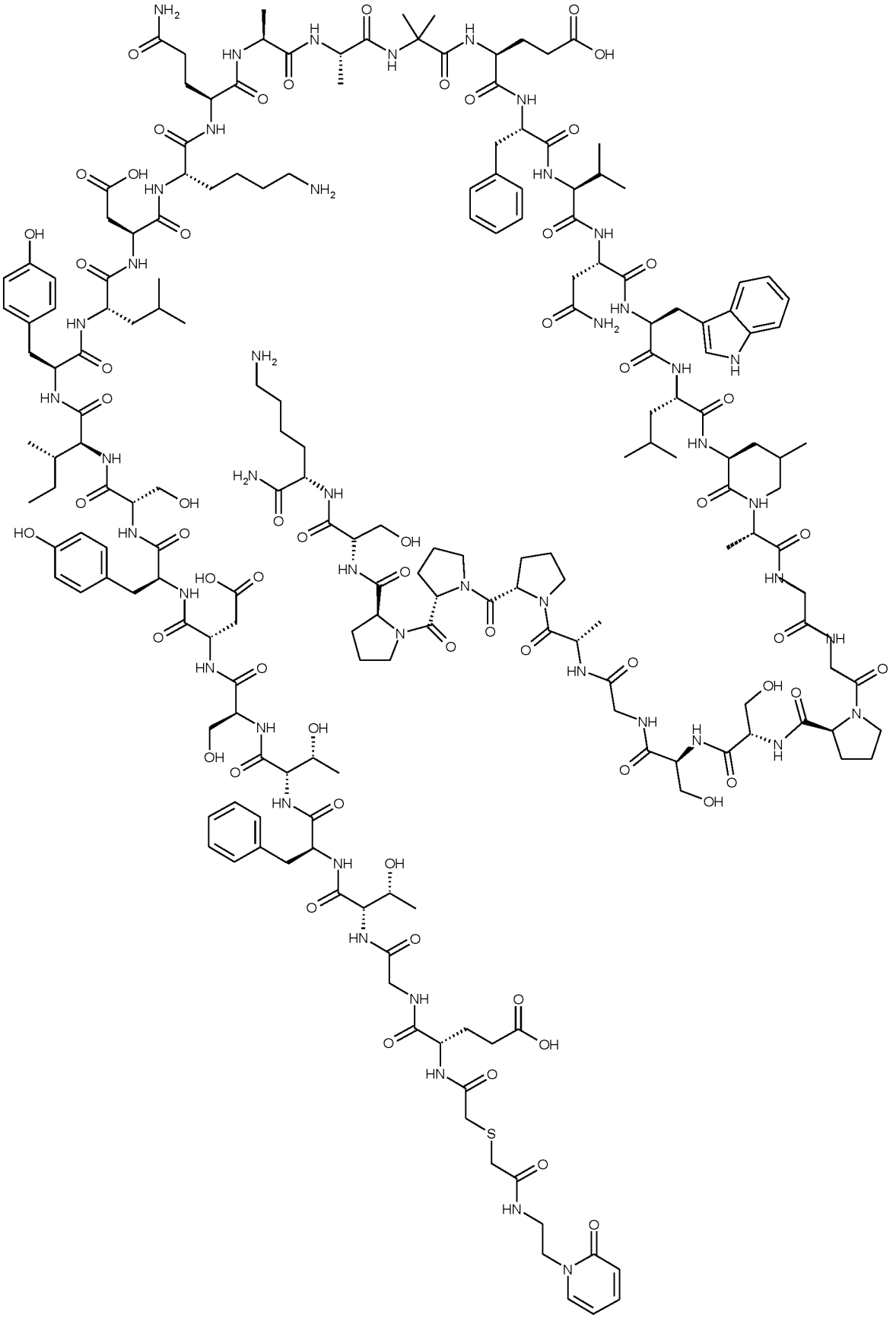


Сполука 117



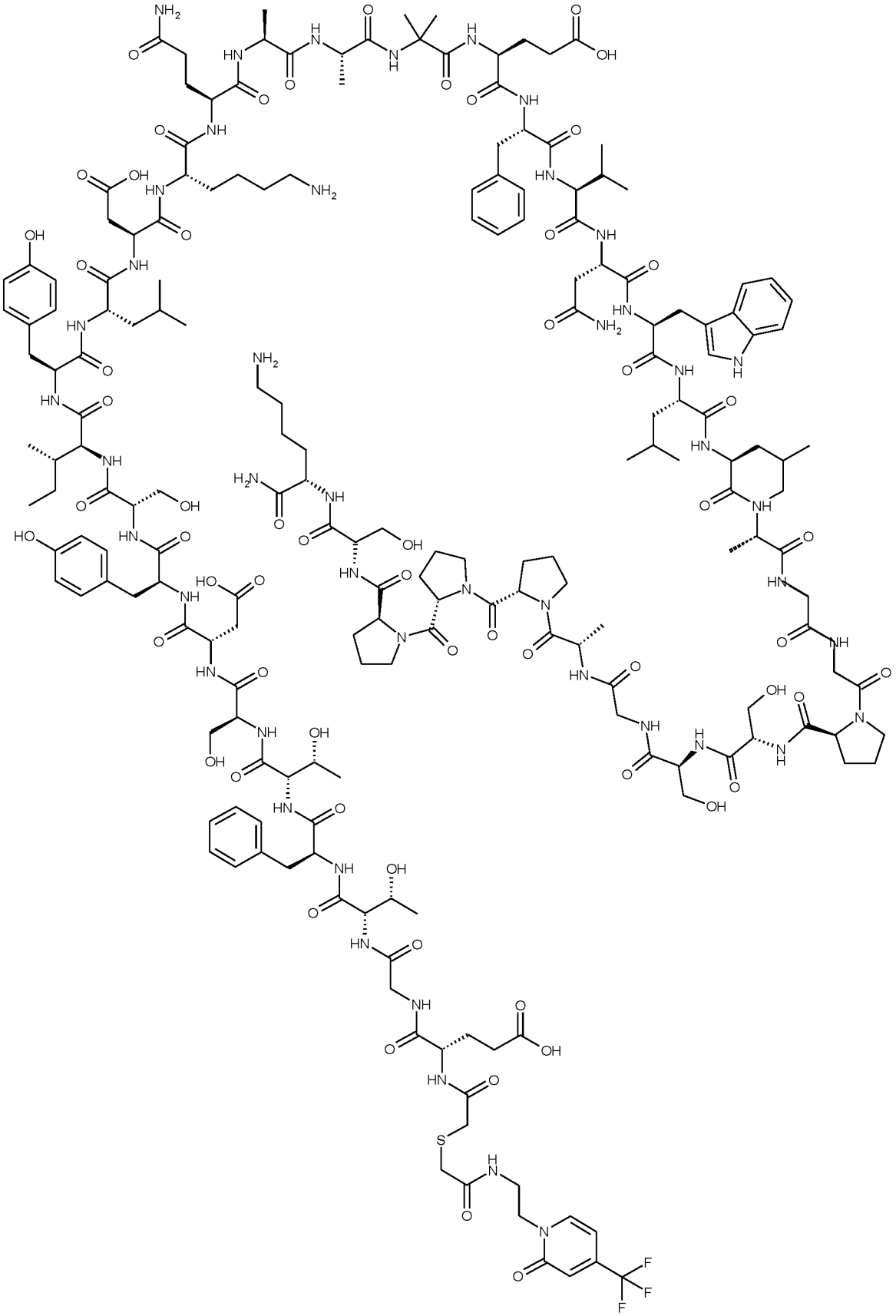
,

Сполука 118



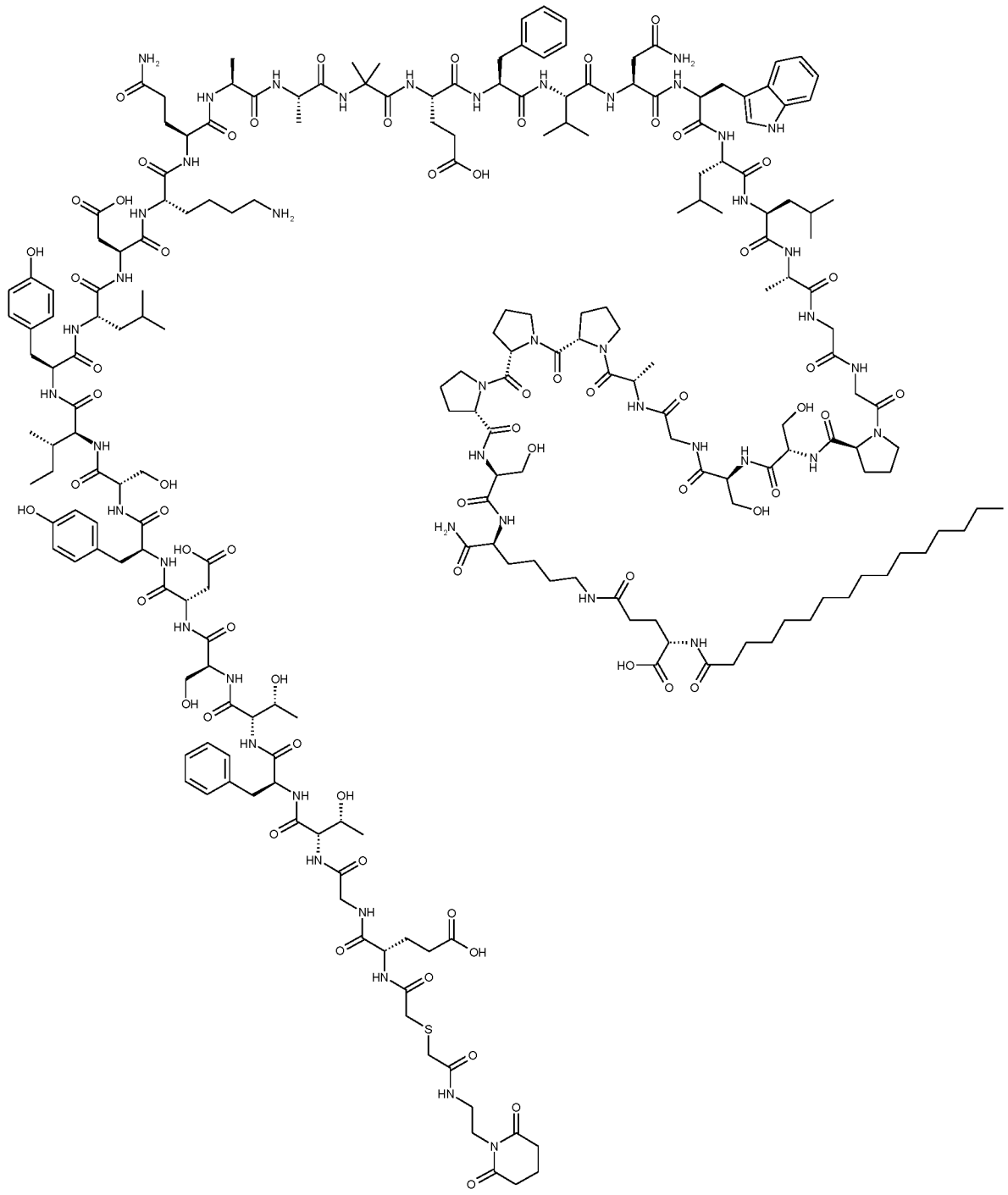
,

Сполука 121

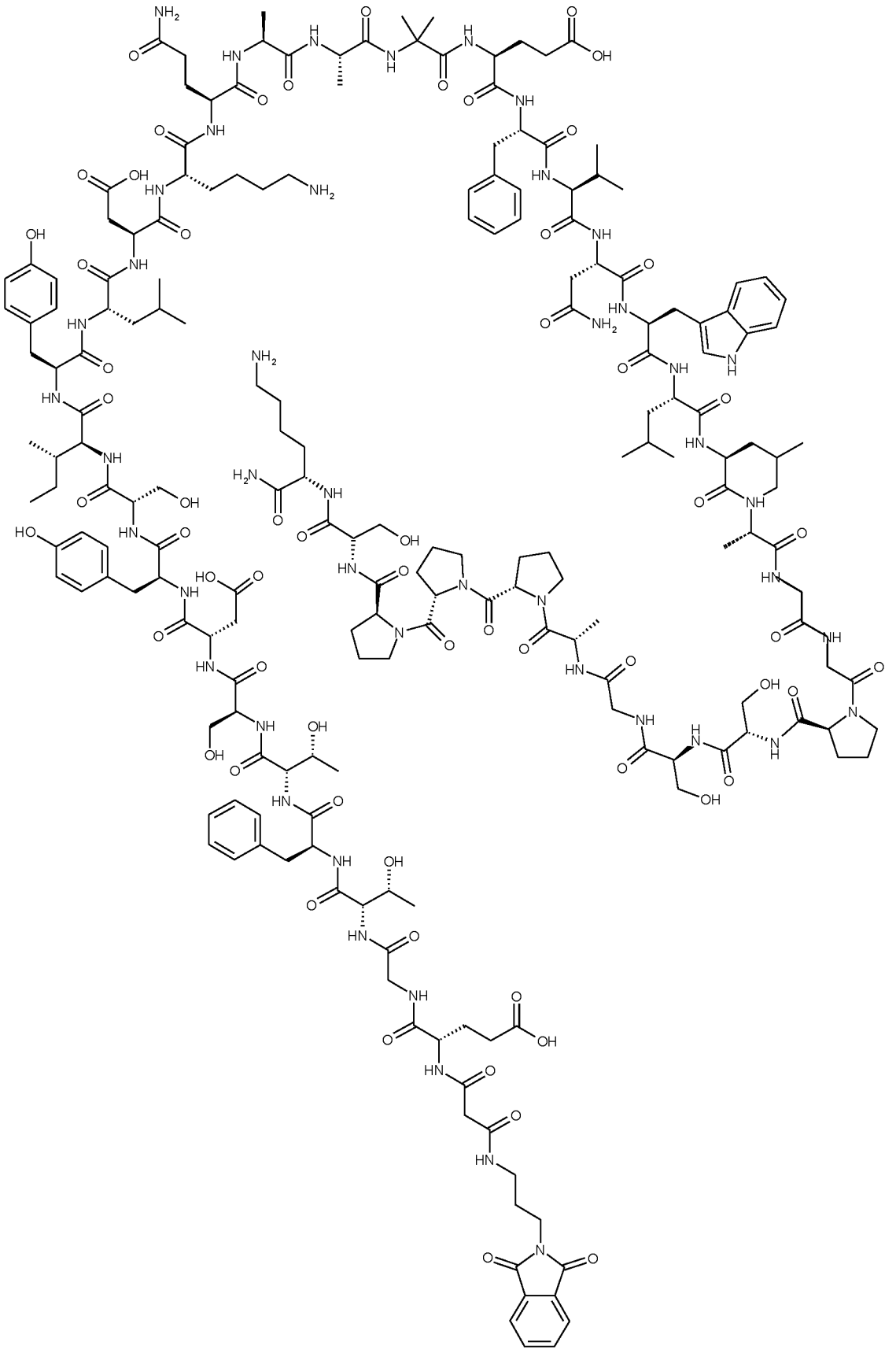


,

Сполука 123

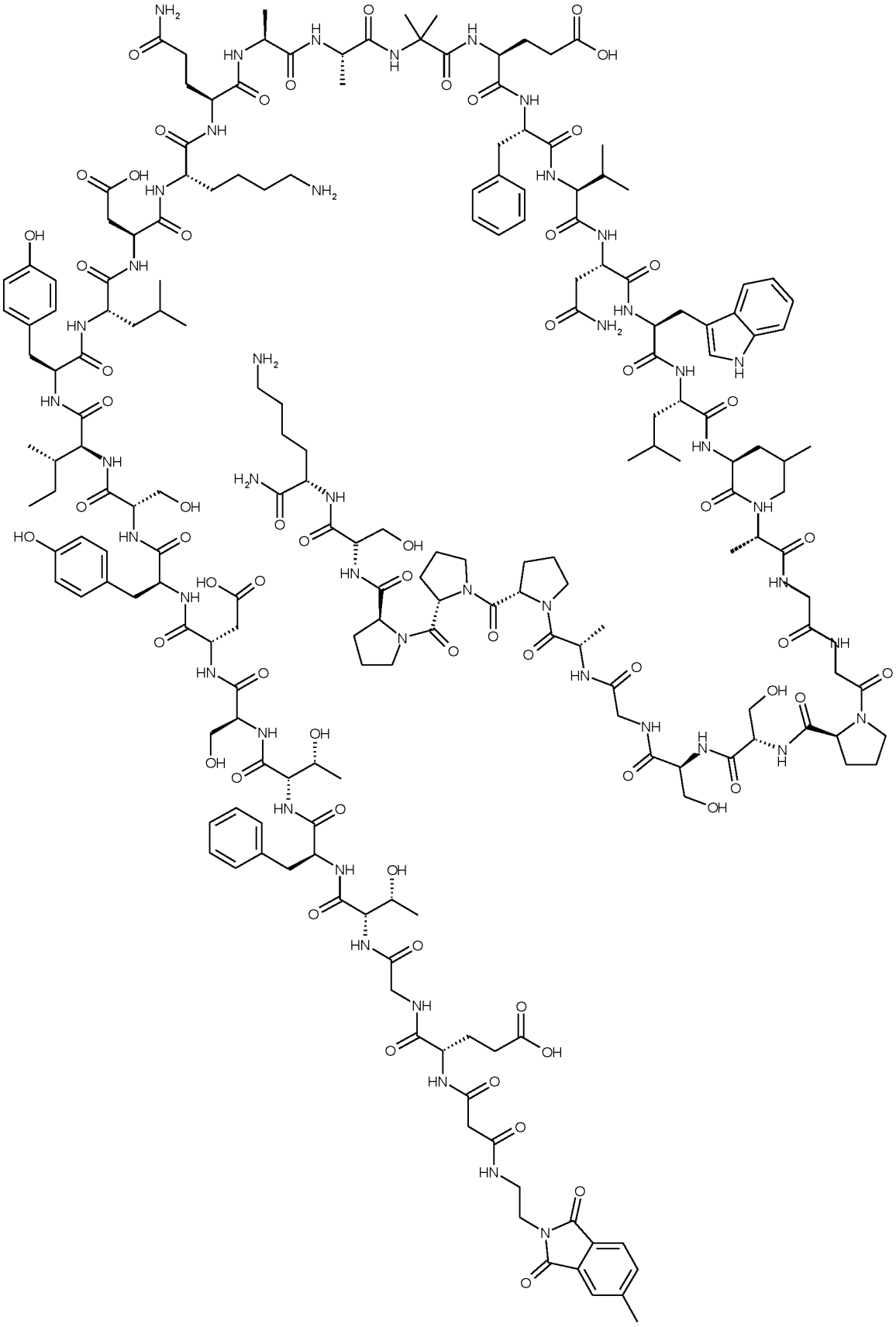


Сполука 125

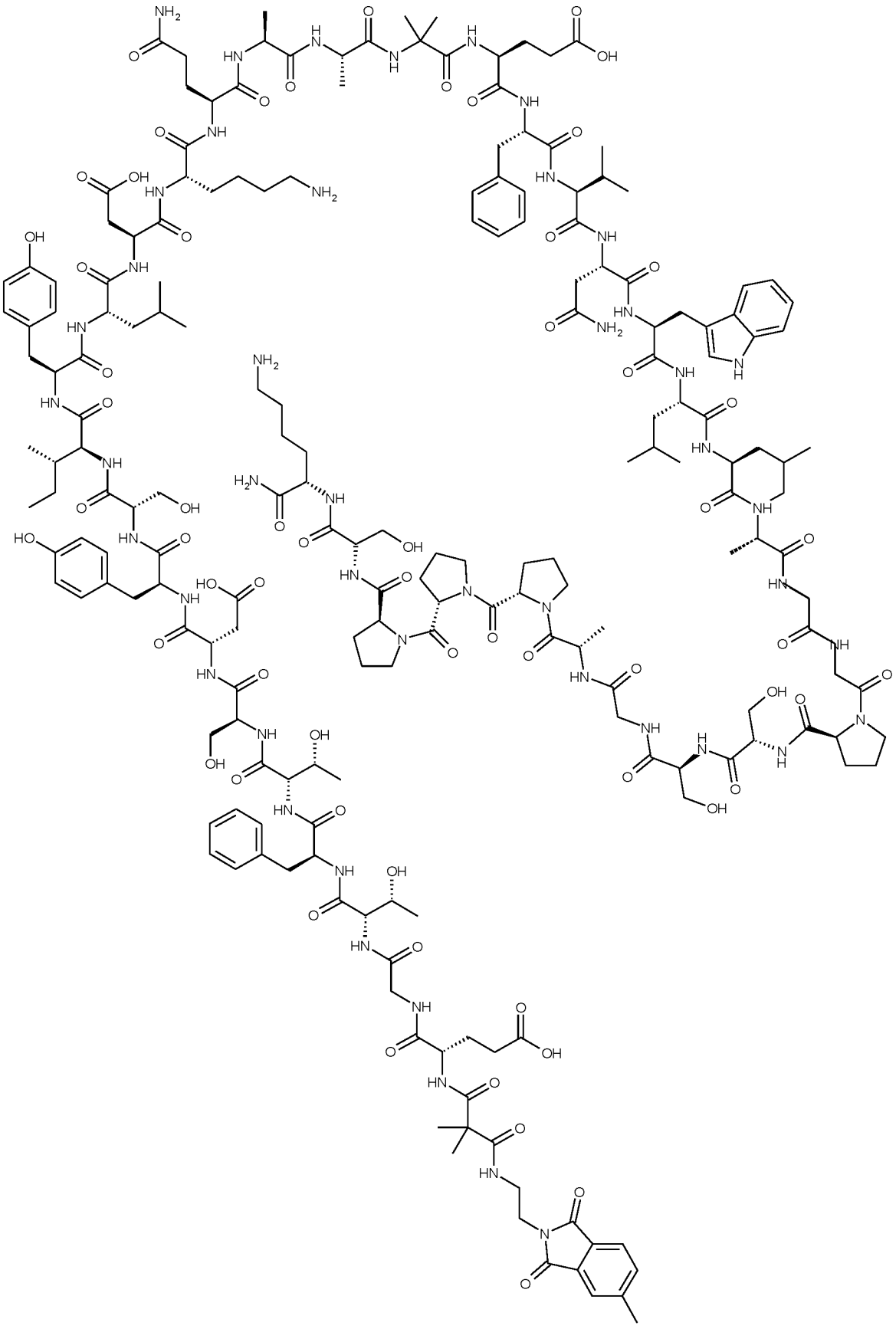


,

Сполука 126

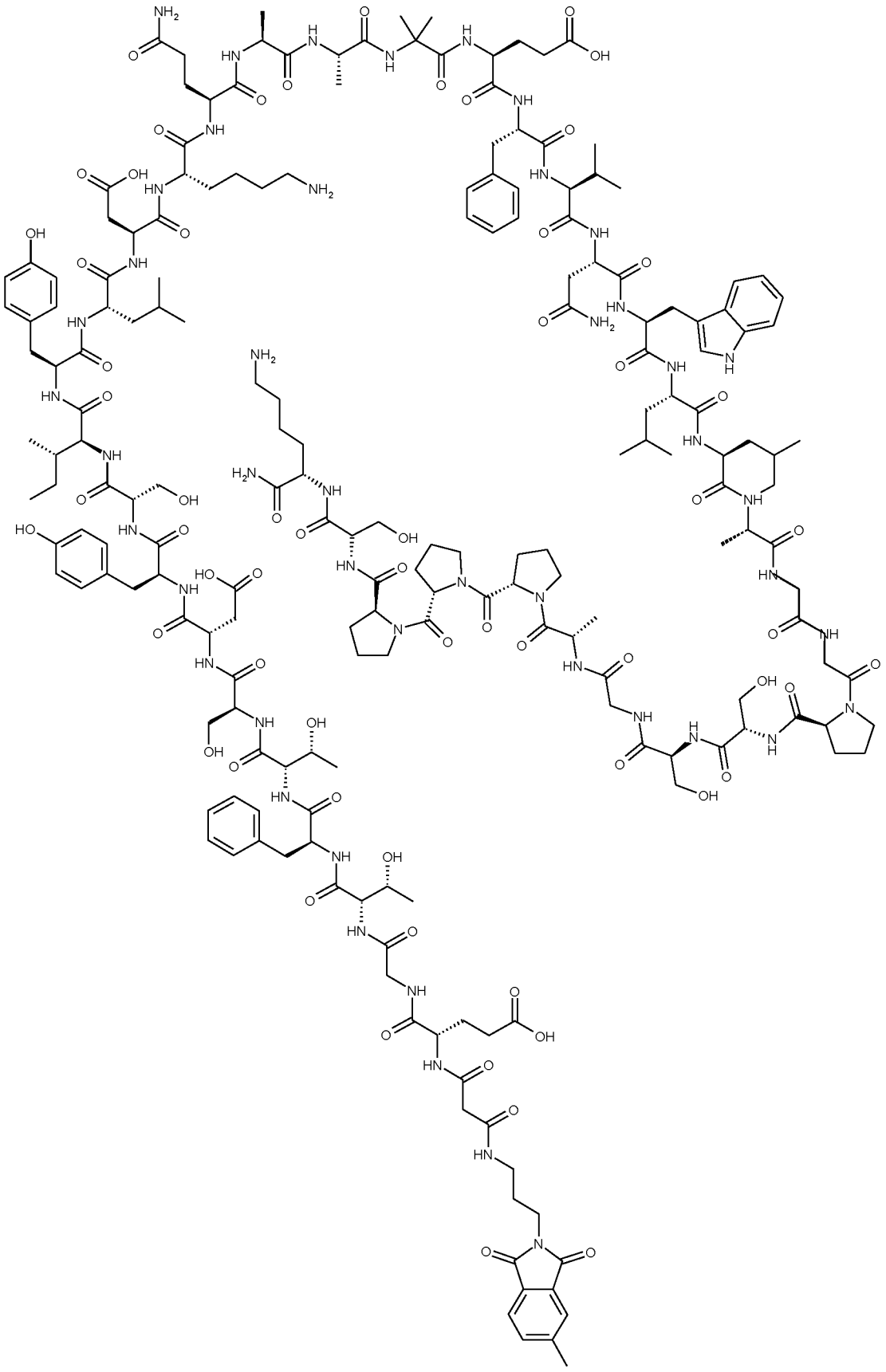


Сполука 127



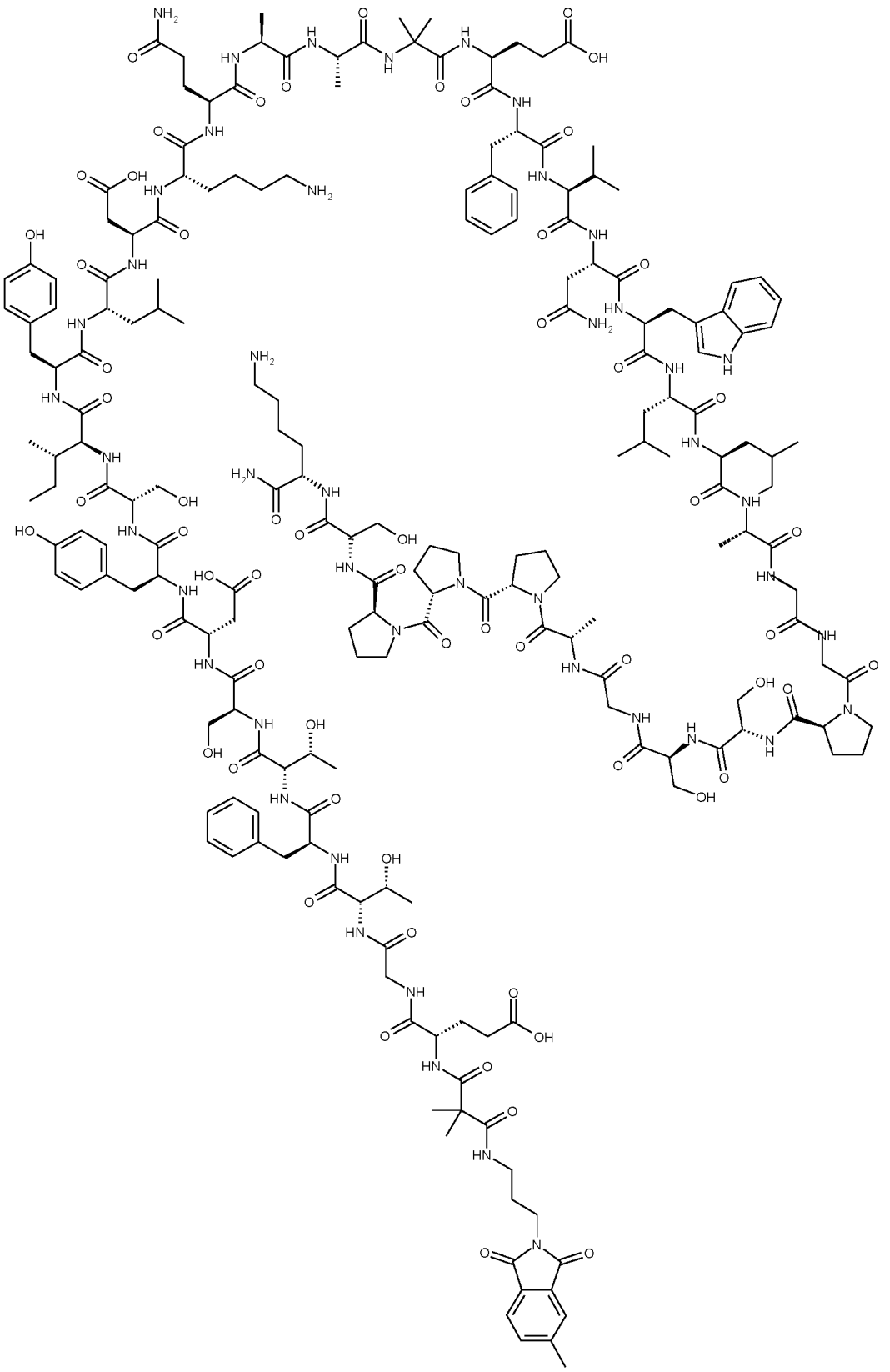
,

Сполука 128

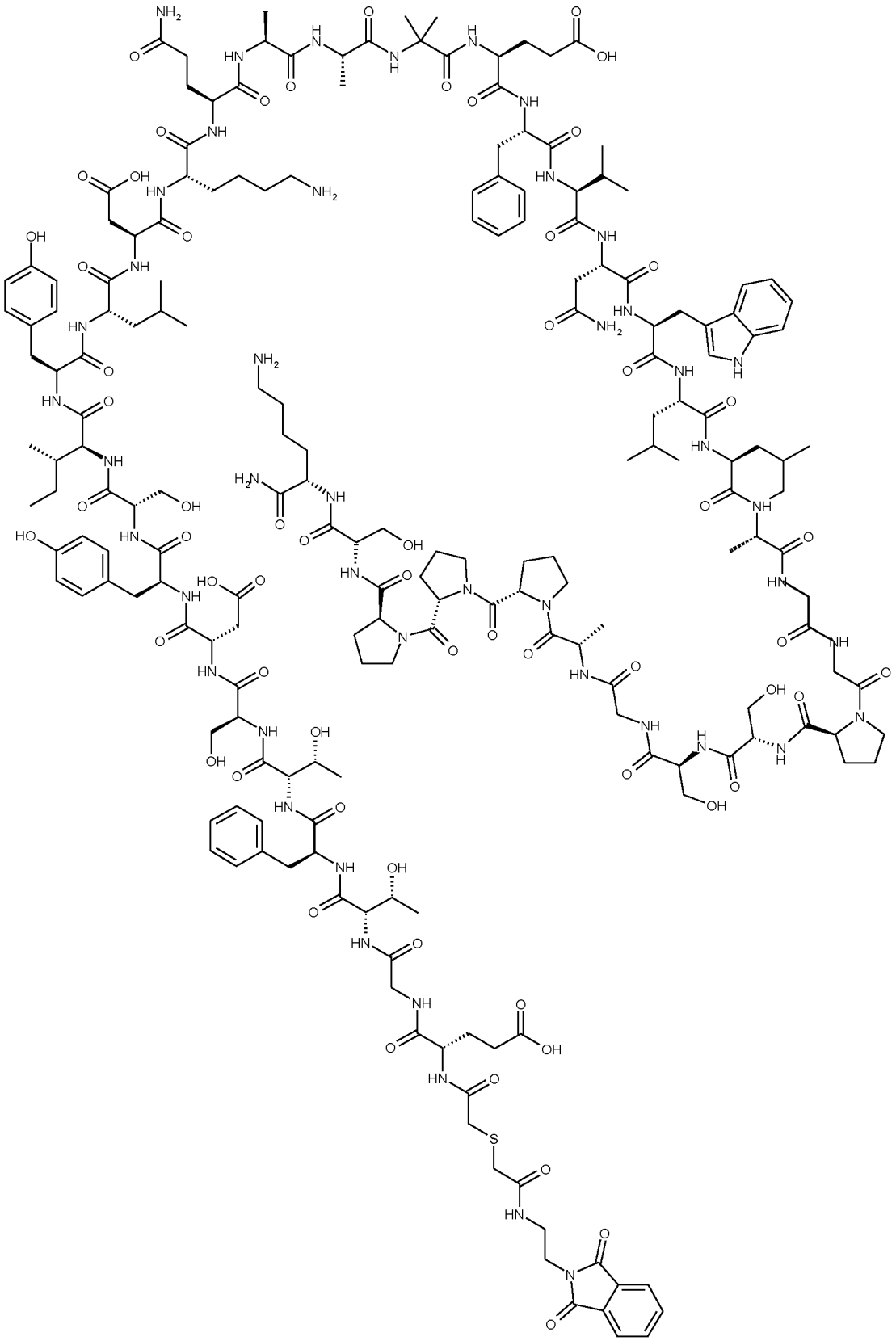


,

Сполука 129

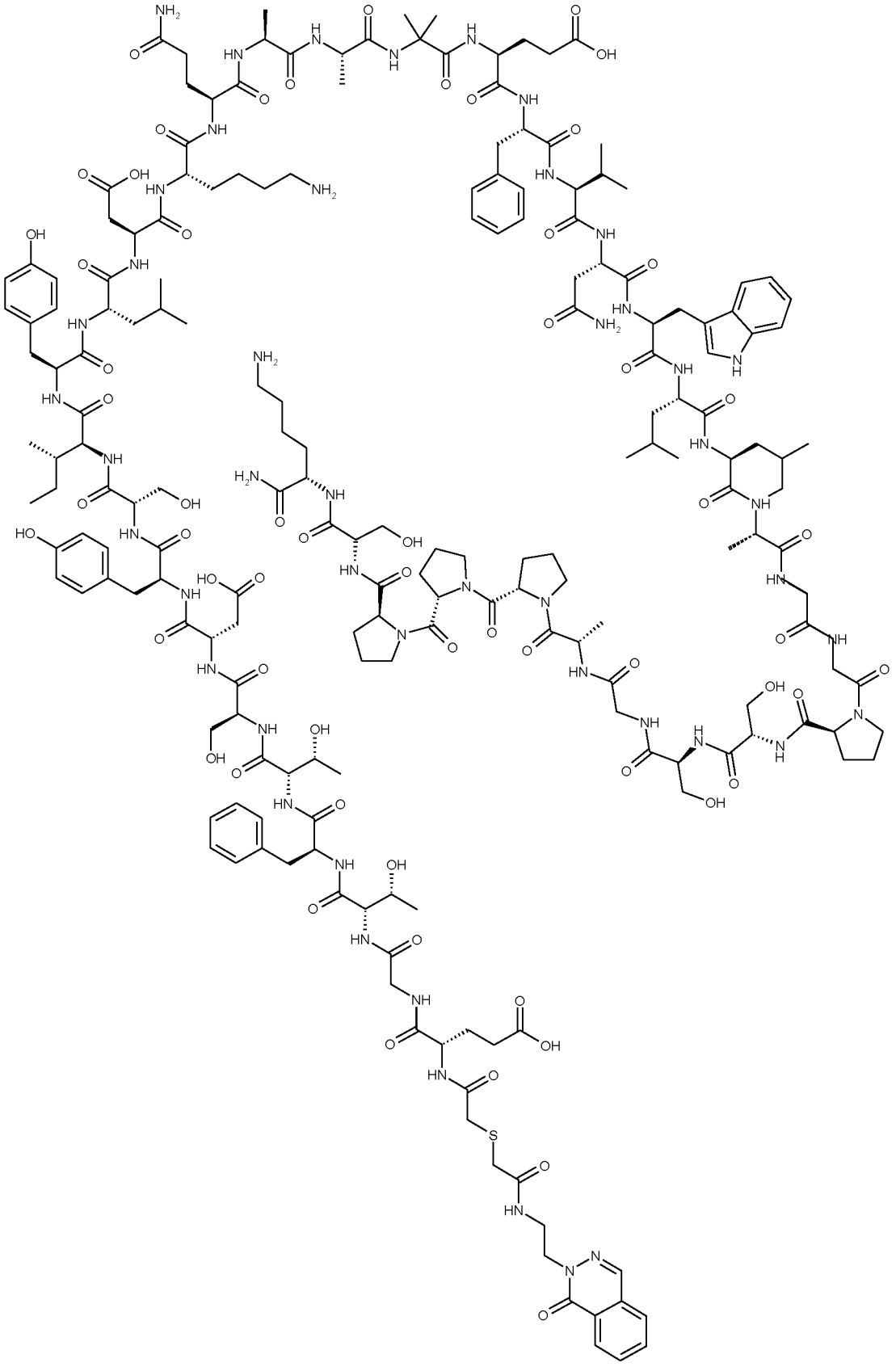


Сполука 133



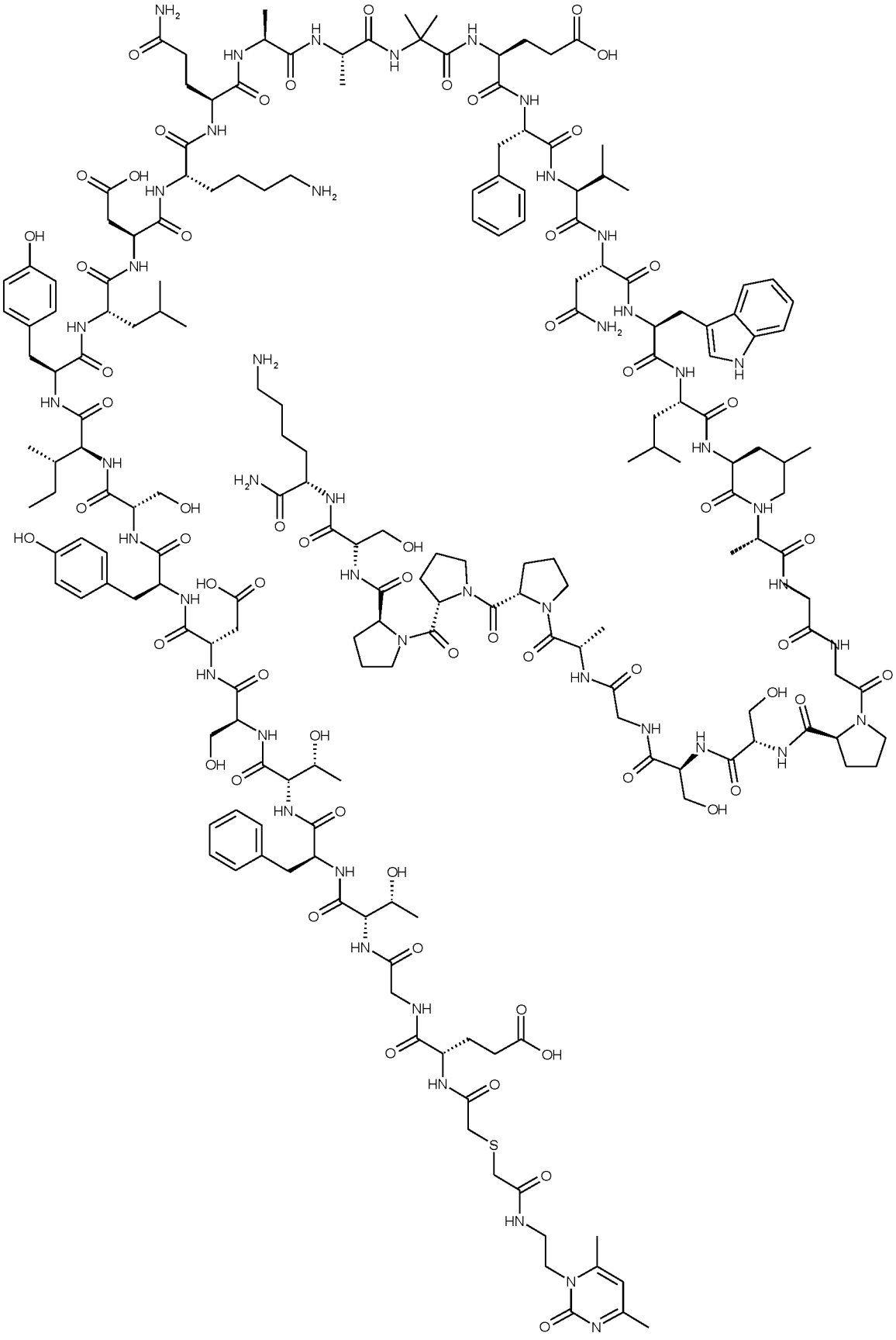
,

Сполука 136

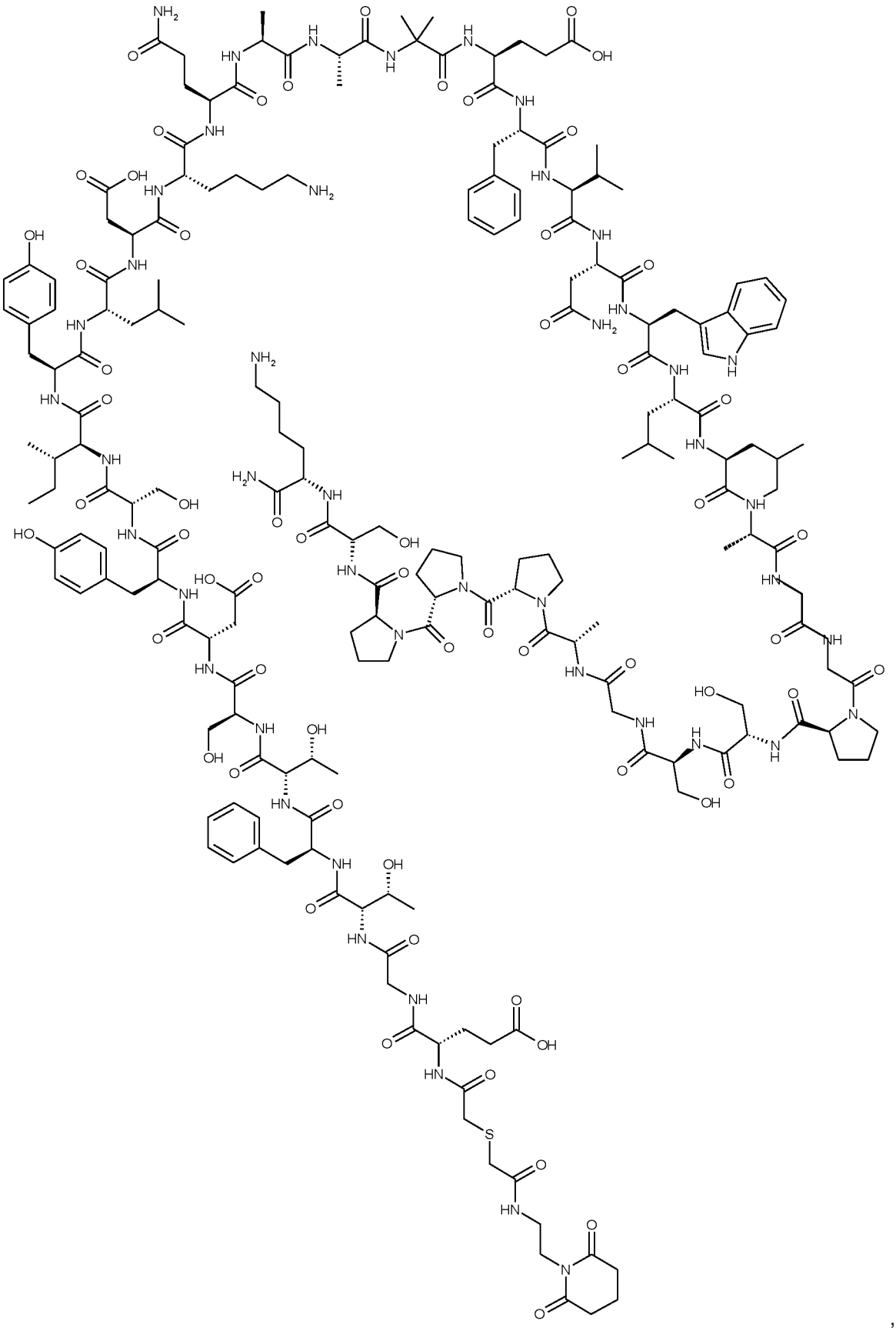


,

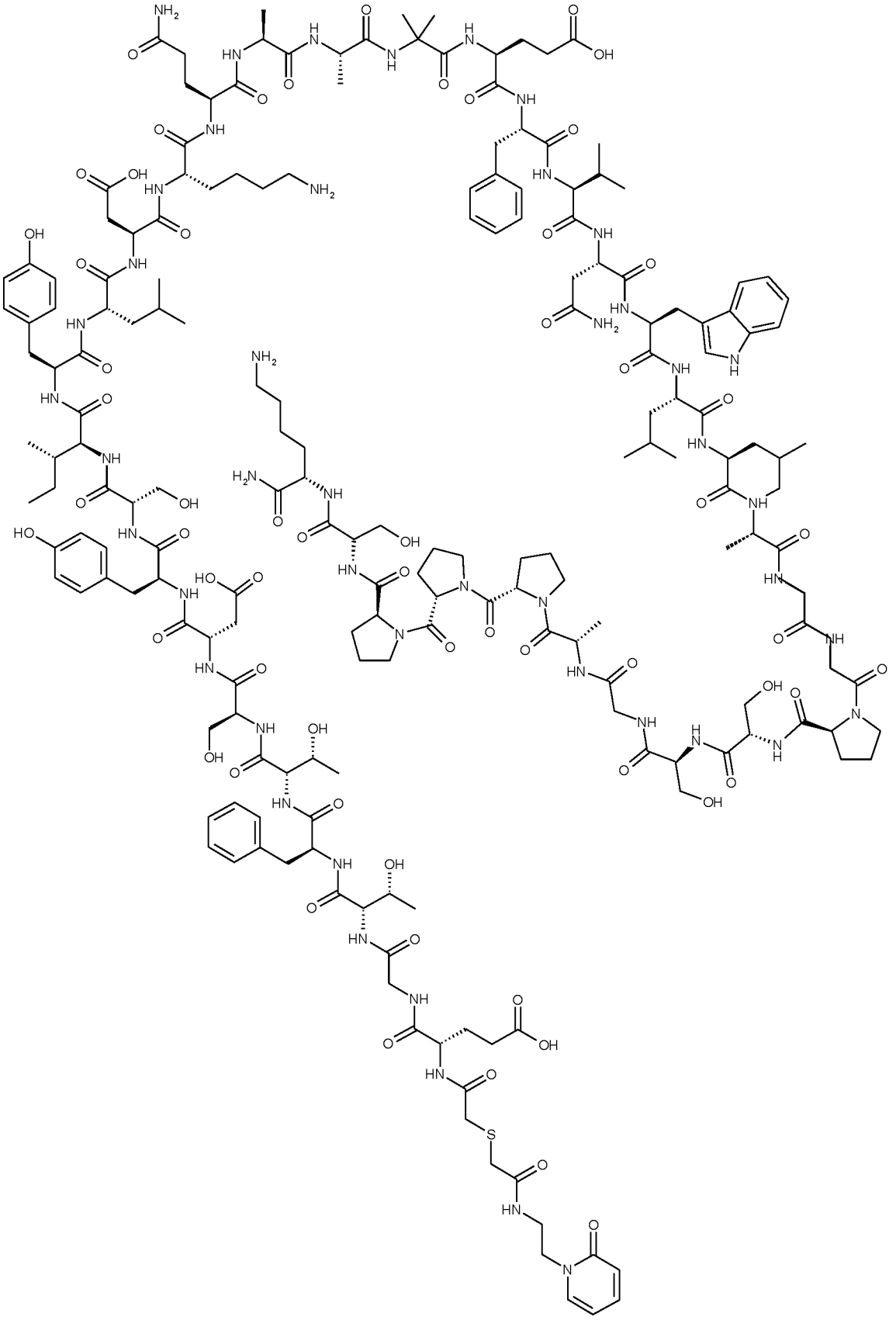
Сполука 137



Сполука 138

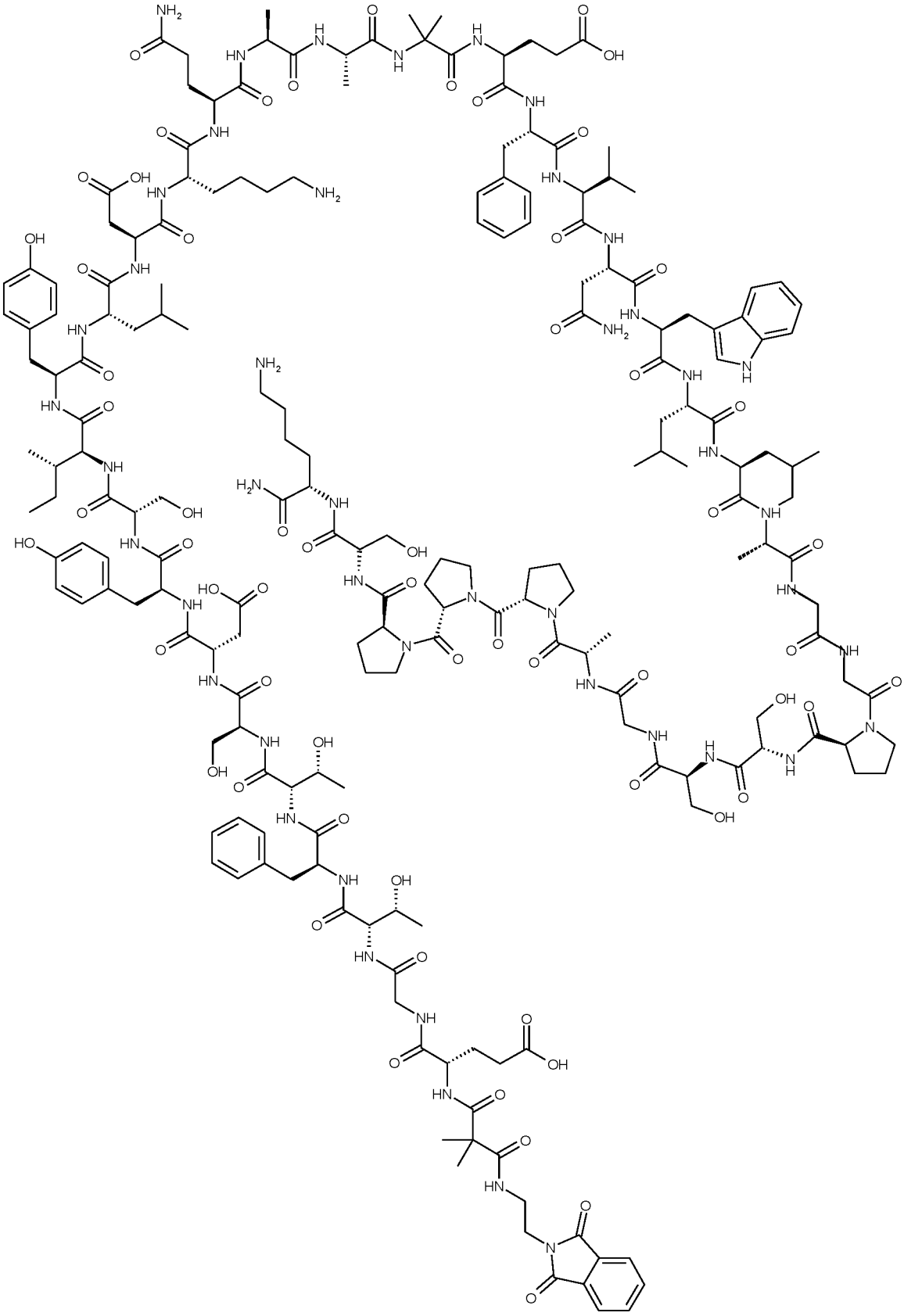


Сполука 139



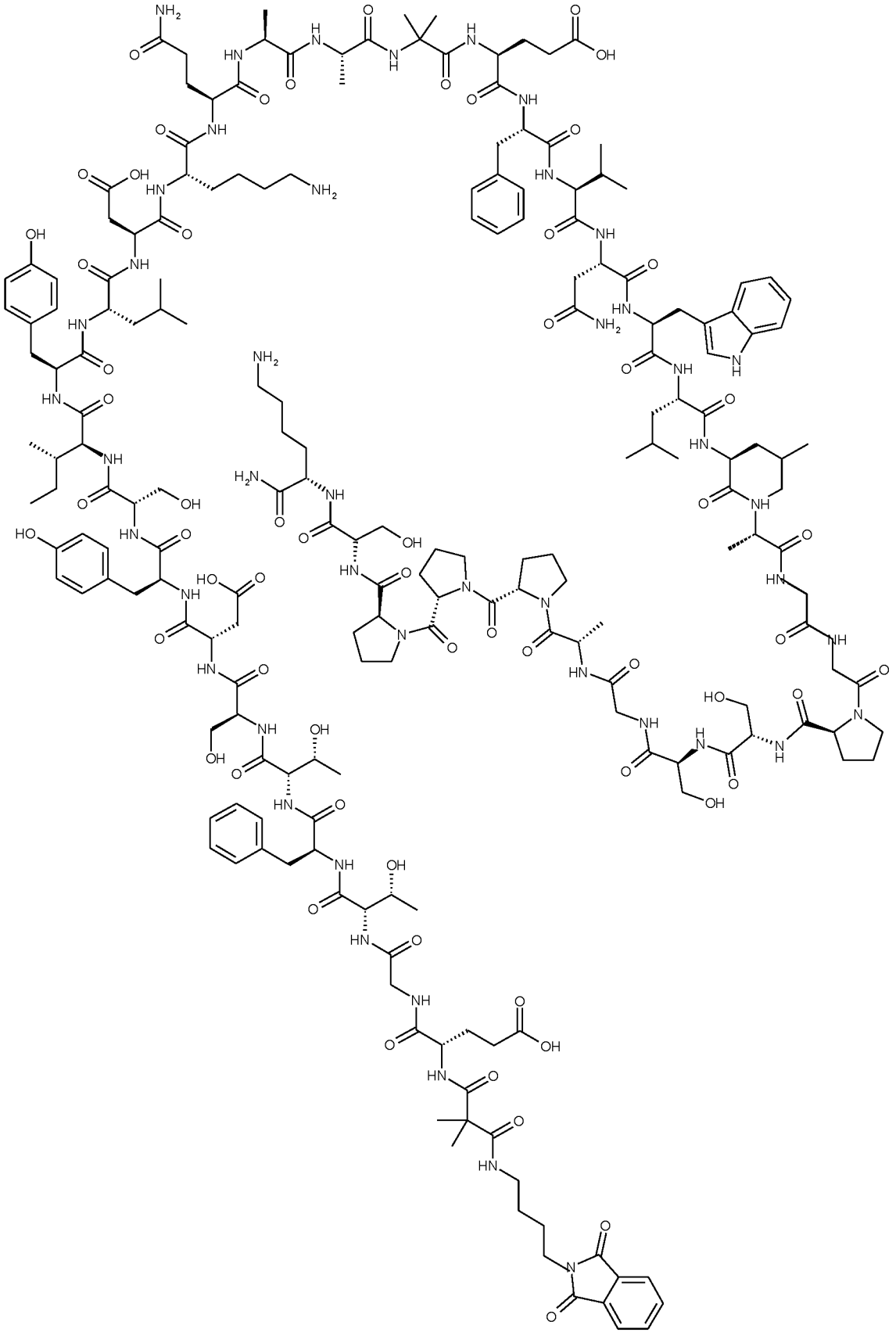
,

Сполука 140



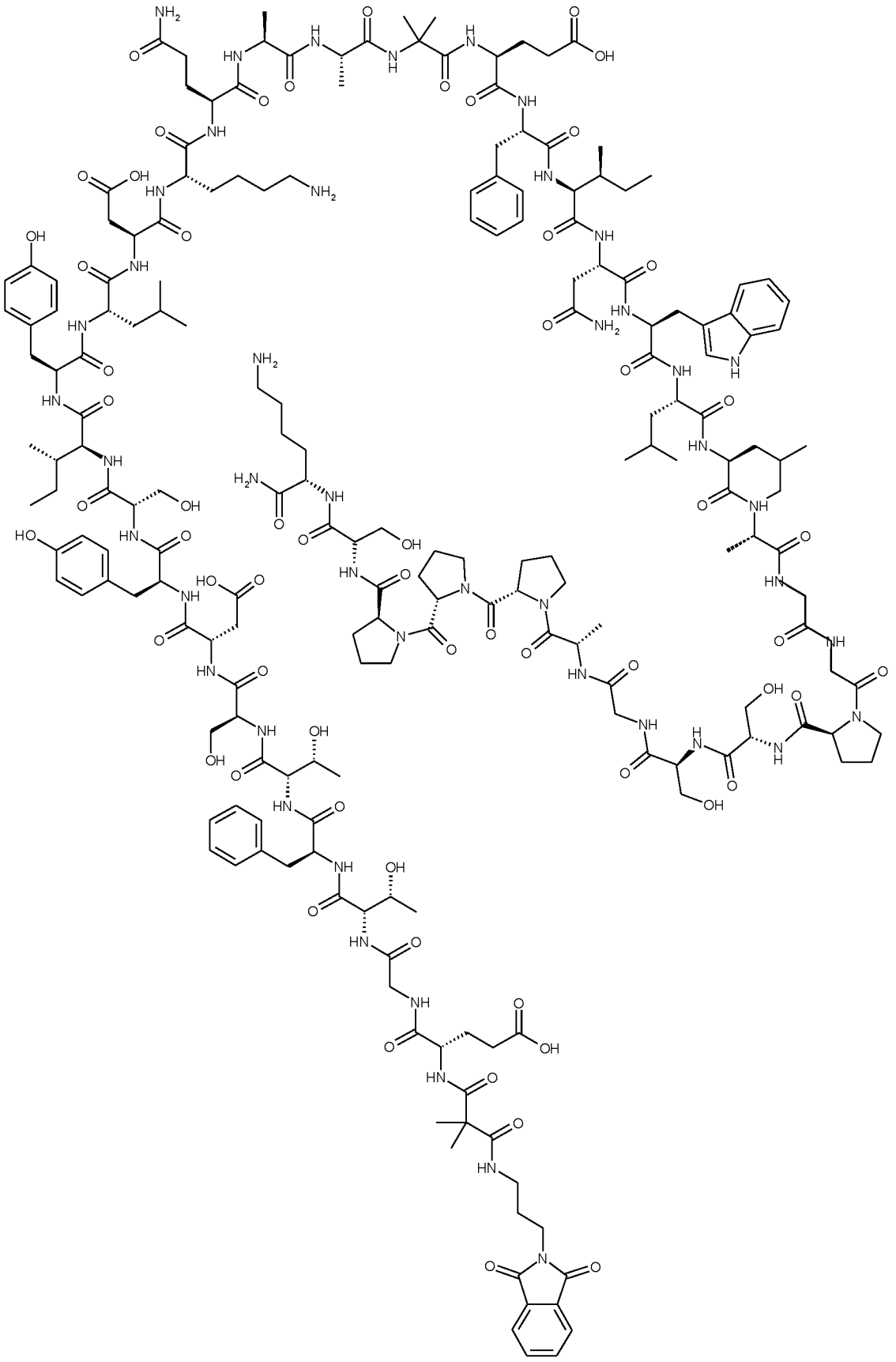
,

Сполука 141

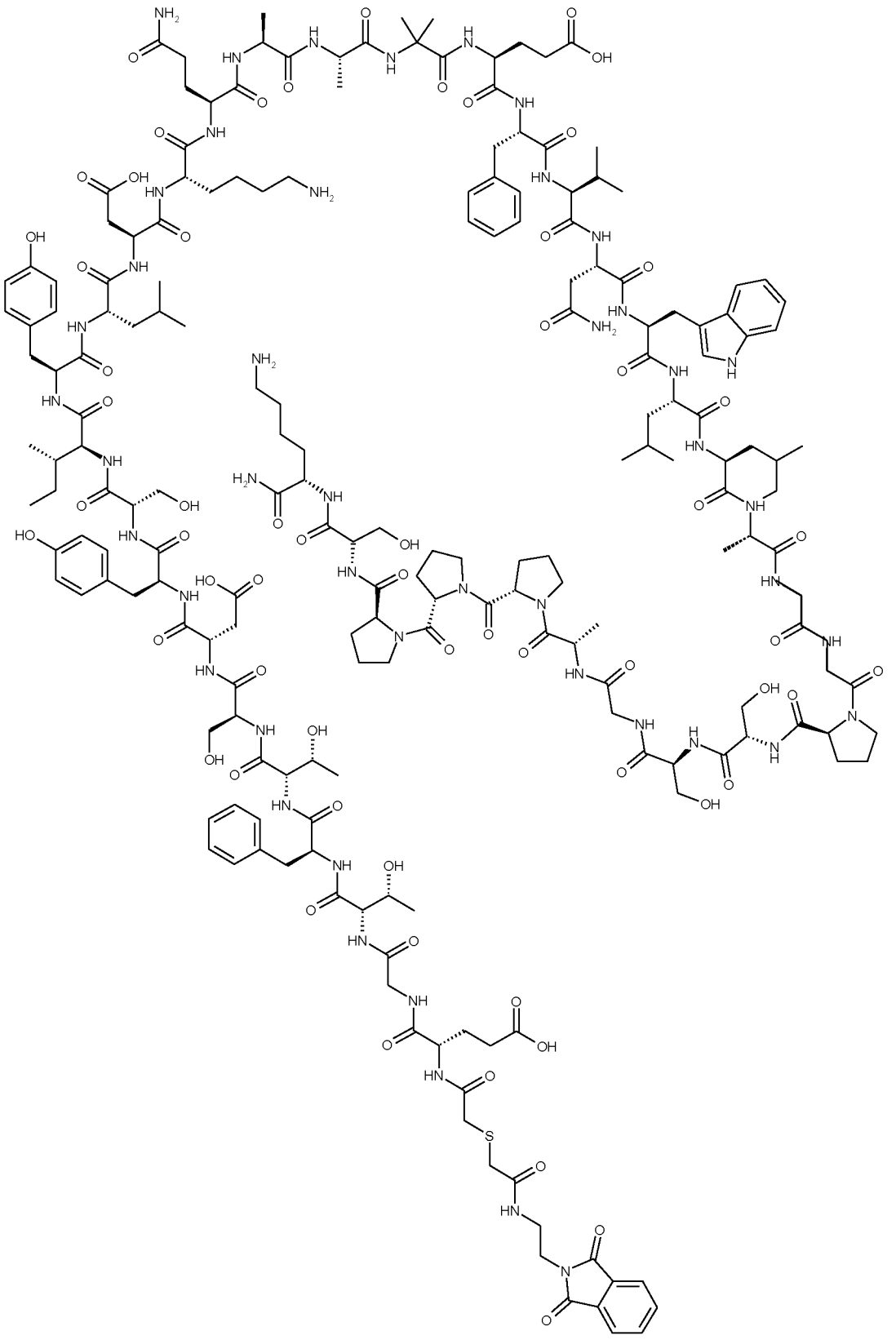


,

Сполука 143

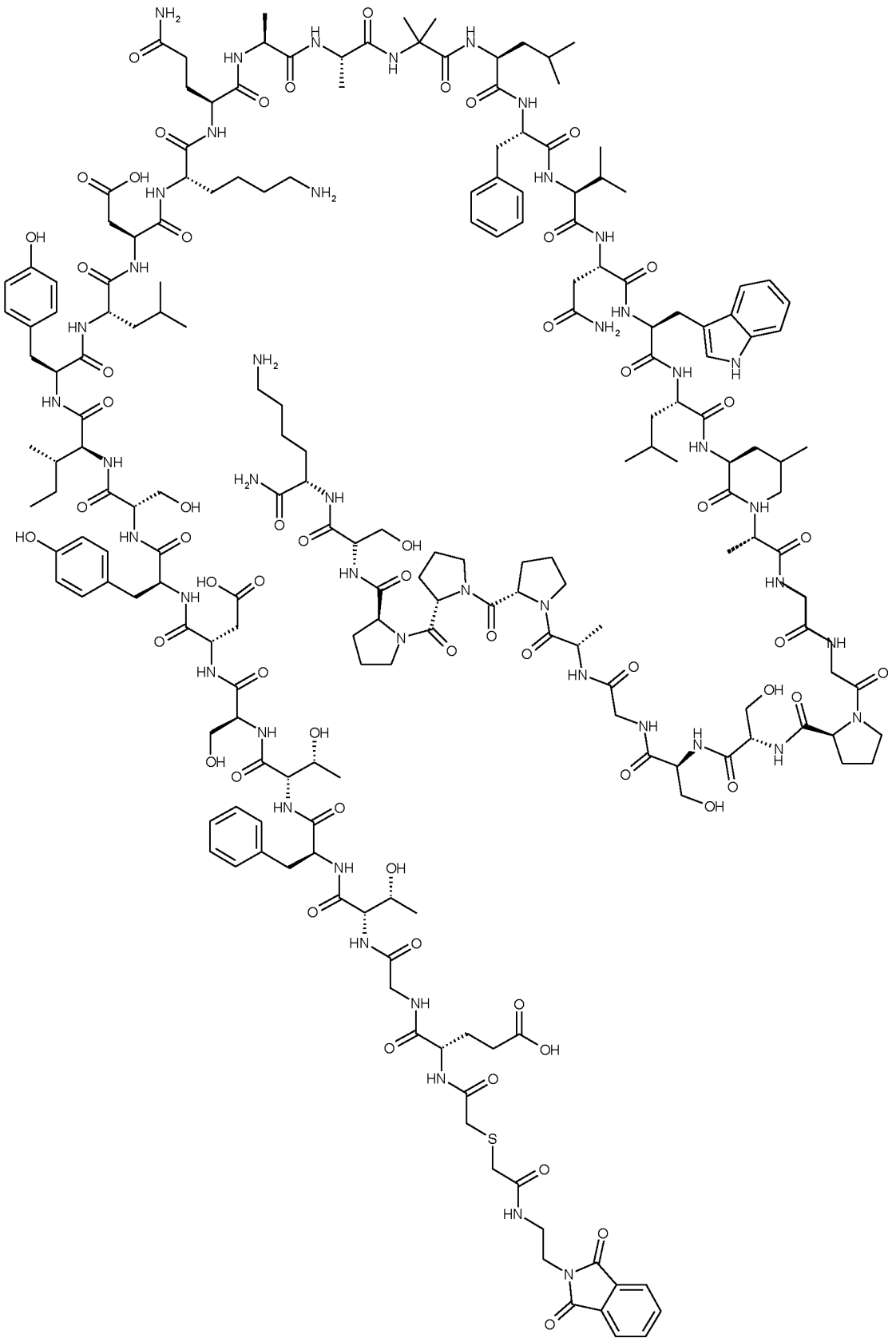


Сполука 144



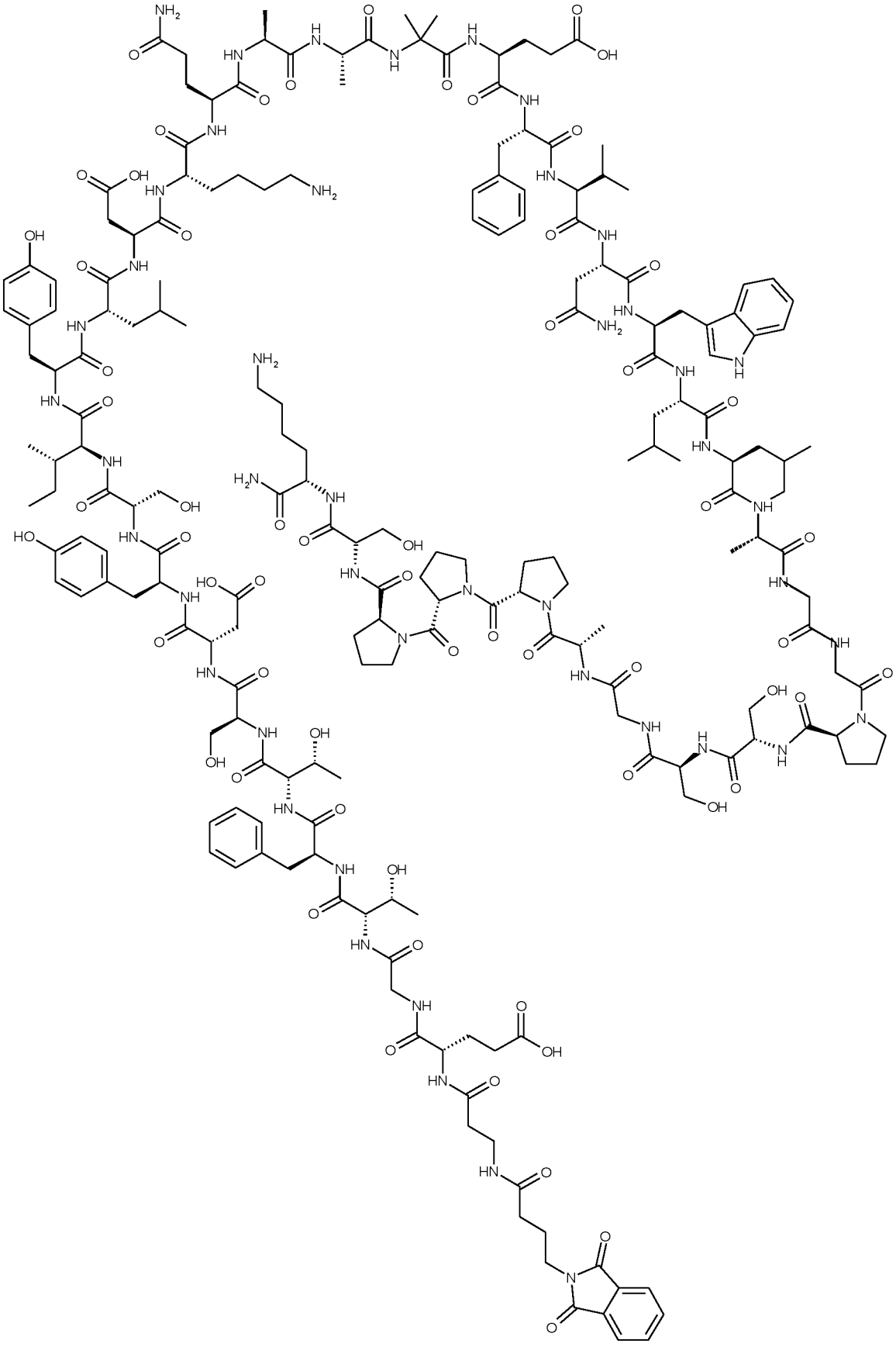
,

Сполука 145

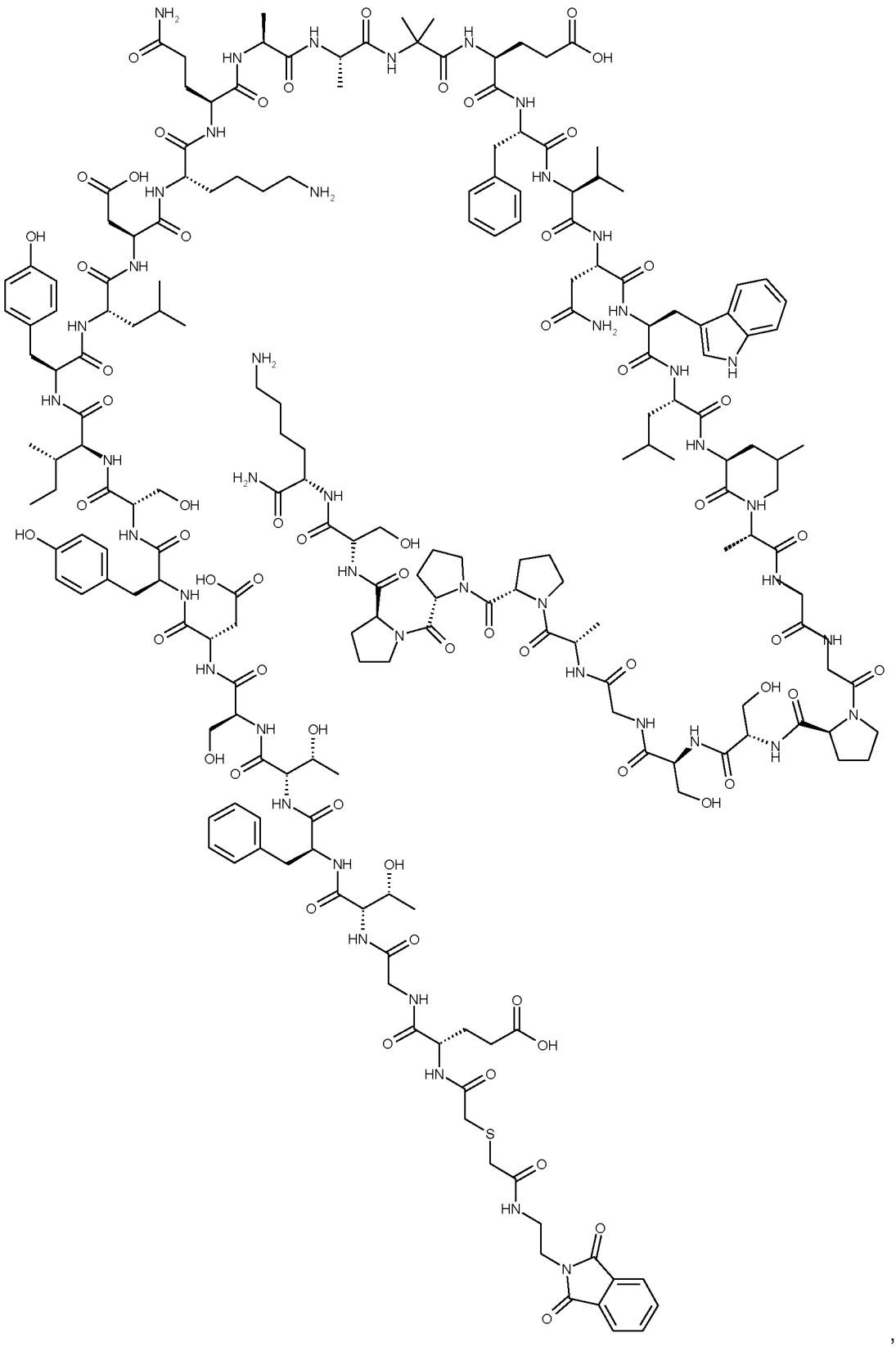


,

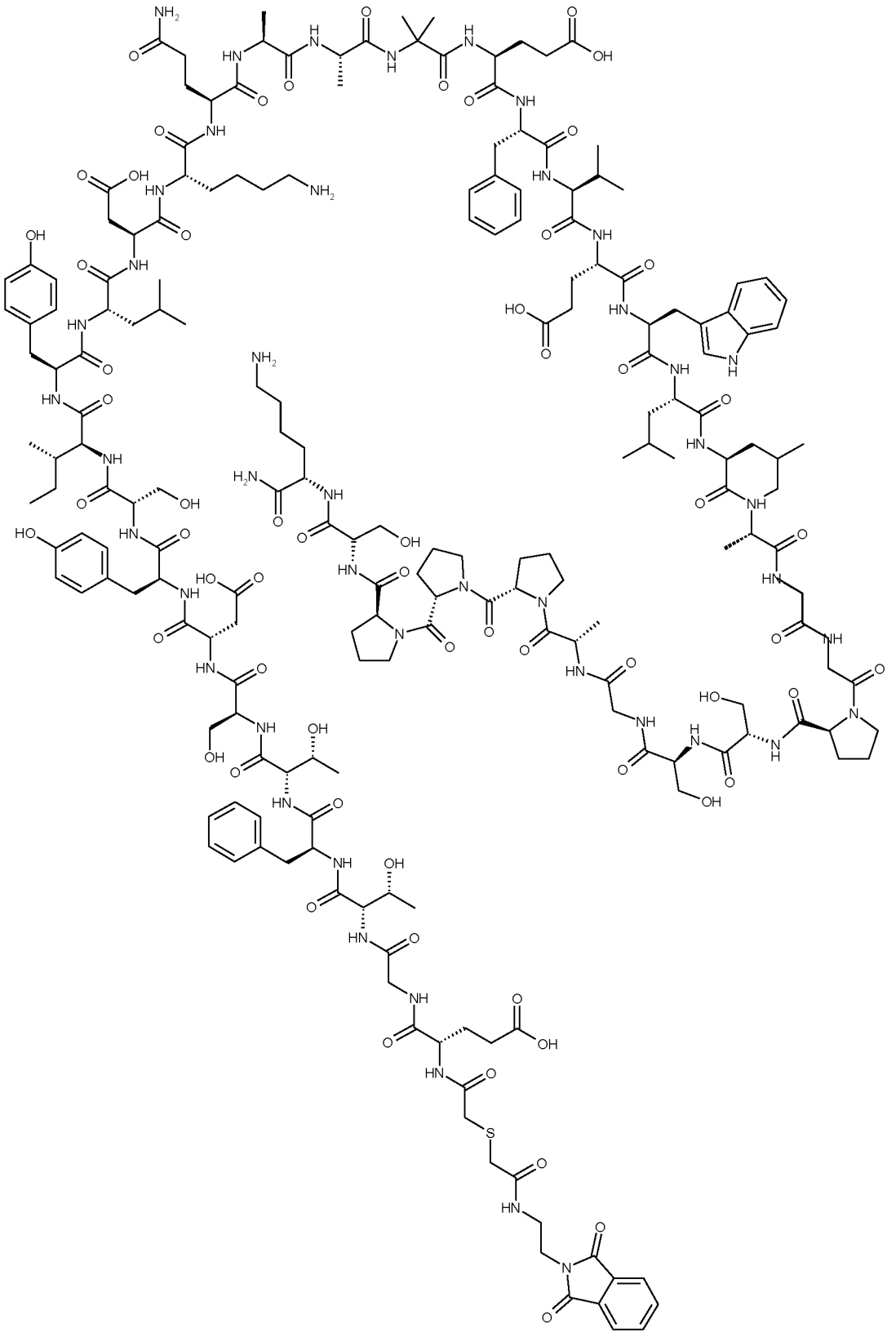
Сполука 146



Сполука 147

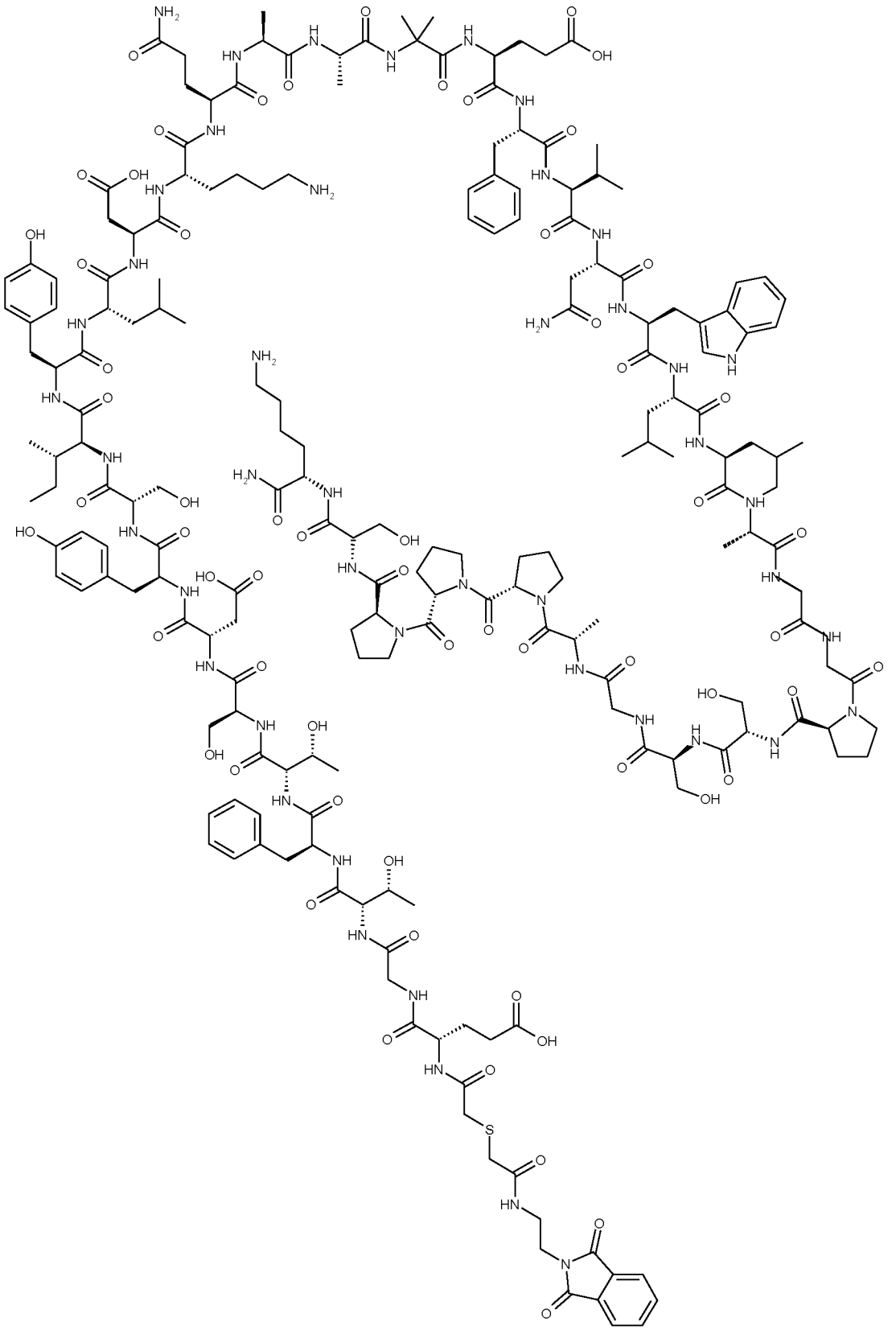


Сполука 149



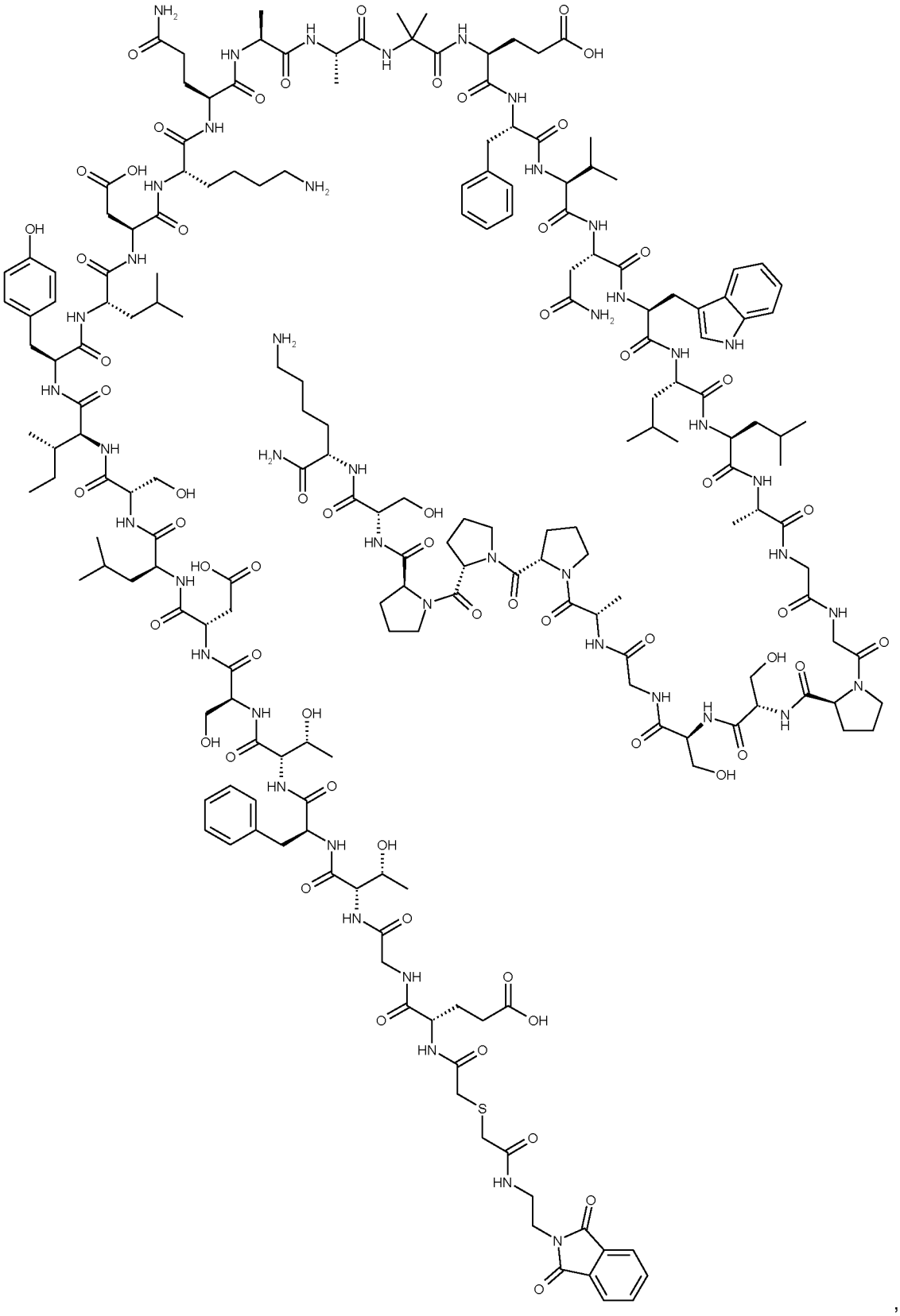
,

Сполука 150



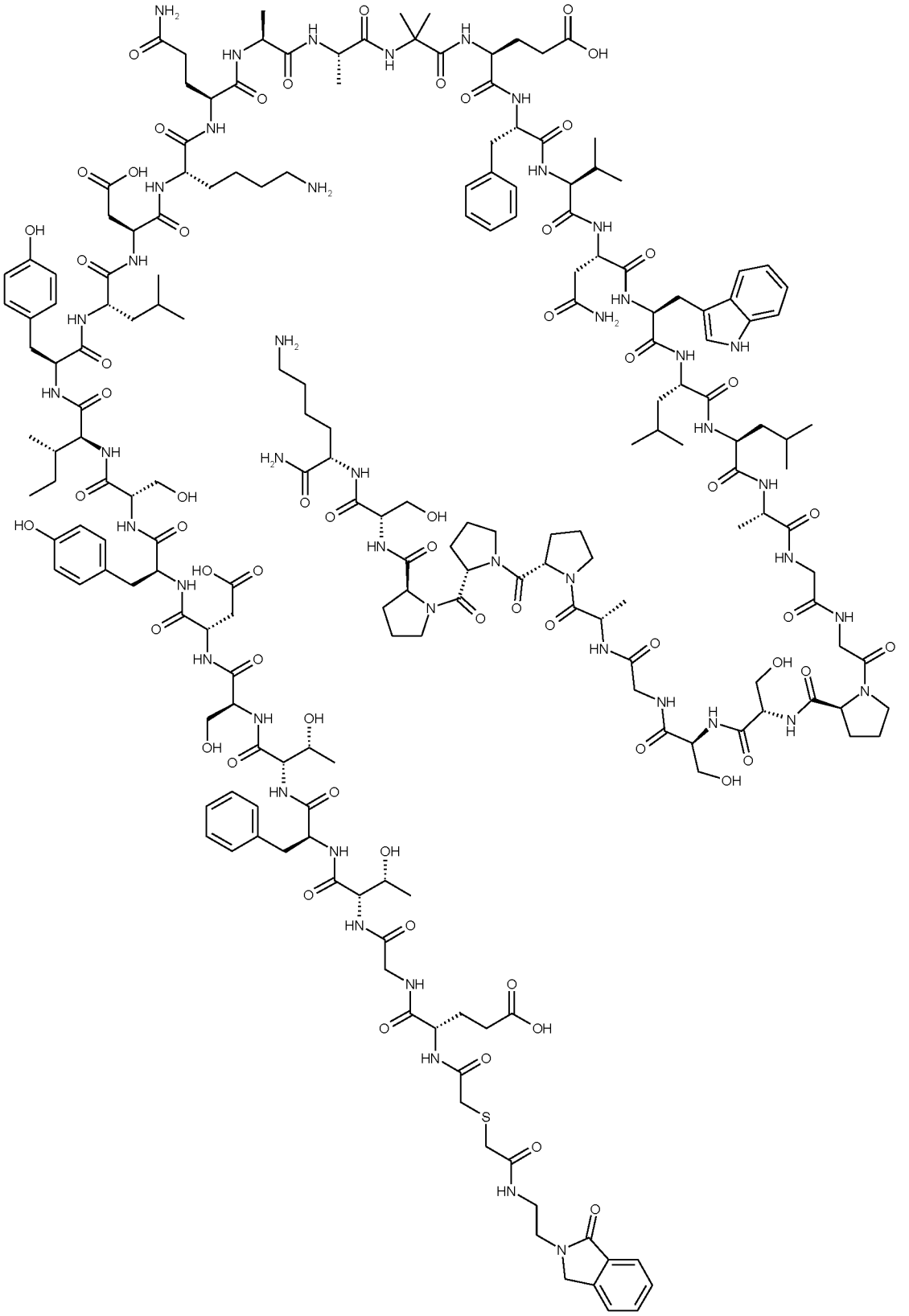
,

Сполука 151



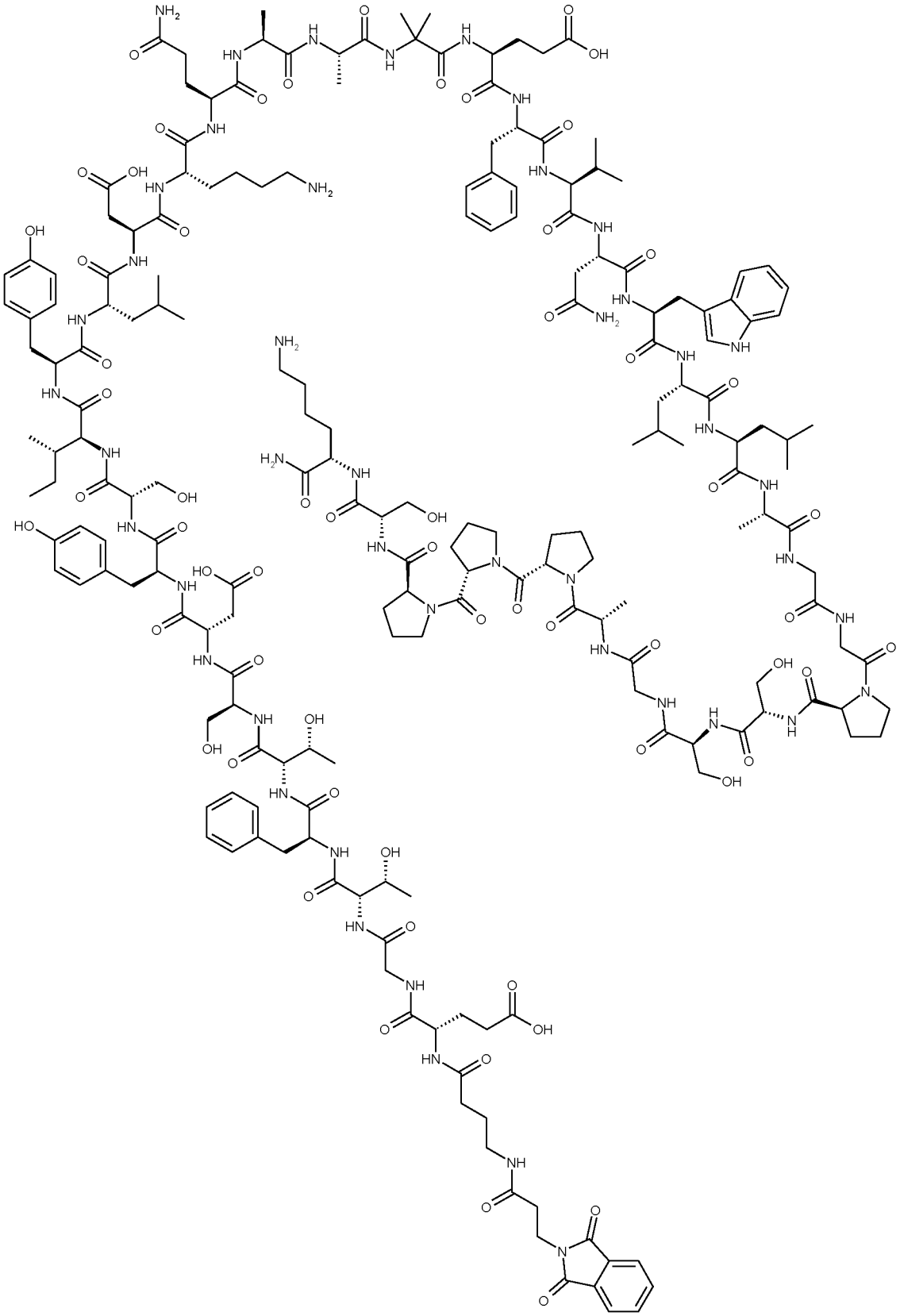
,

Сполука 152



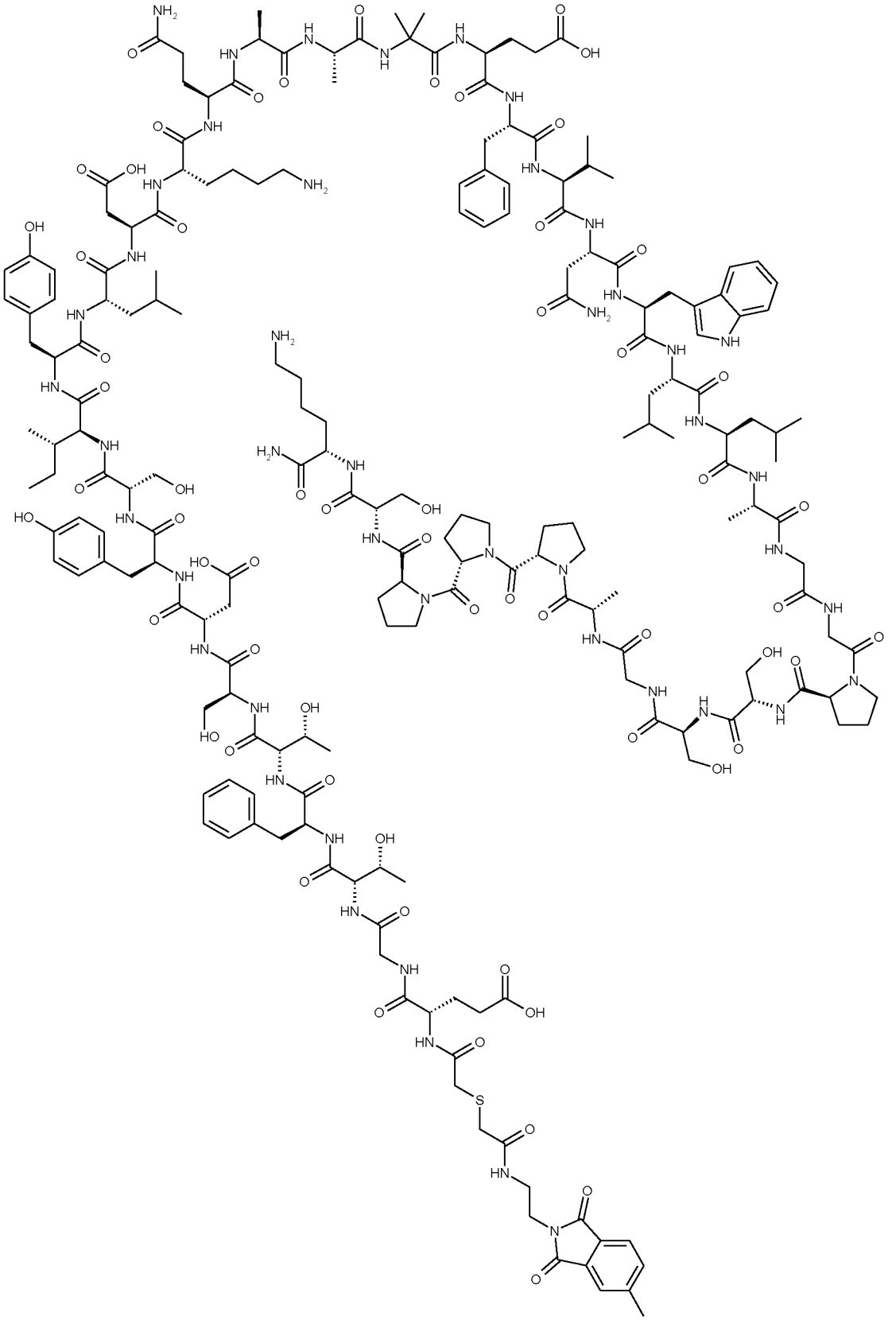
,

Сполука 154



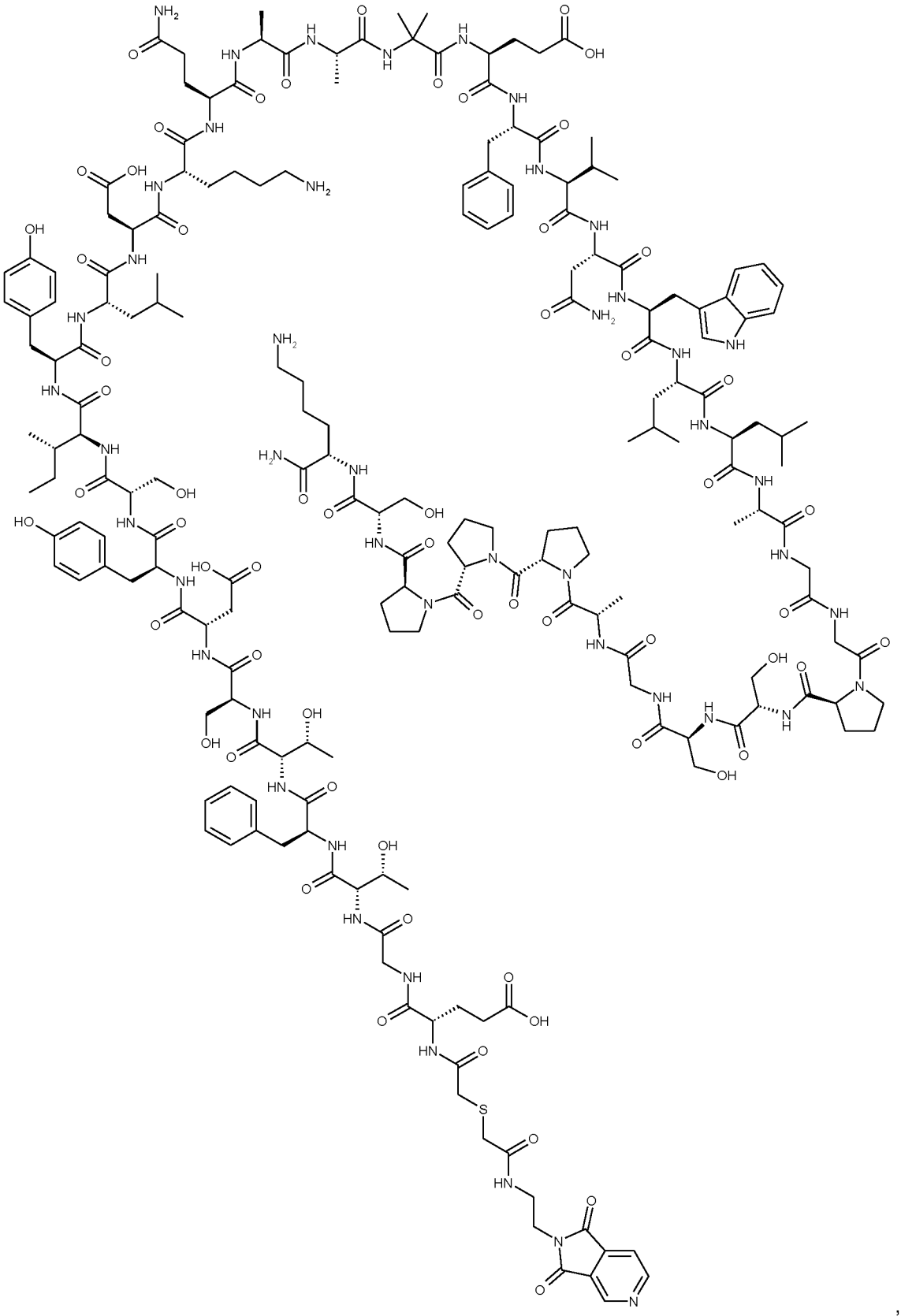
,

Сполука 156



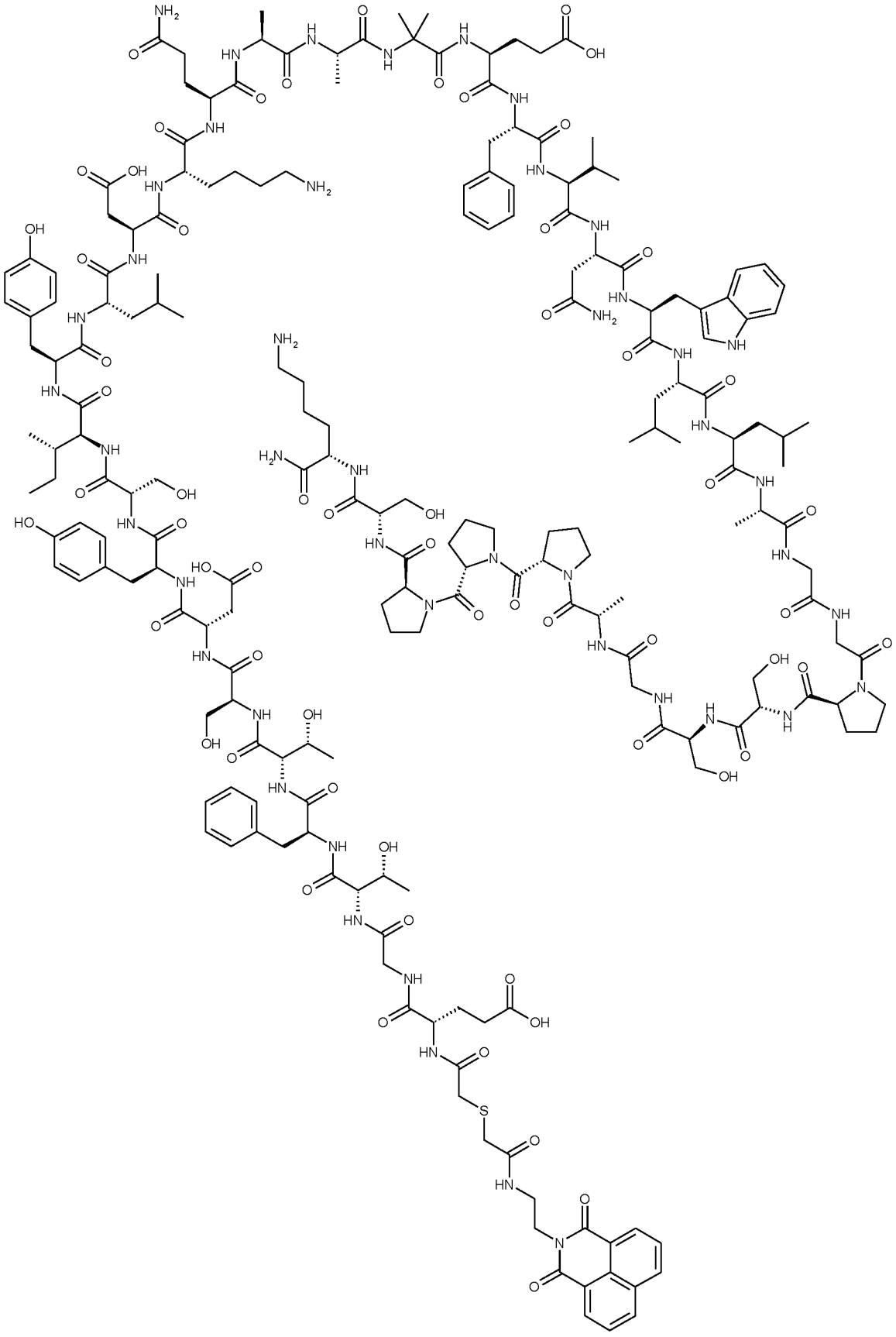
,

Сполука 157



,

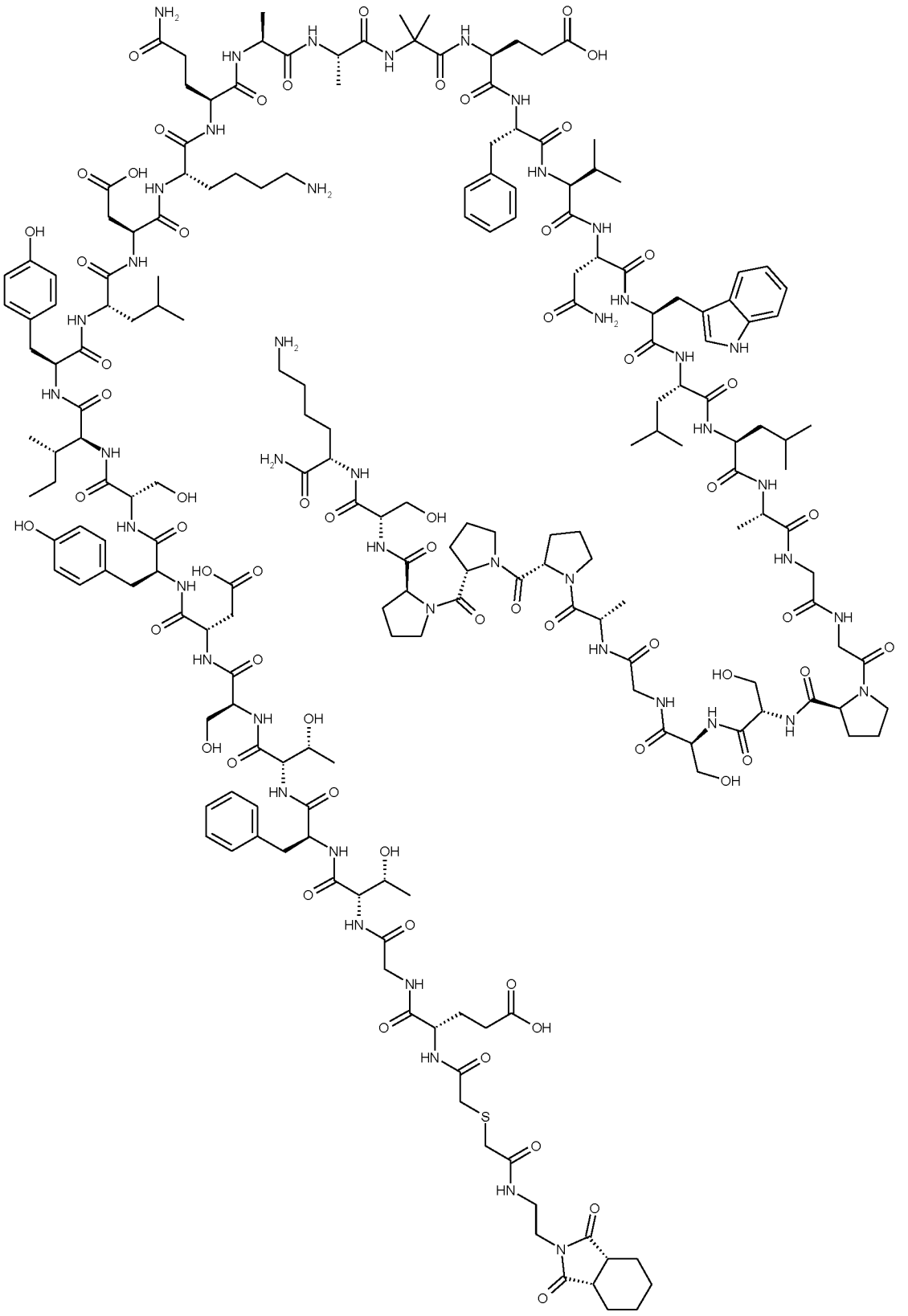
Сполука 158



,

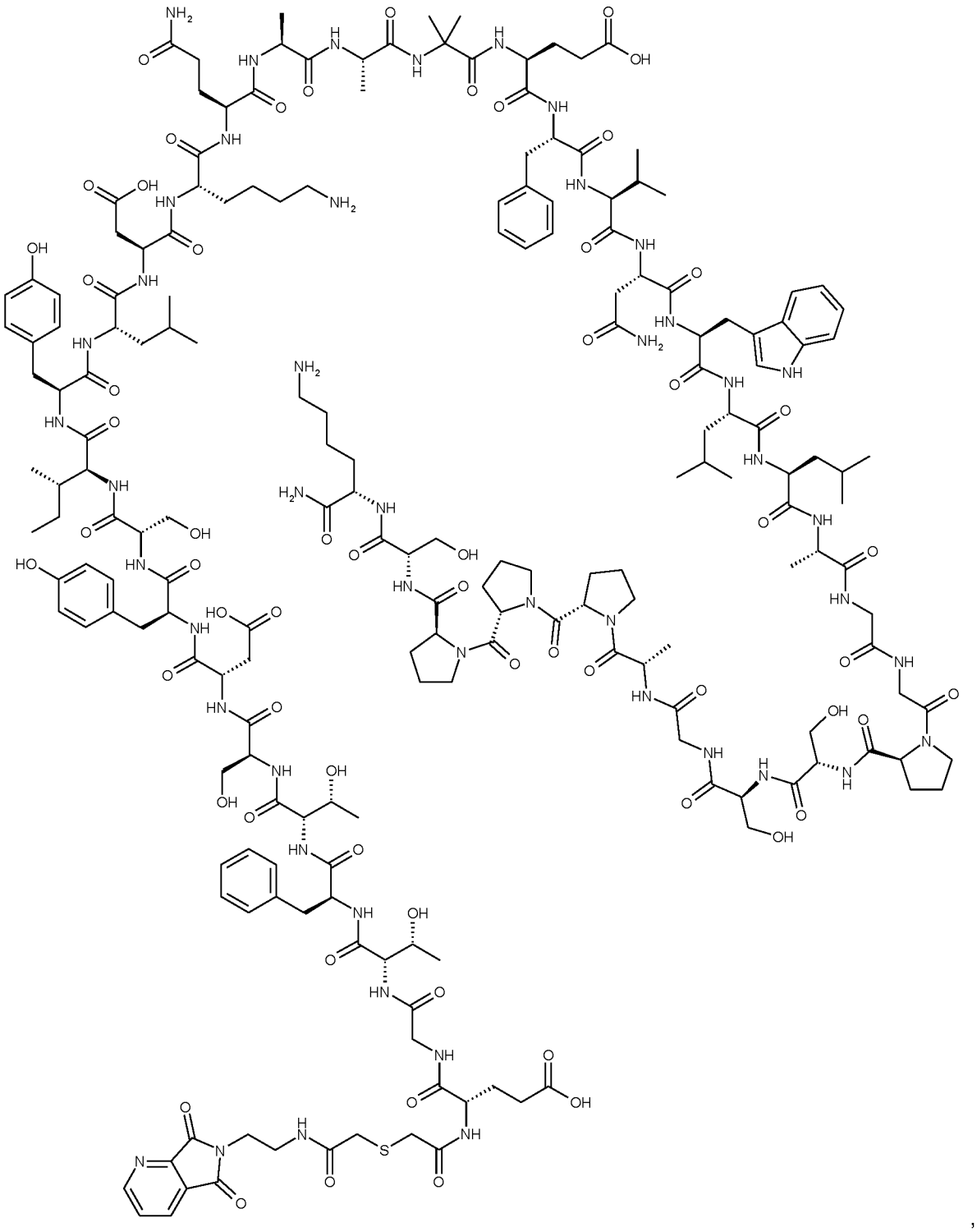
Сполука 159

5



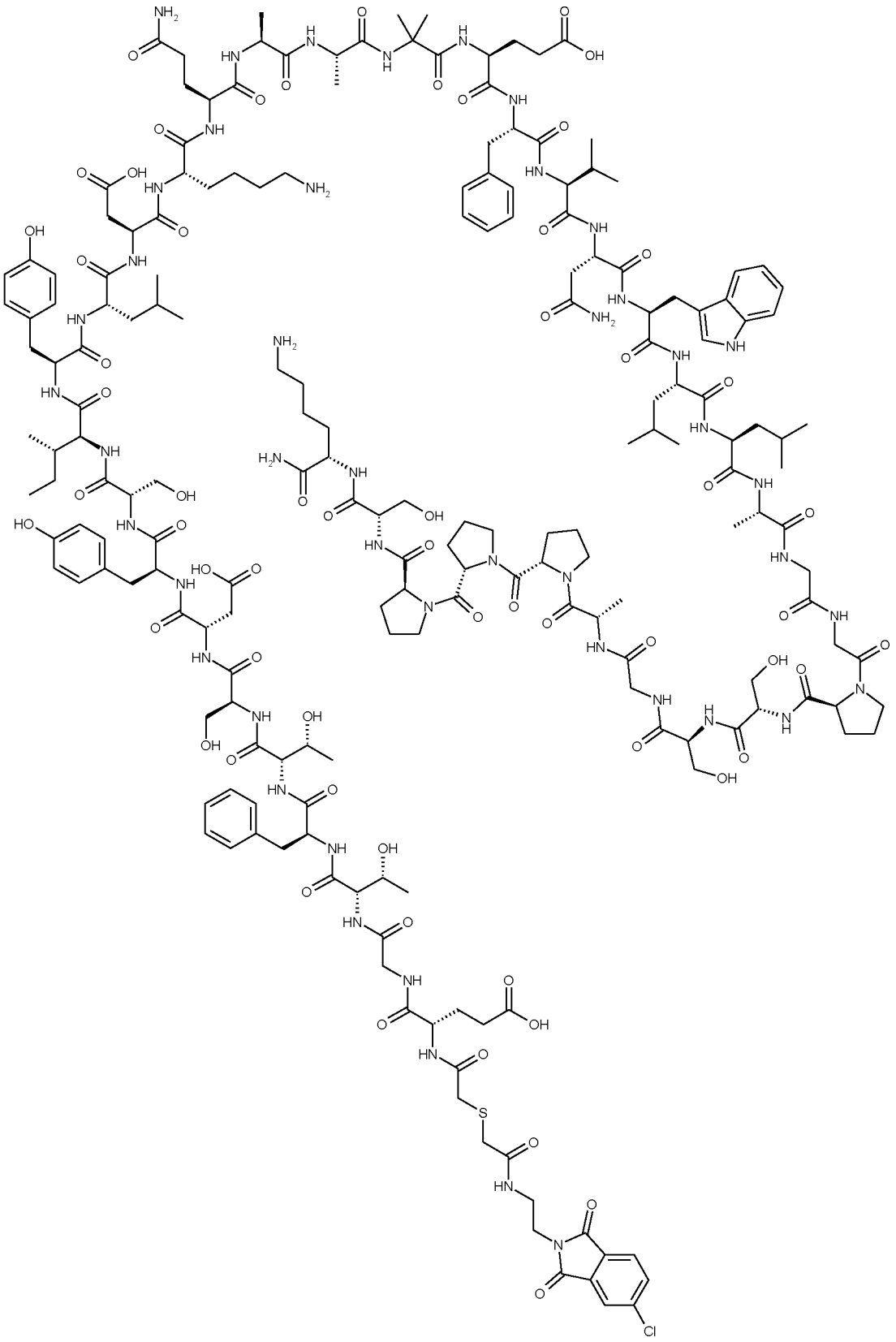
,

Сполука 160



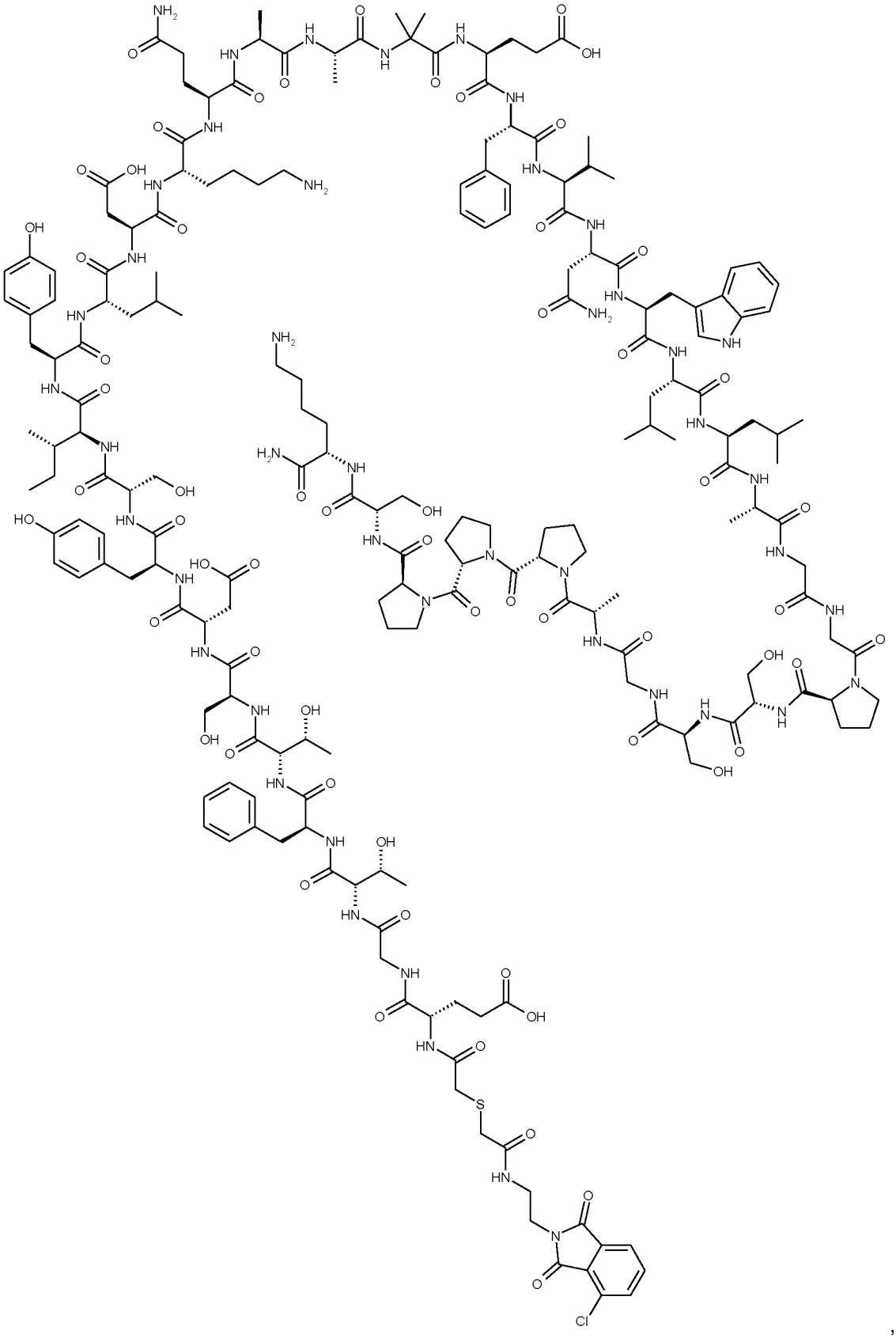
,

Сполука 161



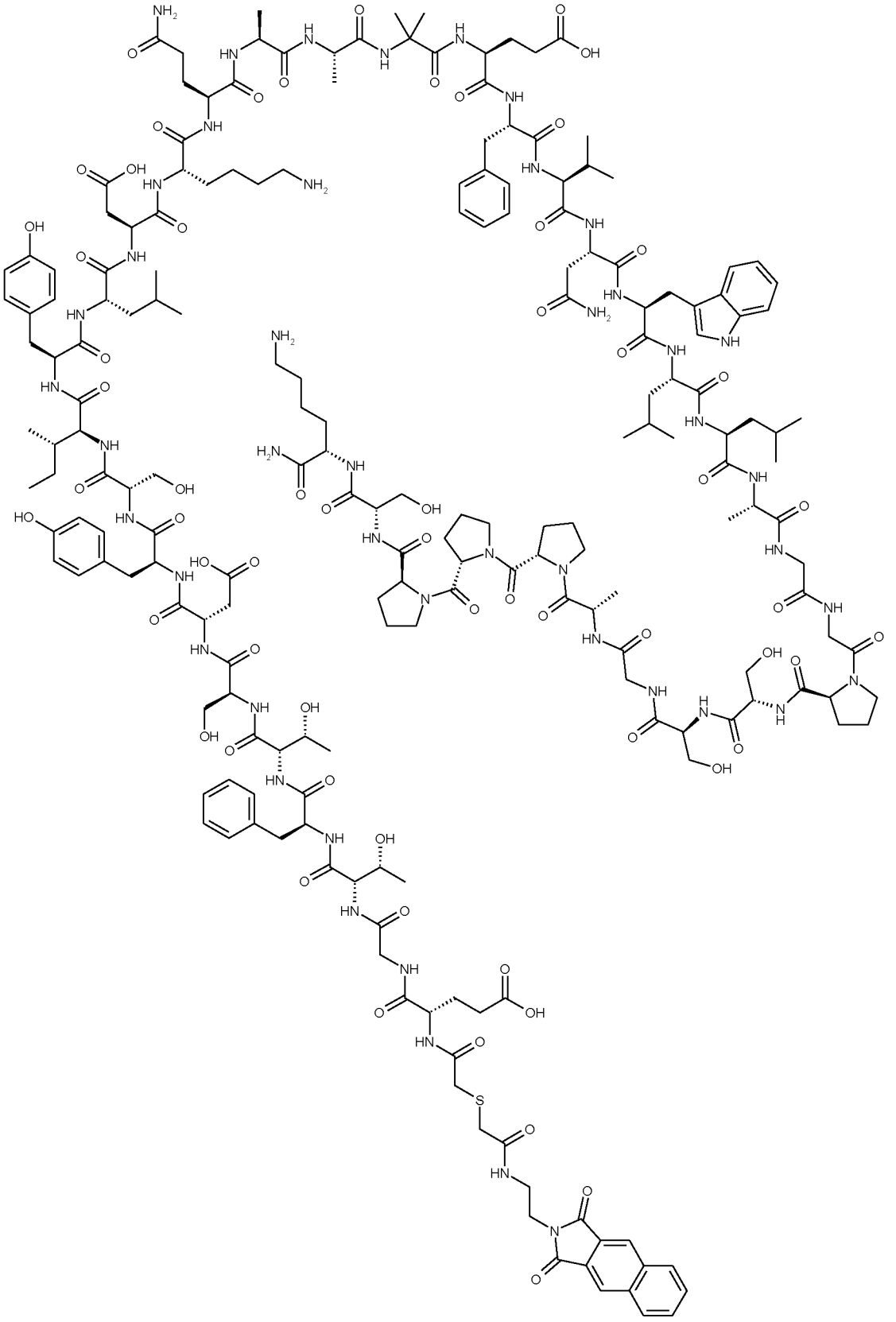
,

Сполука 162



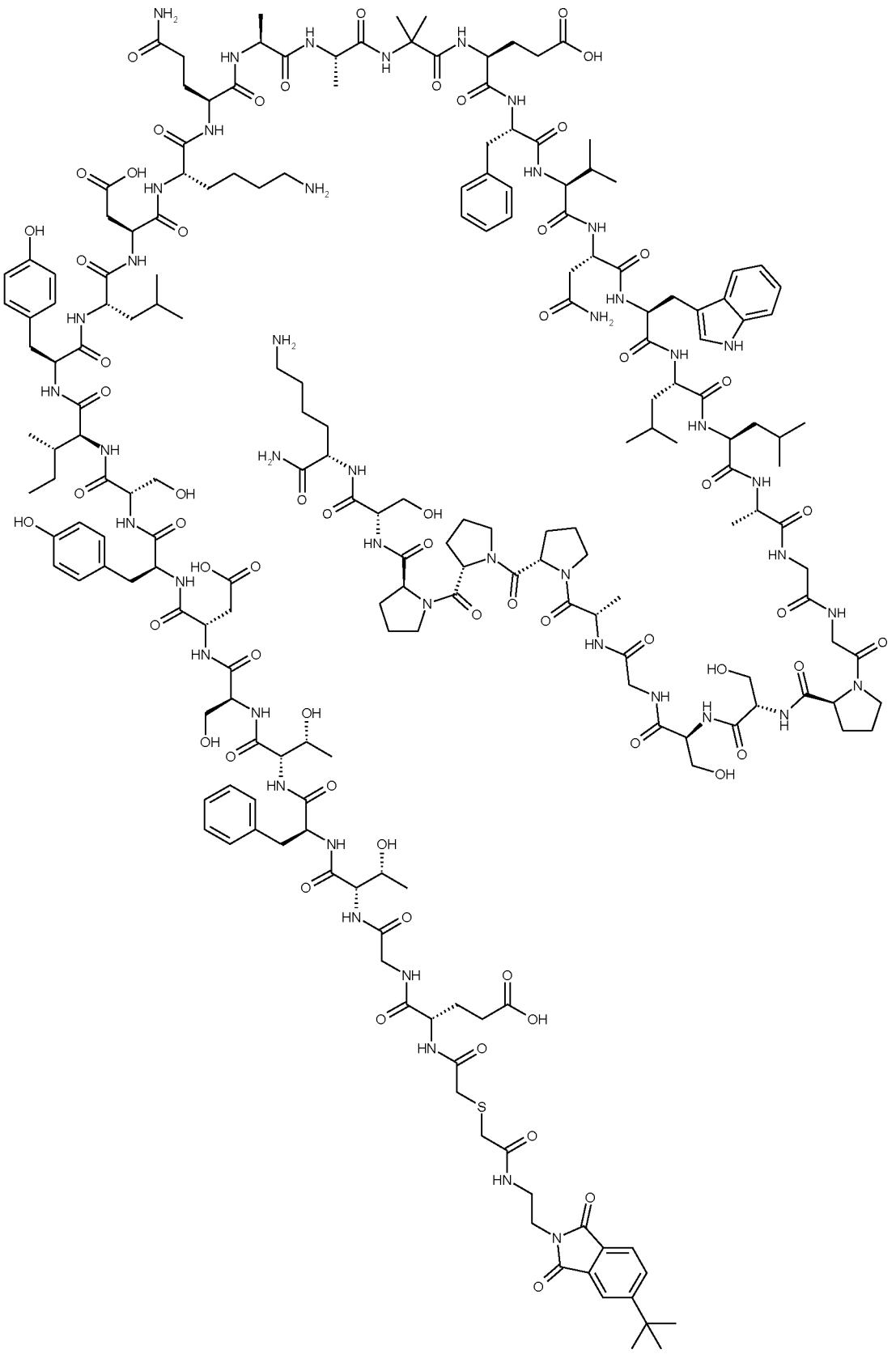
Сполука 163

,



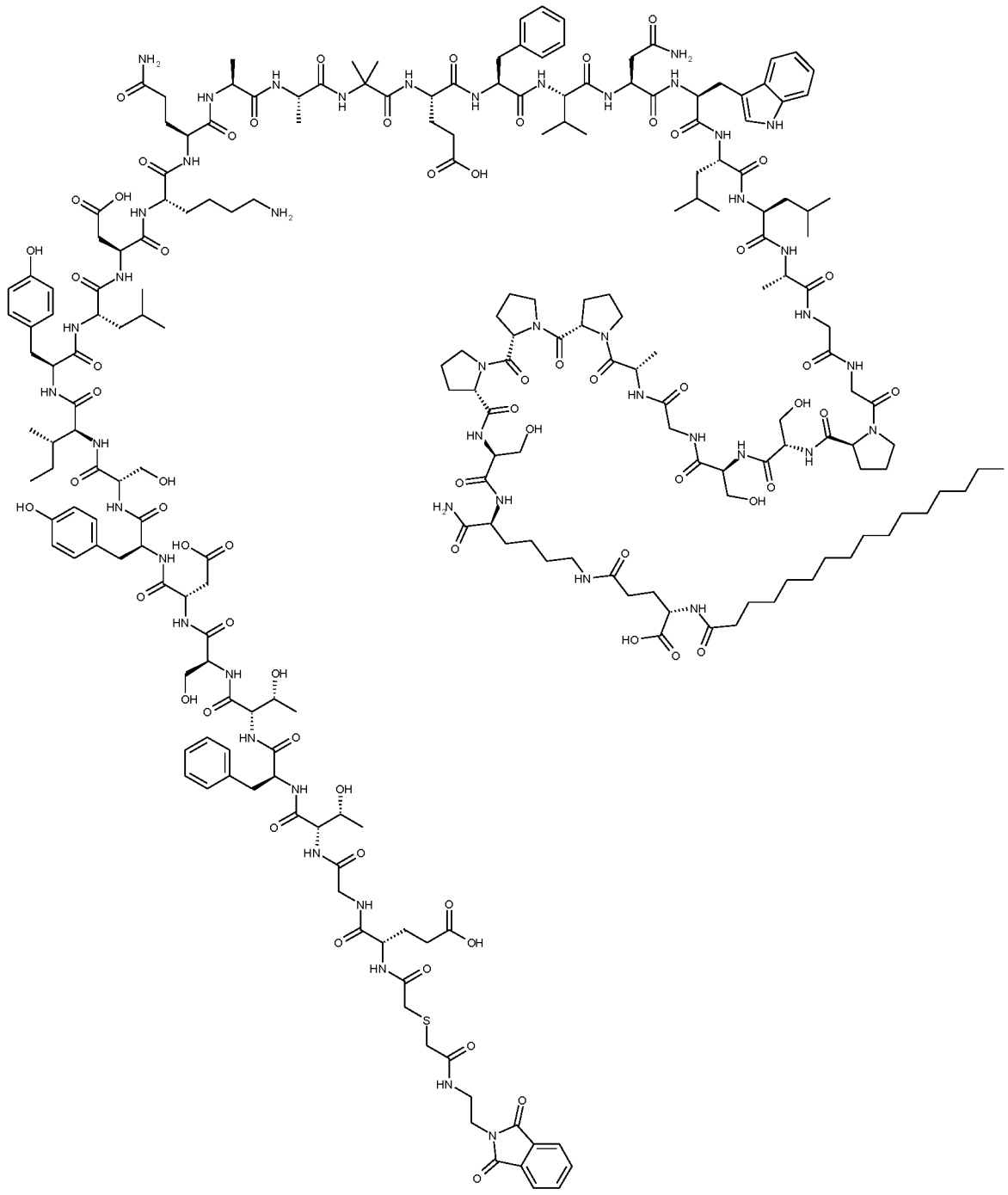
,

Сполука 164



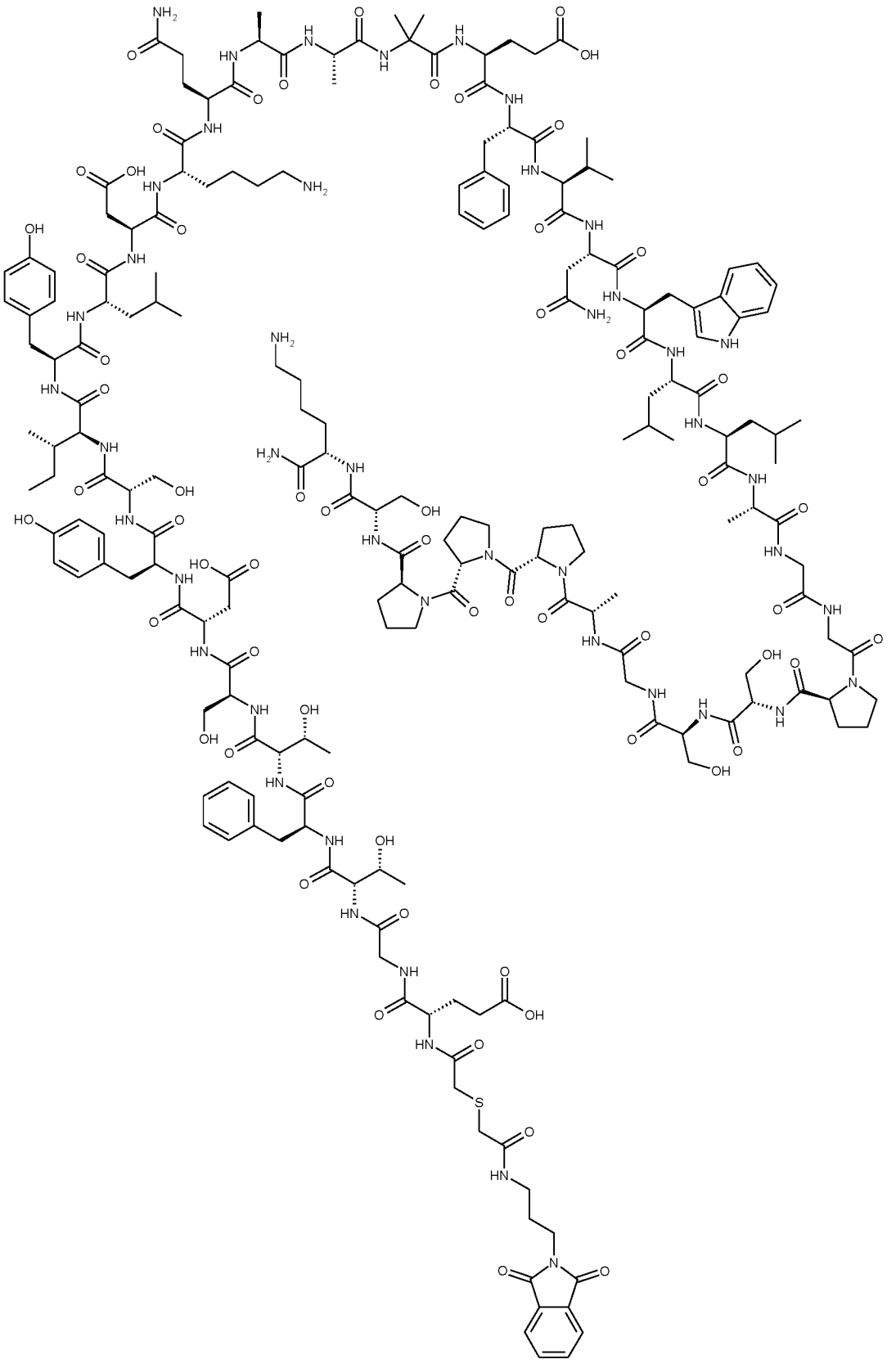
,

Сполука 173



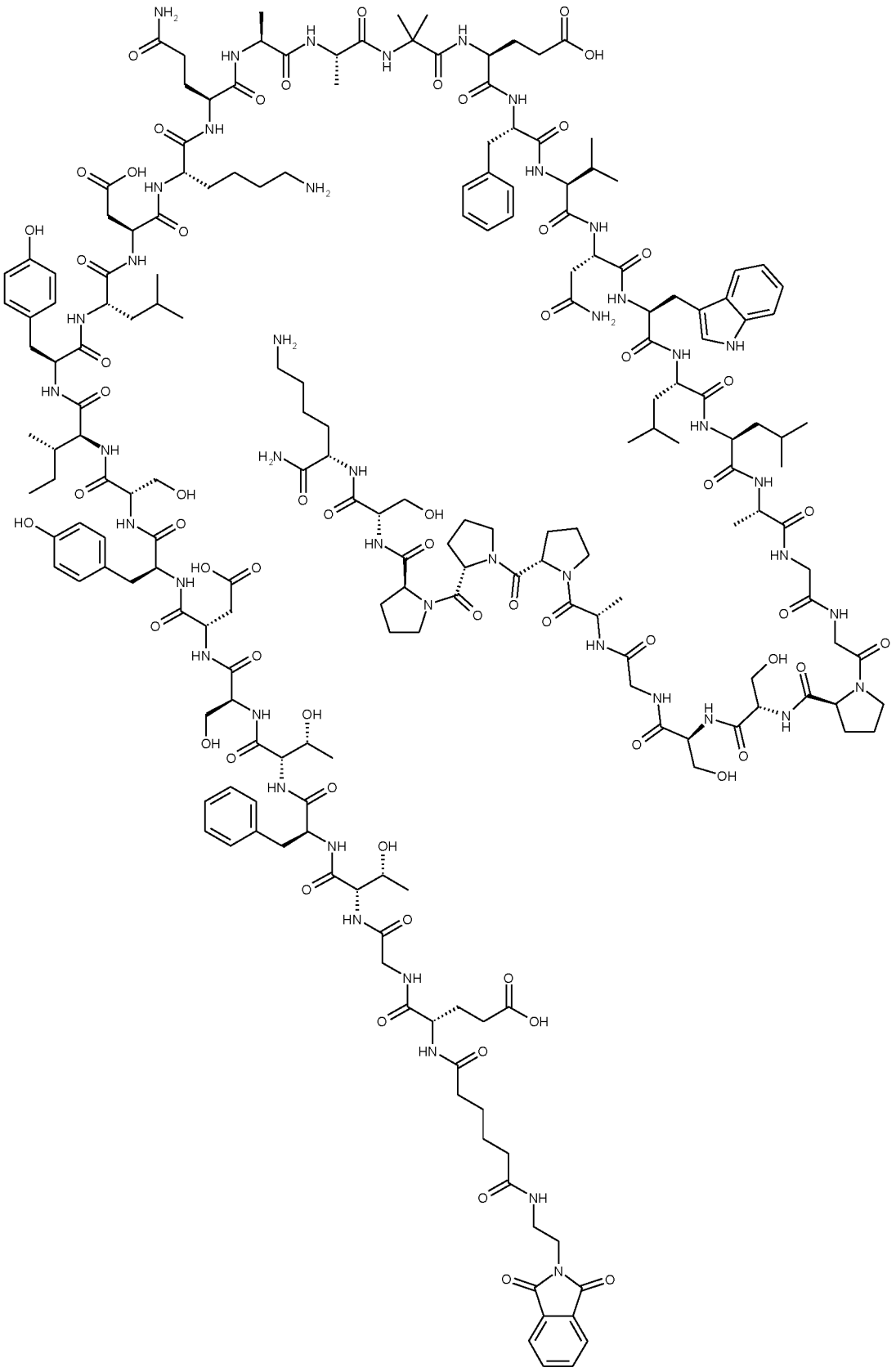
,

Сполука 180



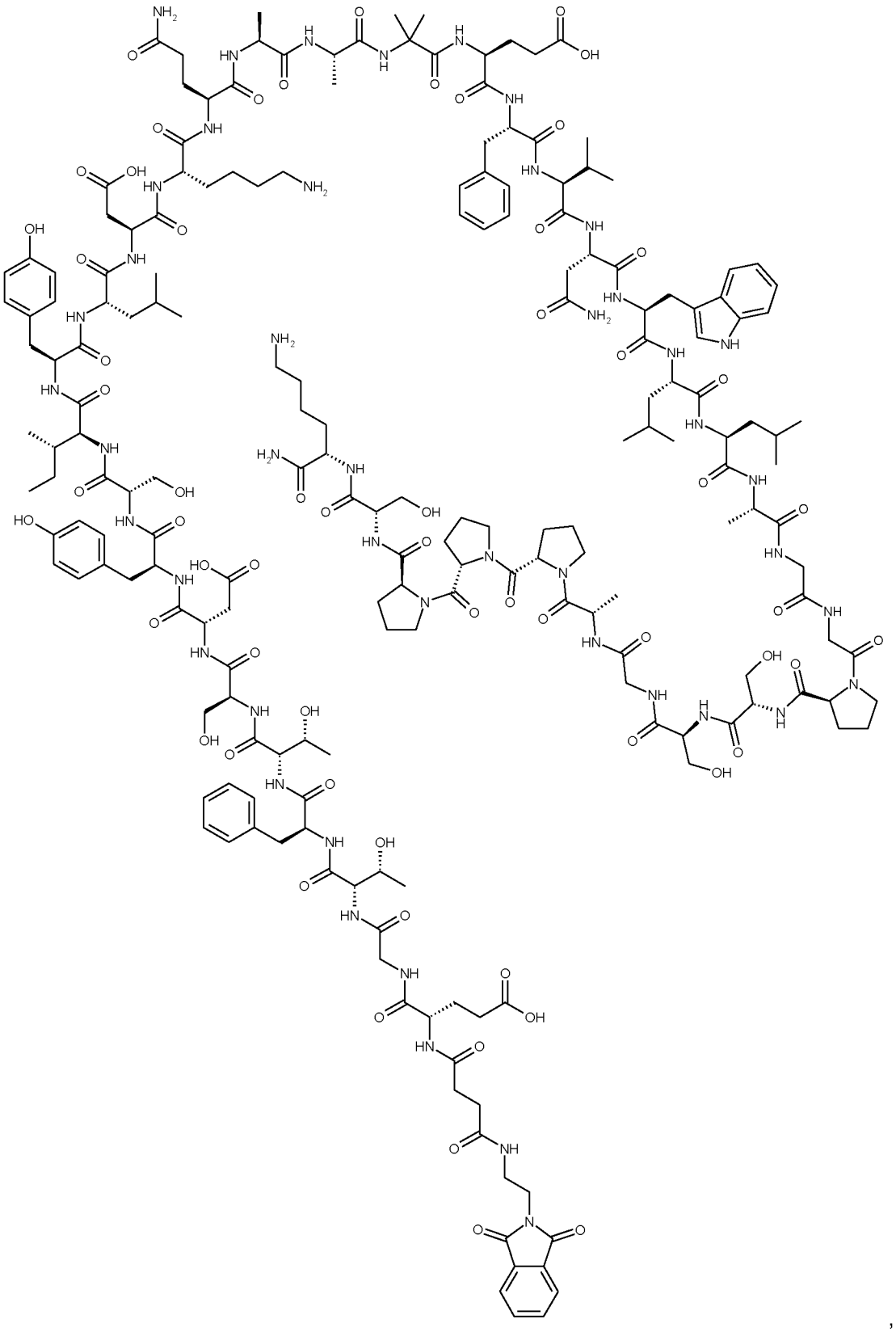
,

Сполука 181



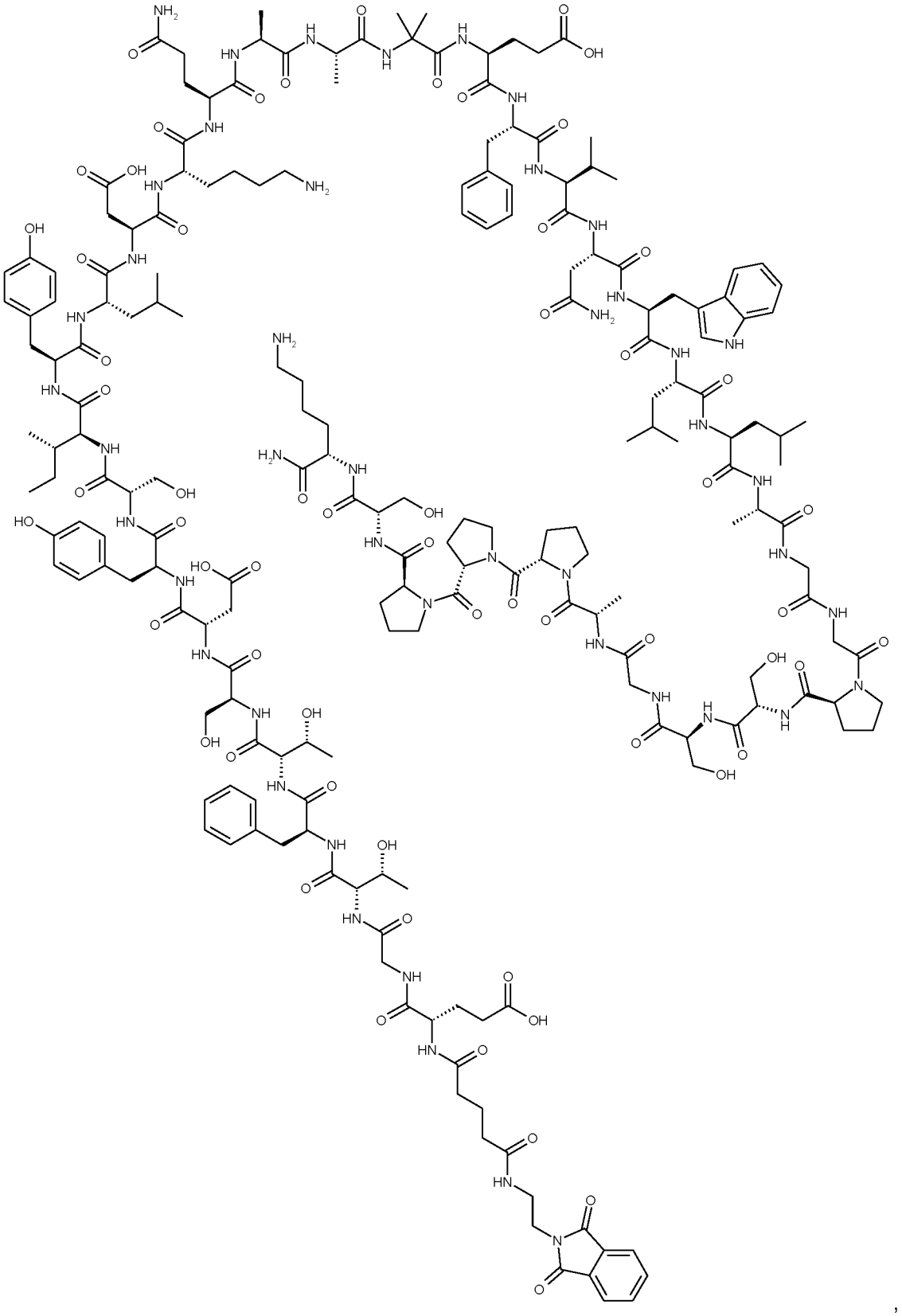
,

Сполука 187



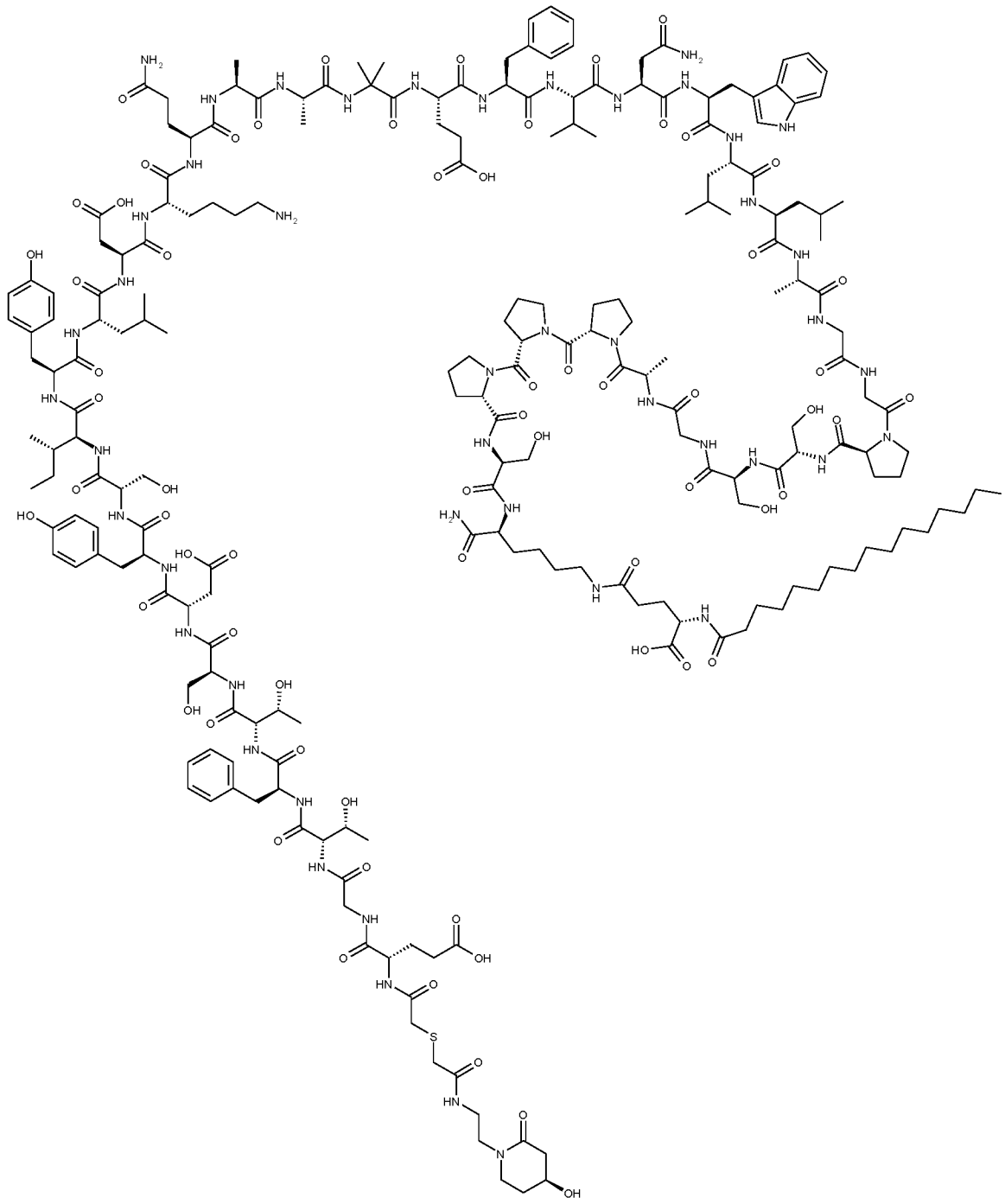
,

Сполука 188



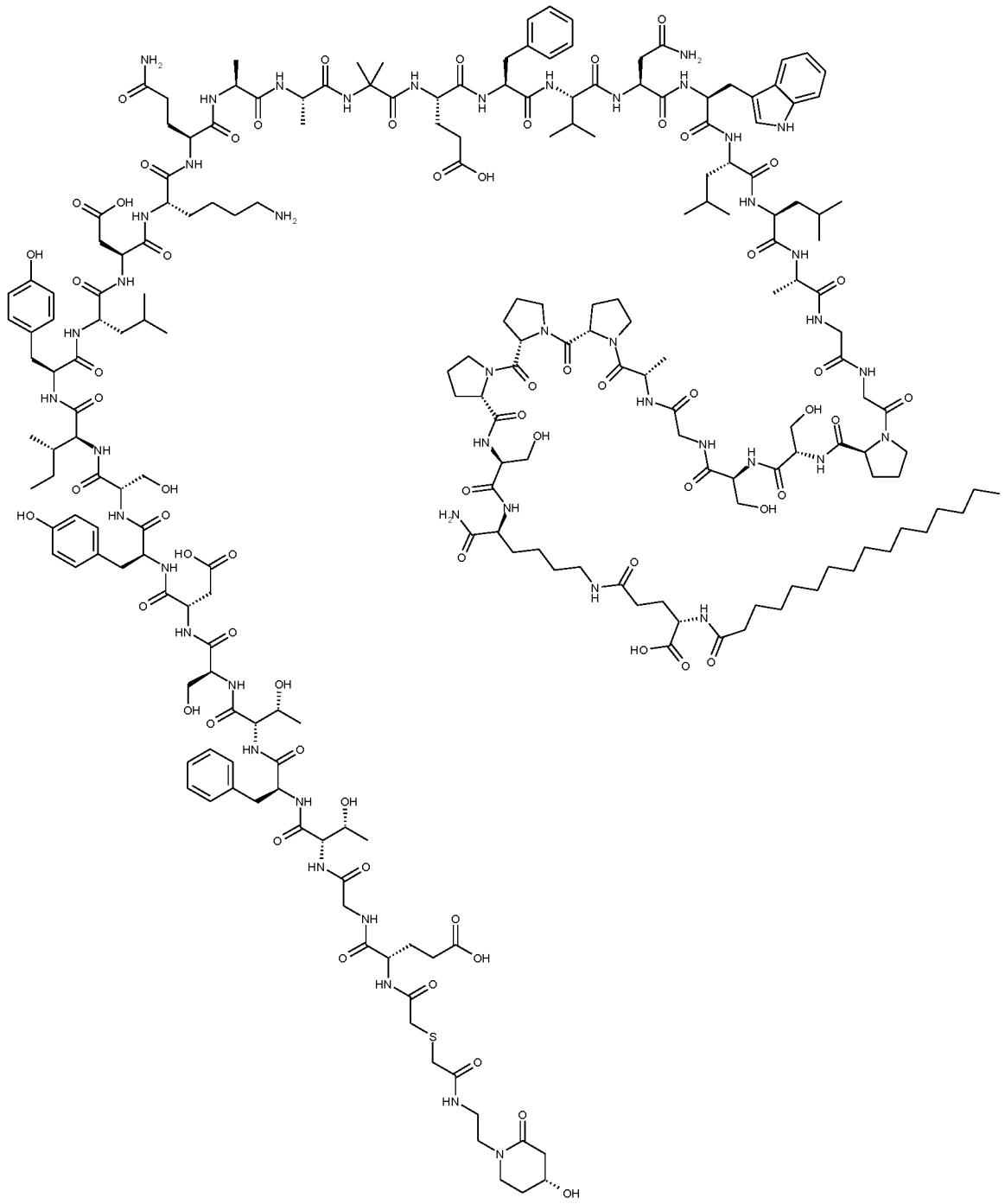
,

Сполука 202



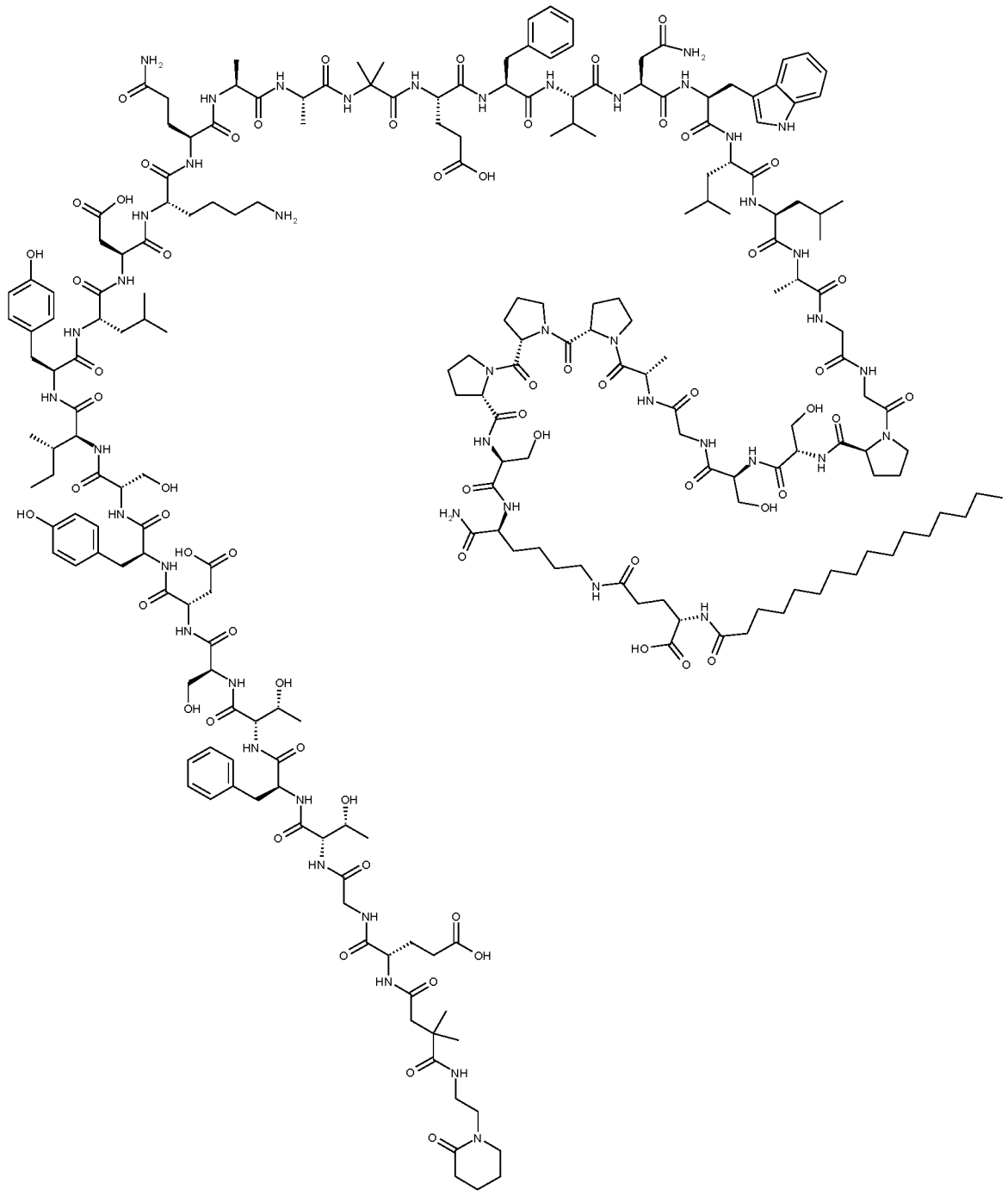
,

Сполука 203



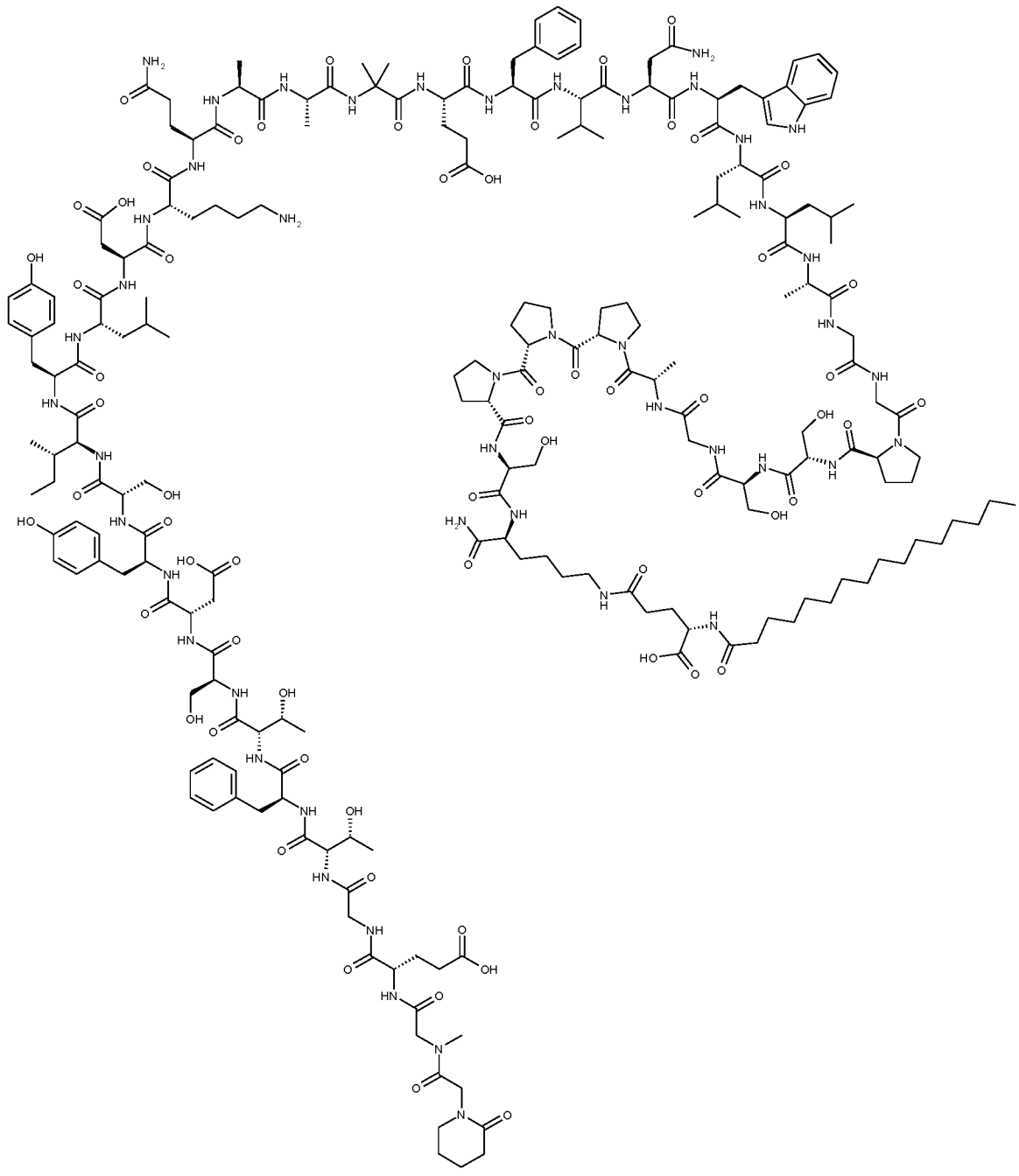
,

Сполука 204



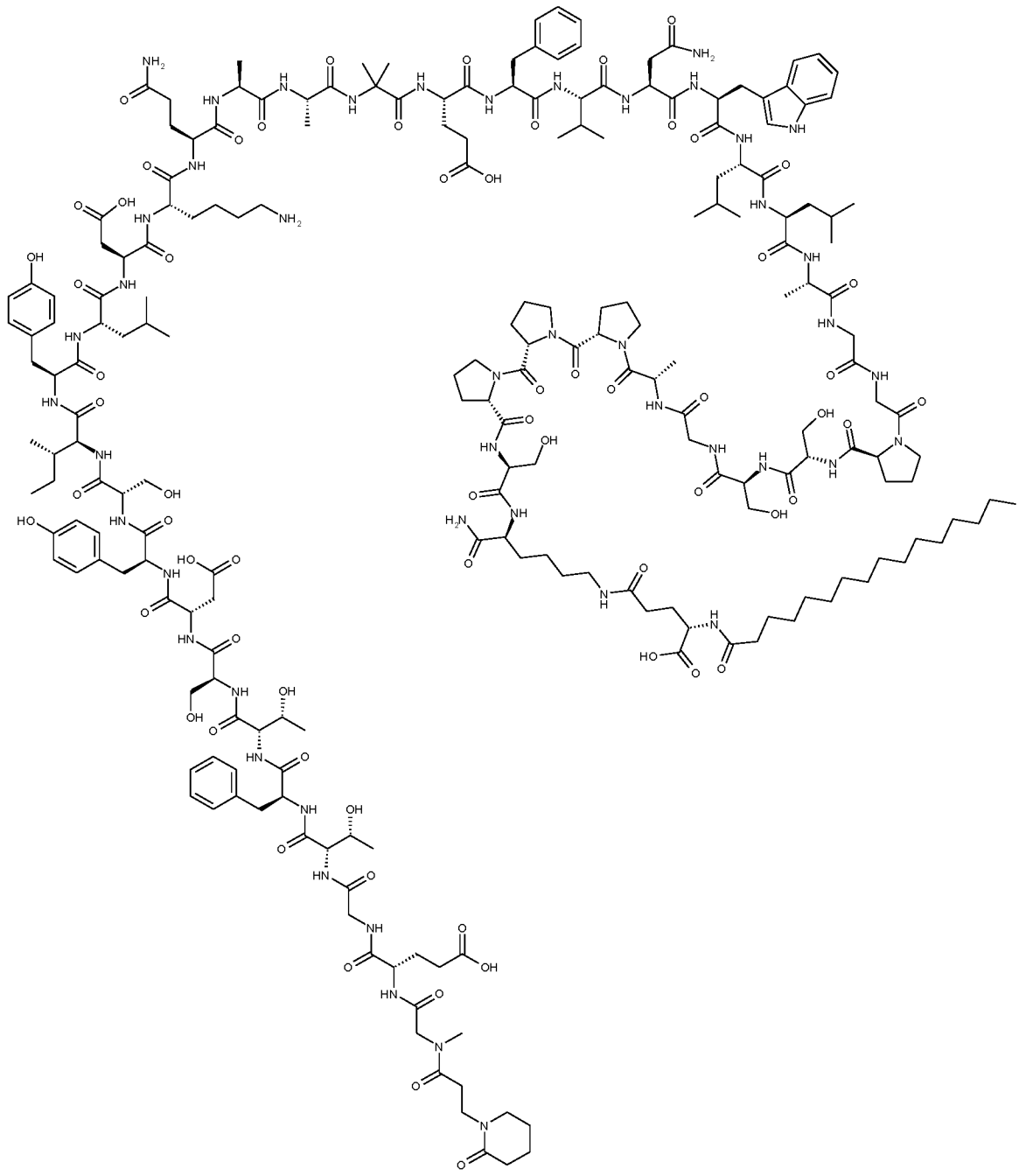
,

Сполука 205



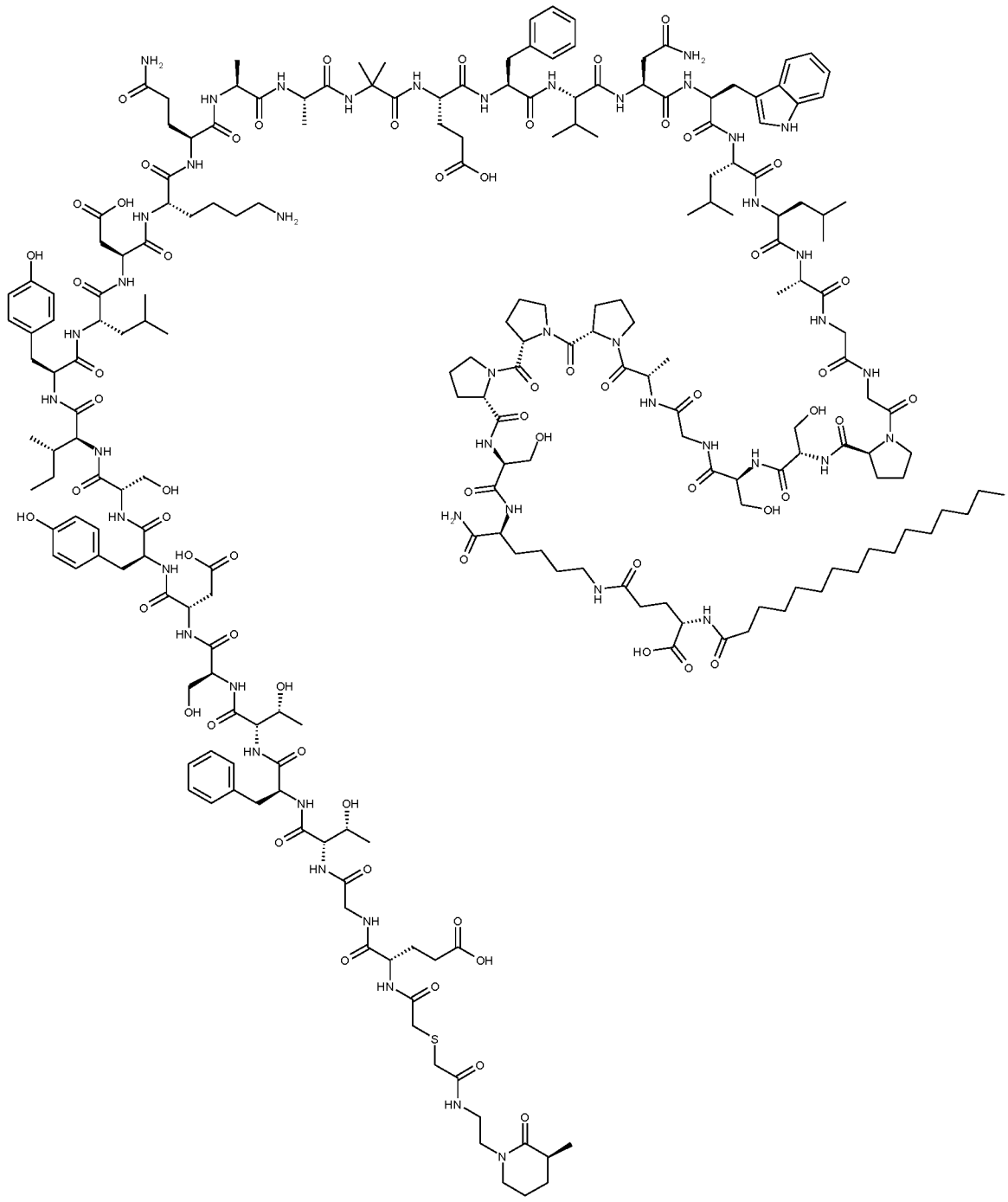
,

Сполука 206

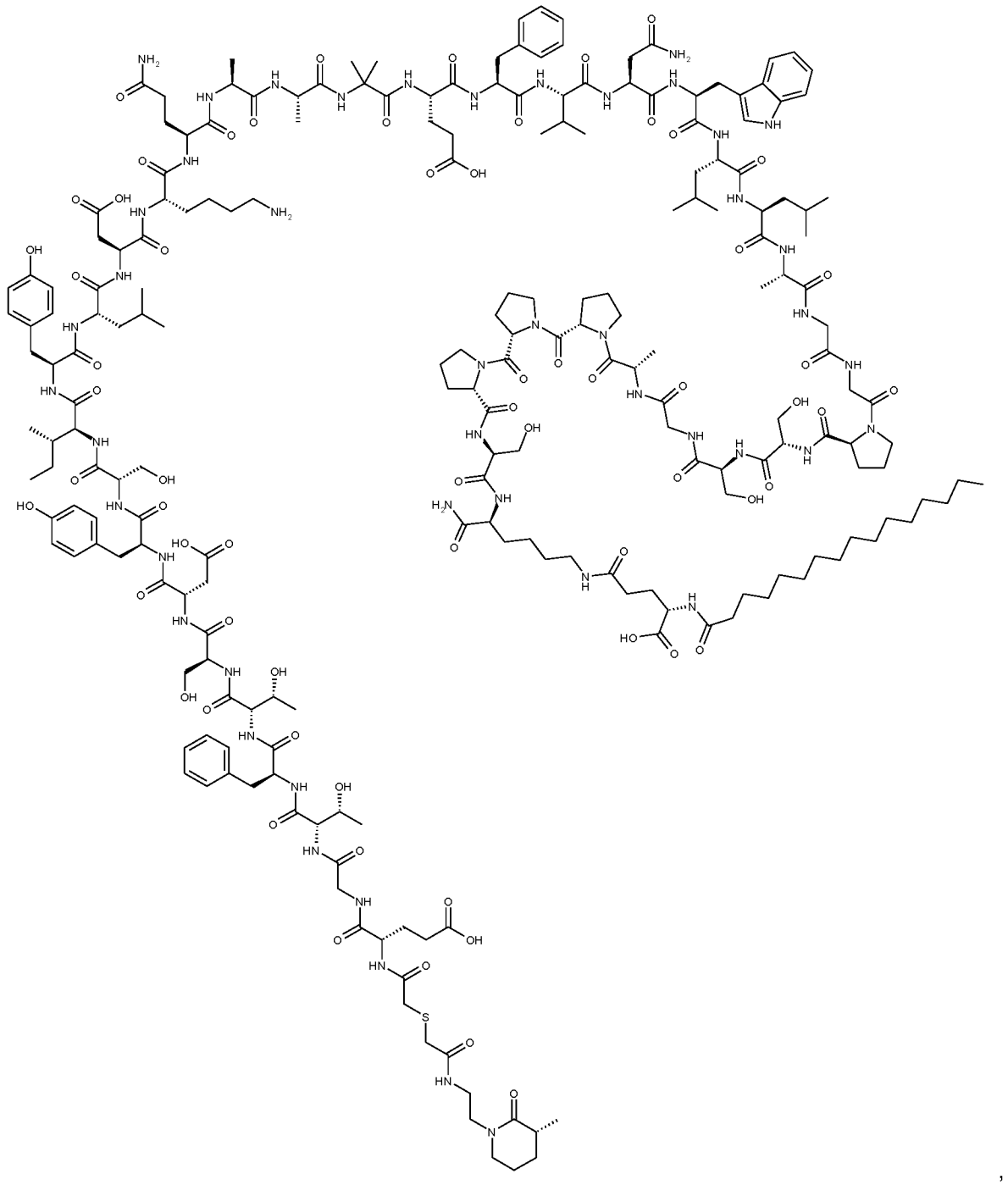


,

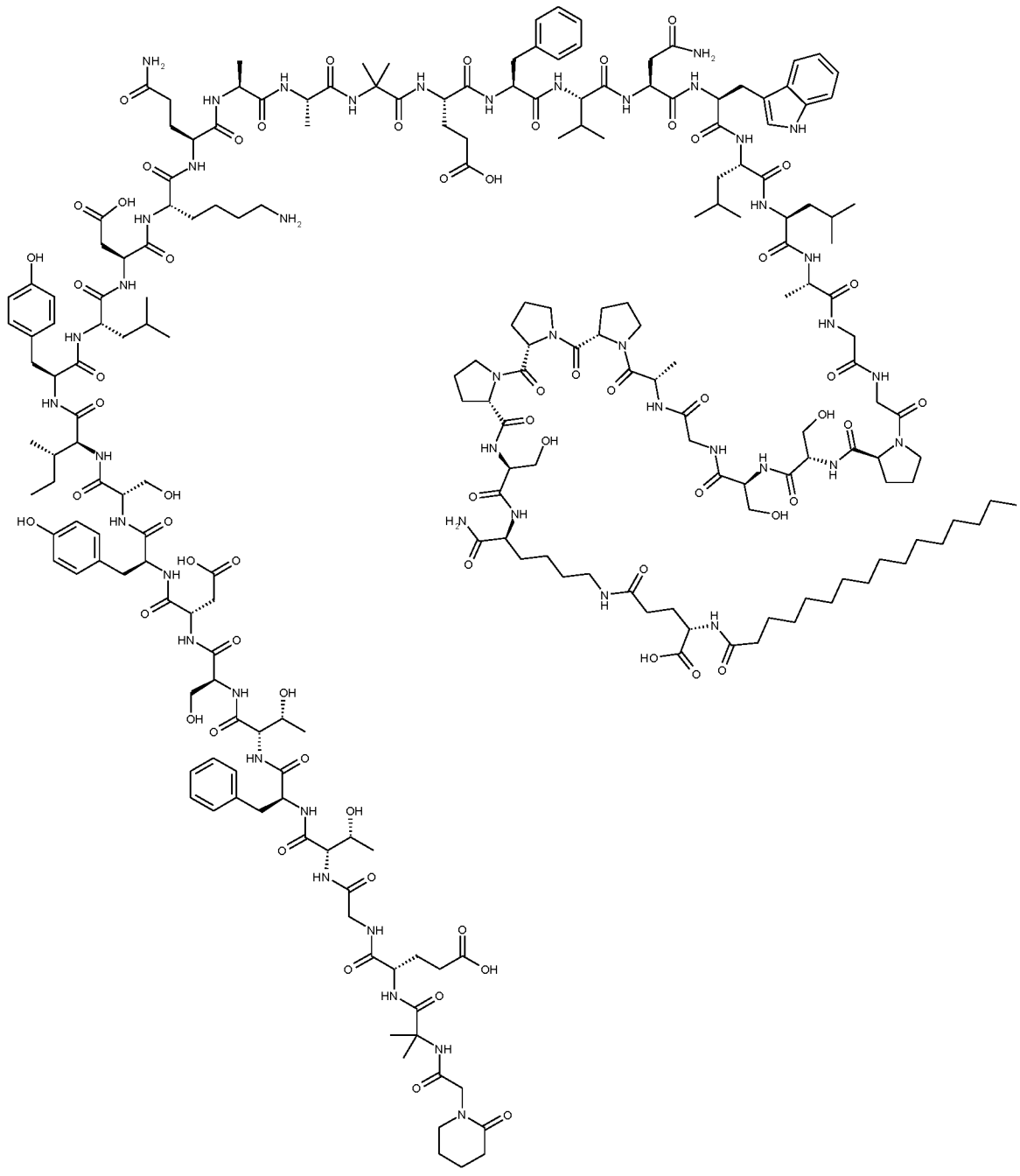
Сполука 207



Сполука 208

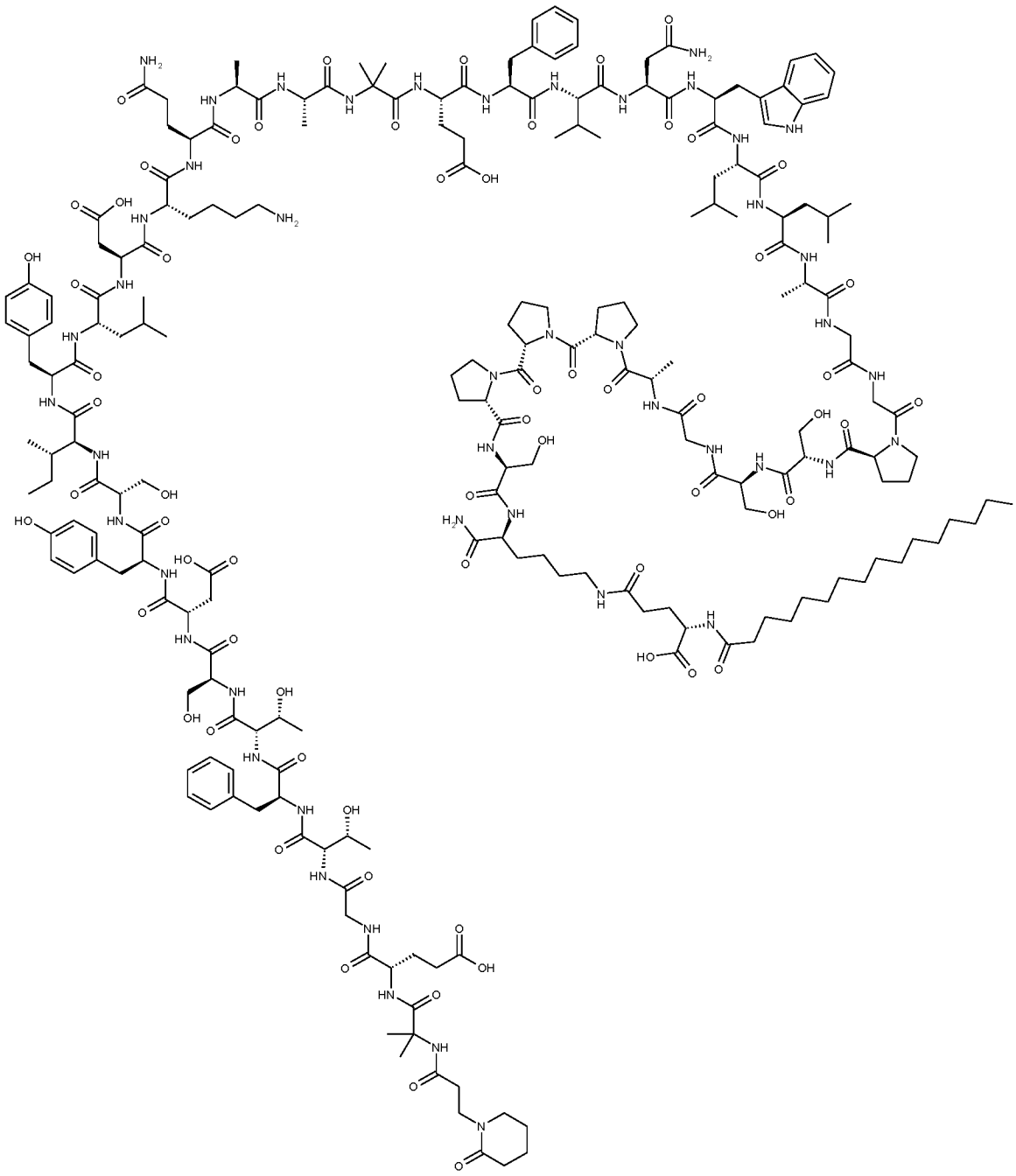


Сполука 209



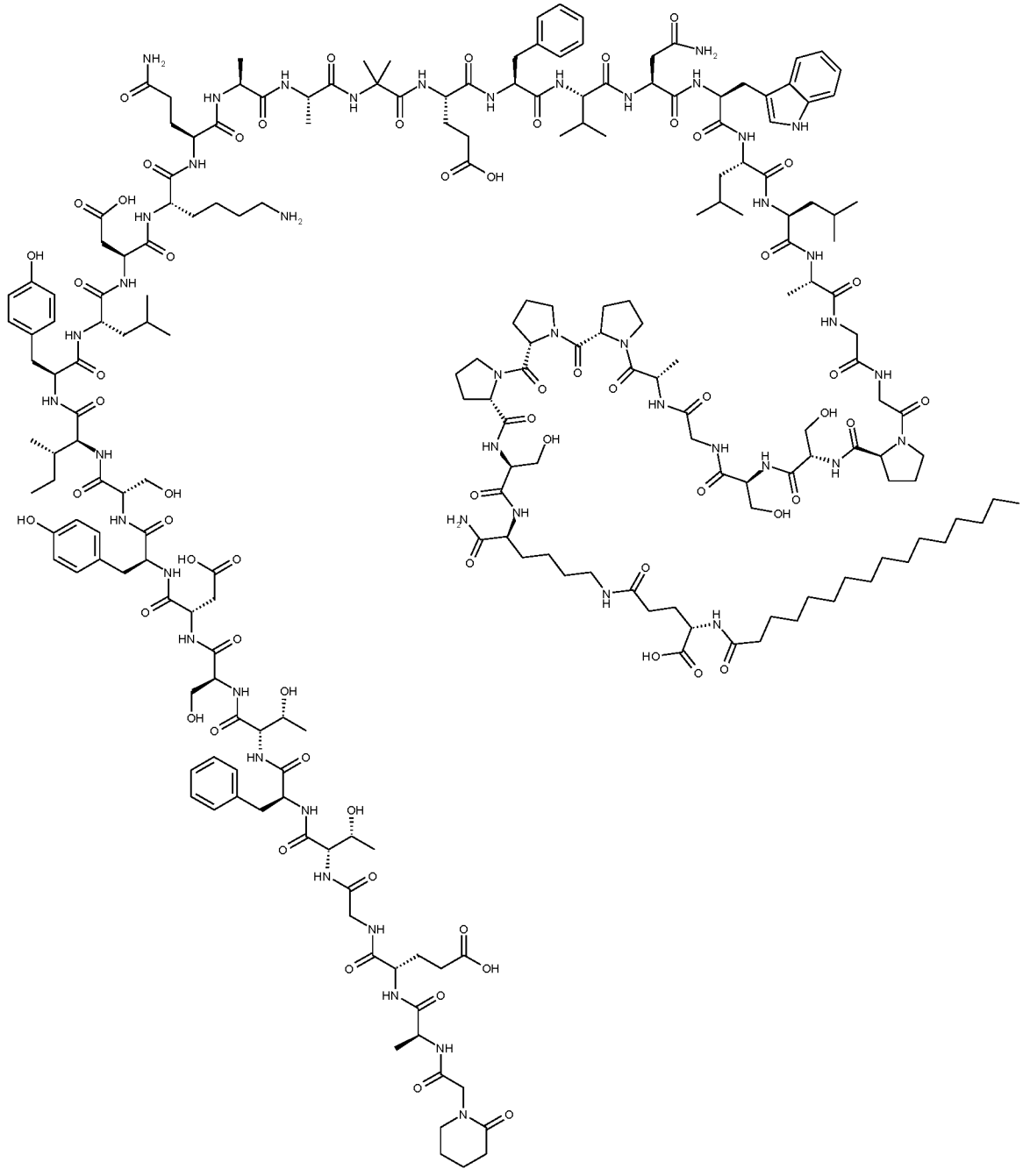
,

Сполука 210



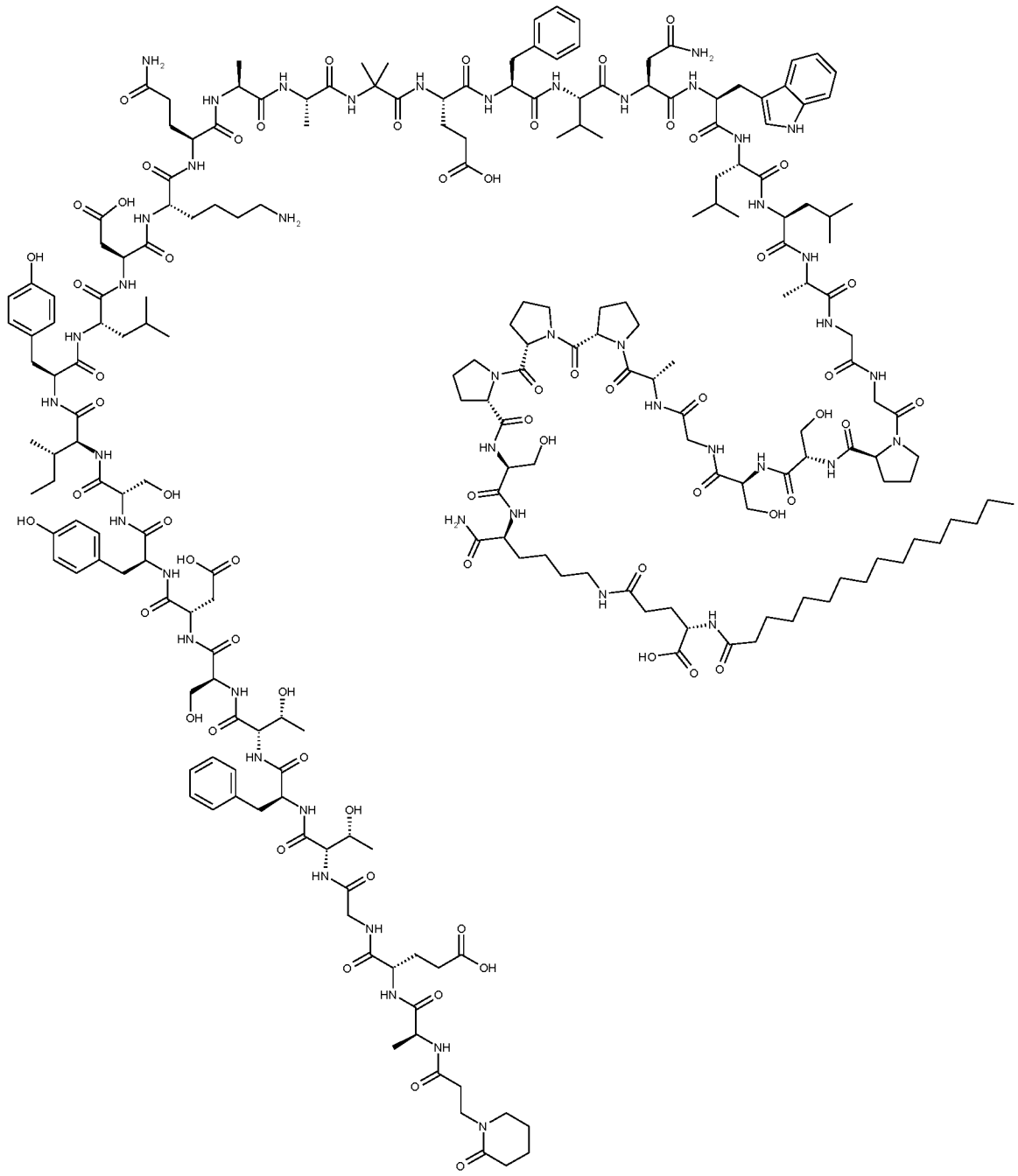
,

Сполука 211



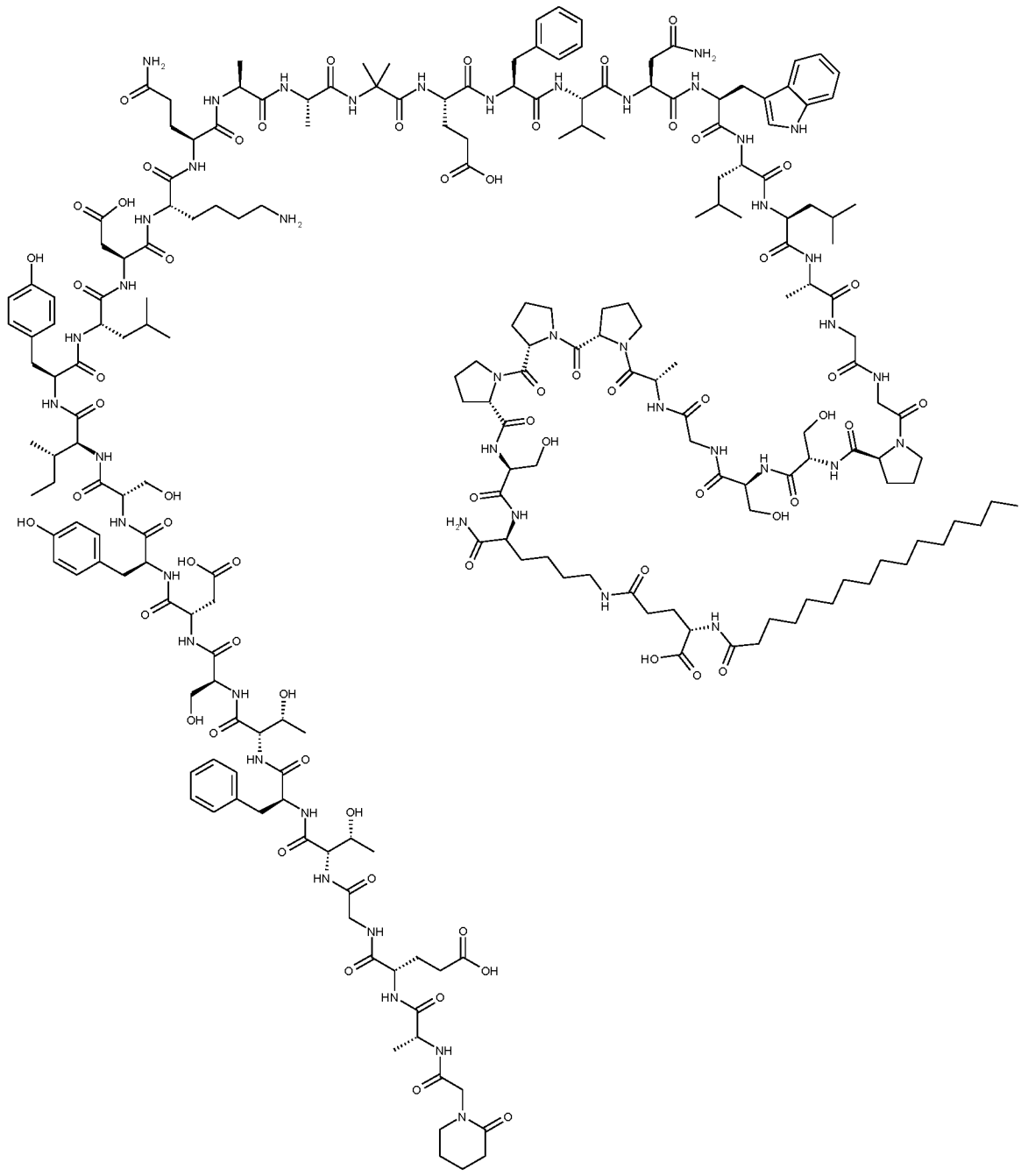
,

Сполука 212



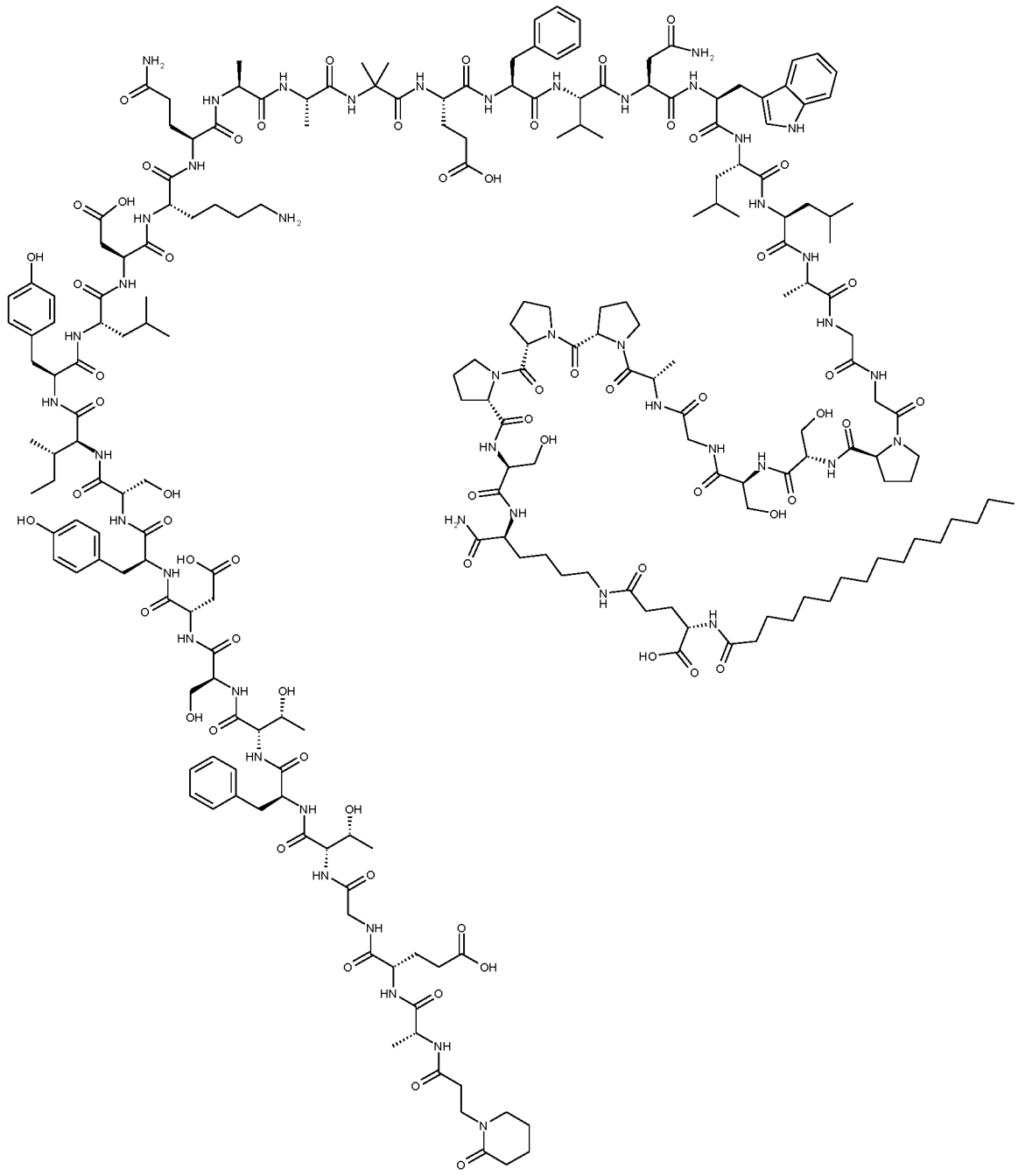
,

Сполука 213



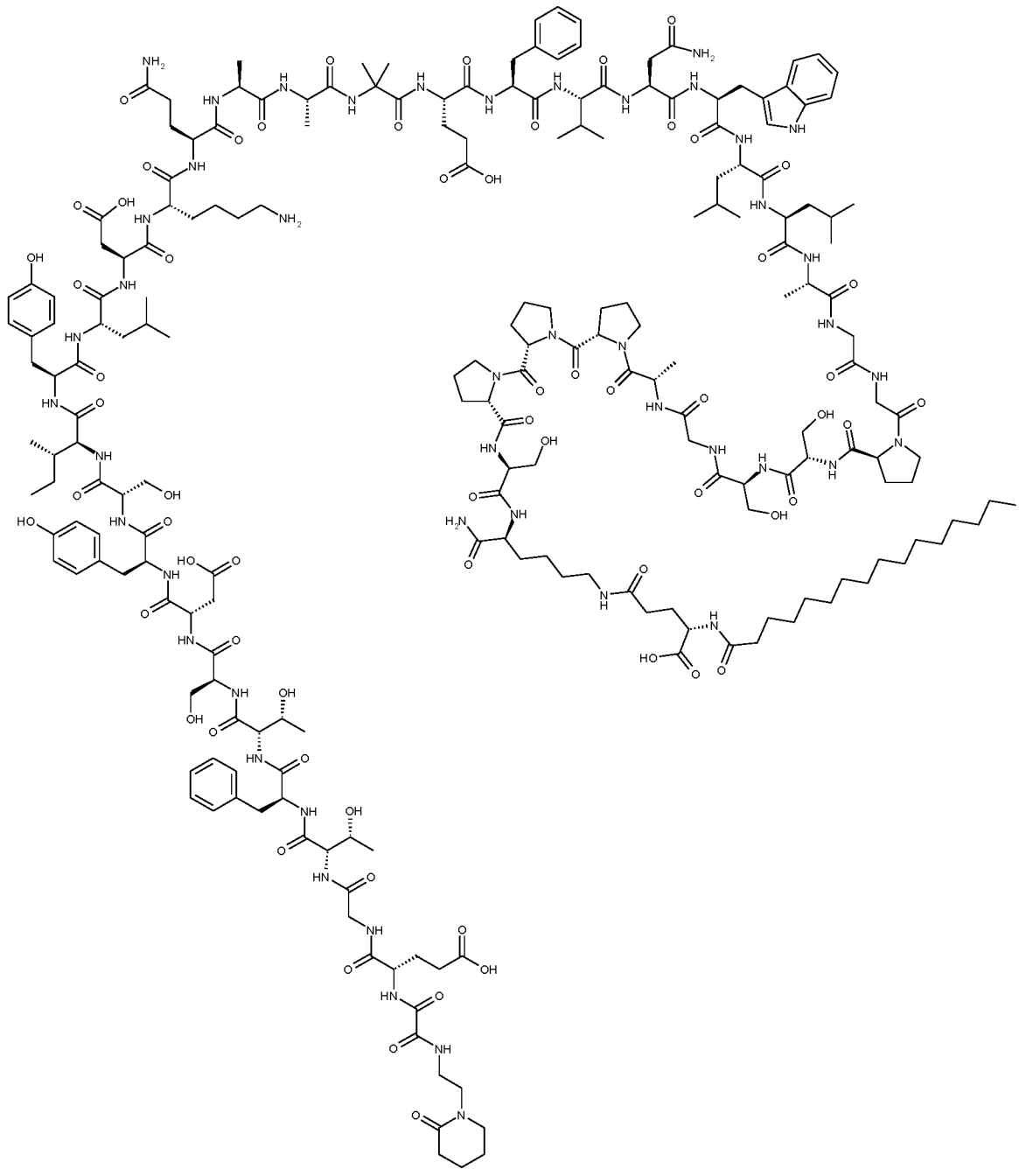
,

Сполука 214



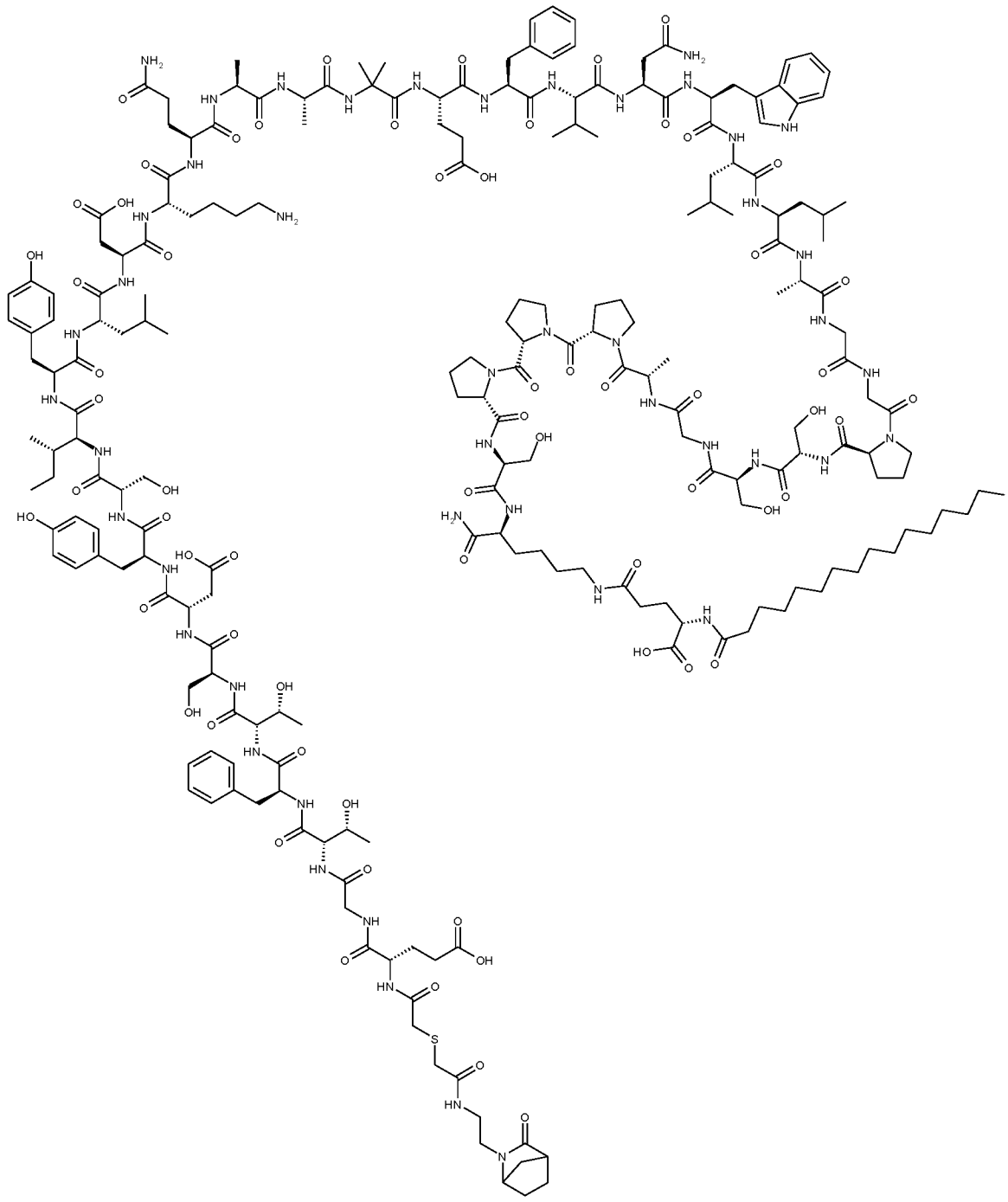
,

Сполука 215

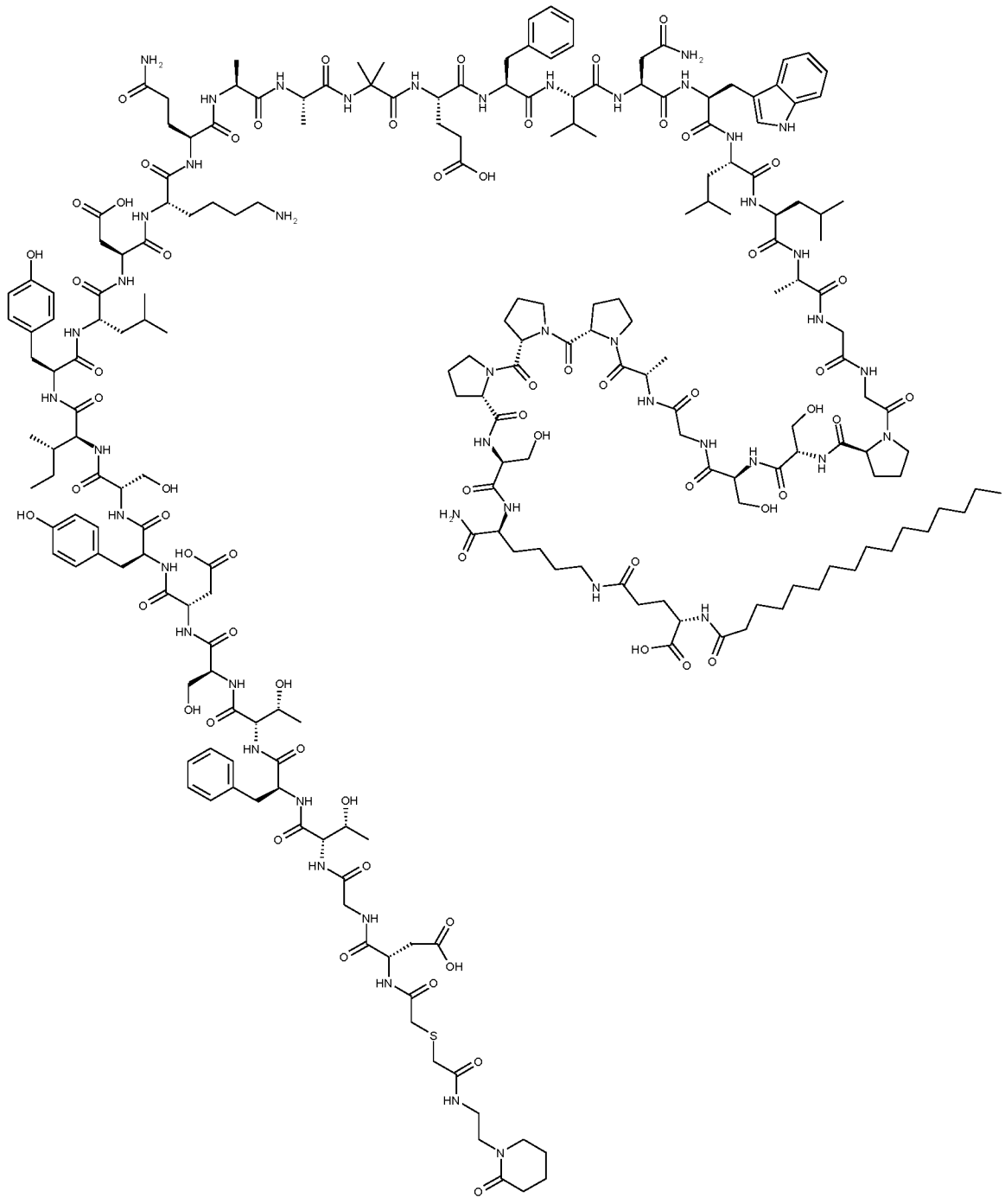


,

Сполука 216

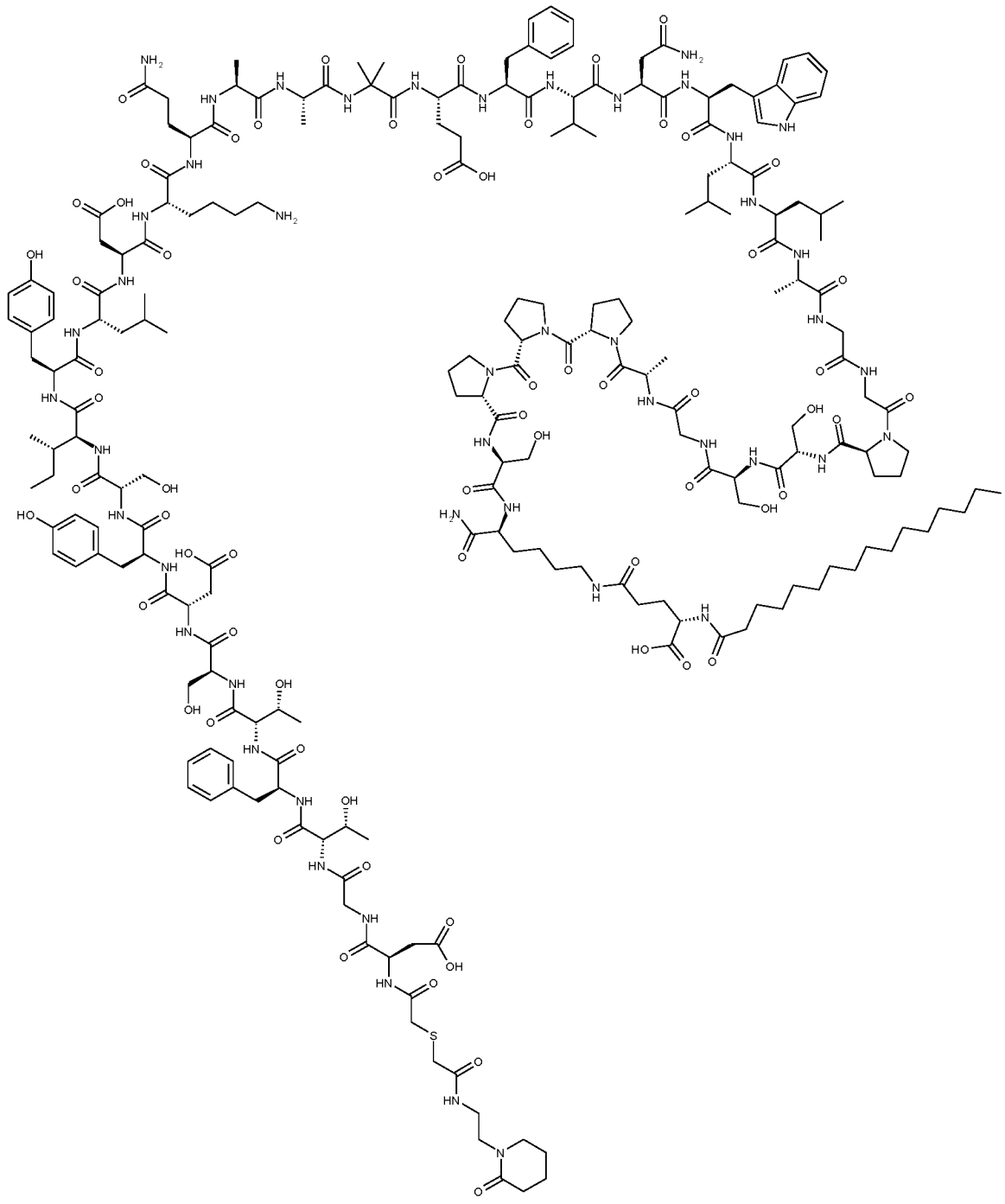


Сполука 217



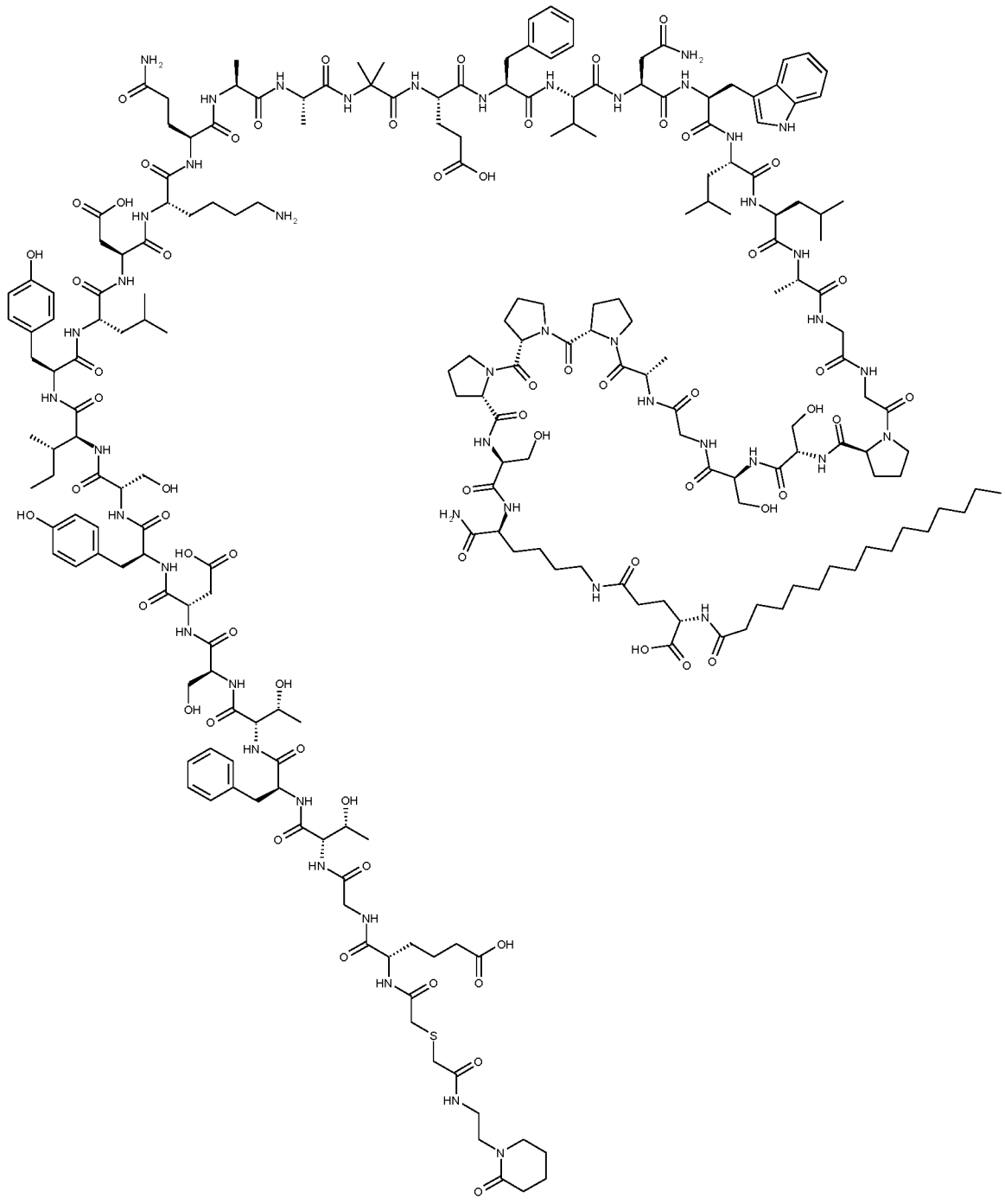
,

Сполука 218



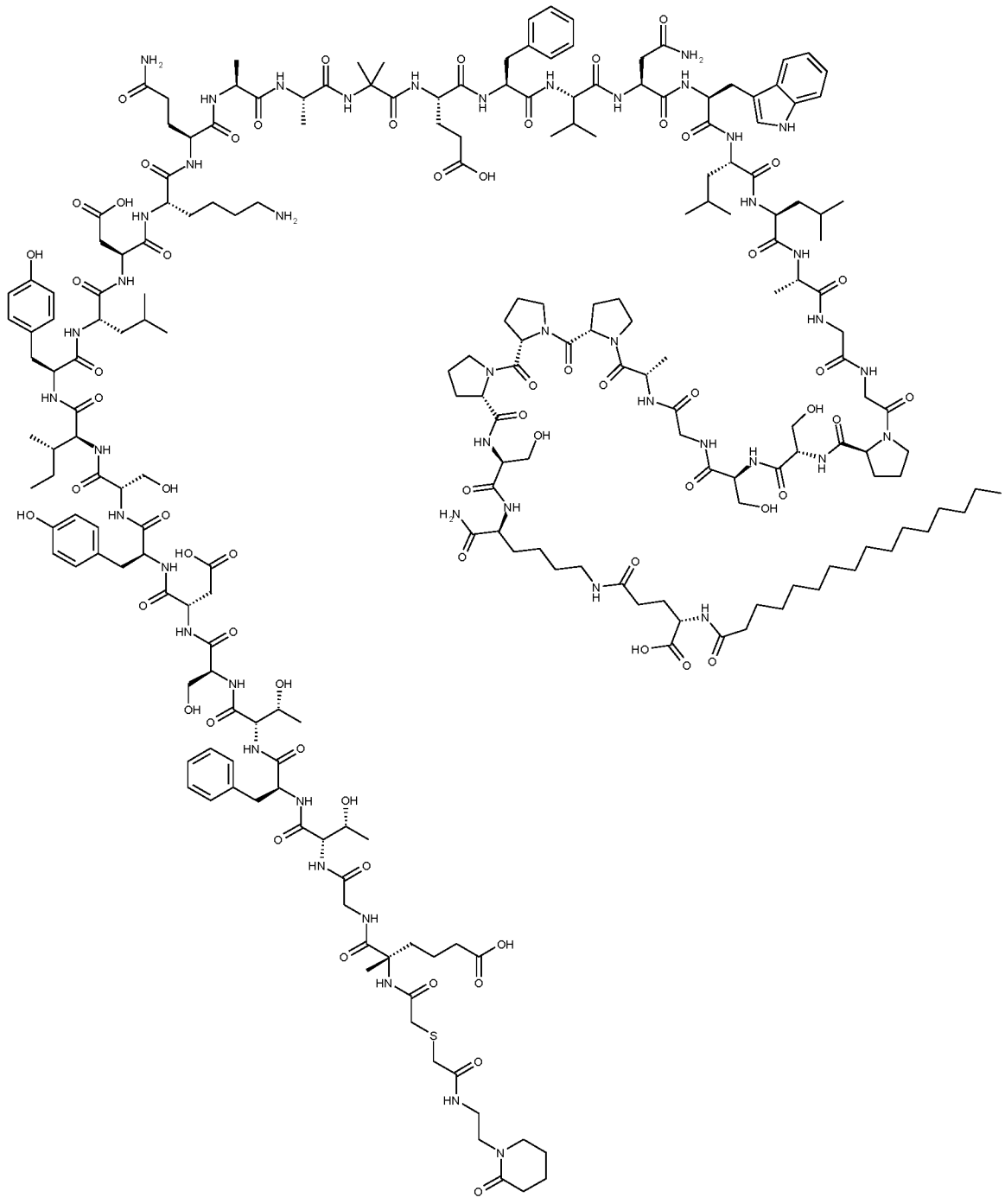
,

Сполука 219



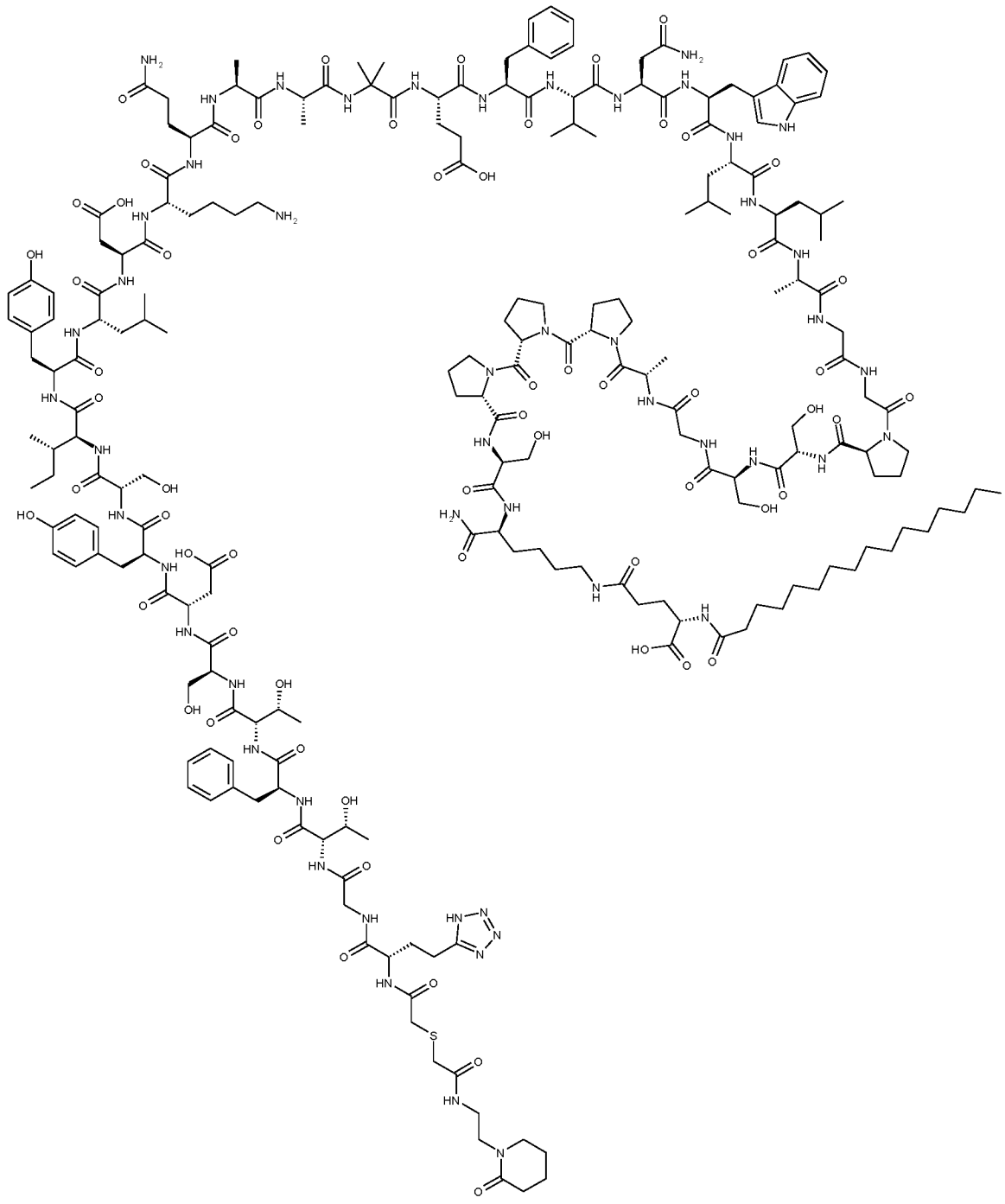
,

Сполука 220



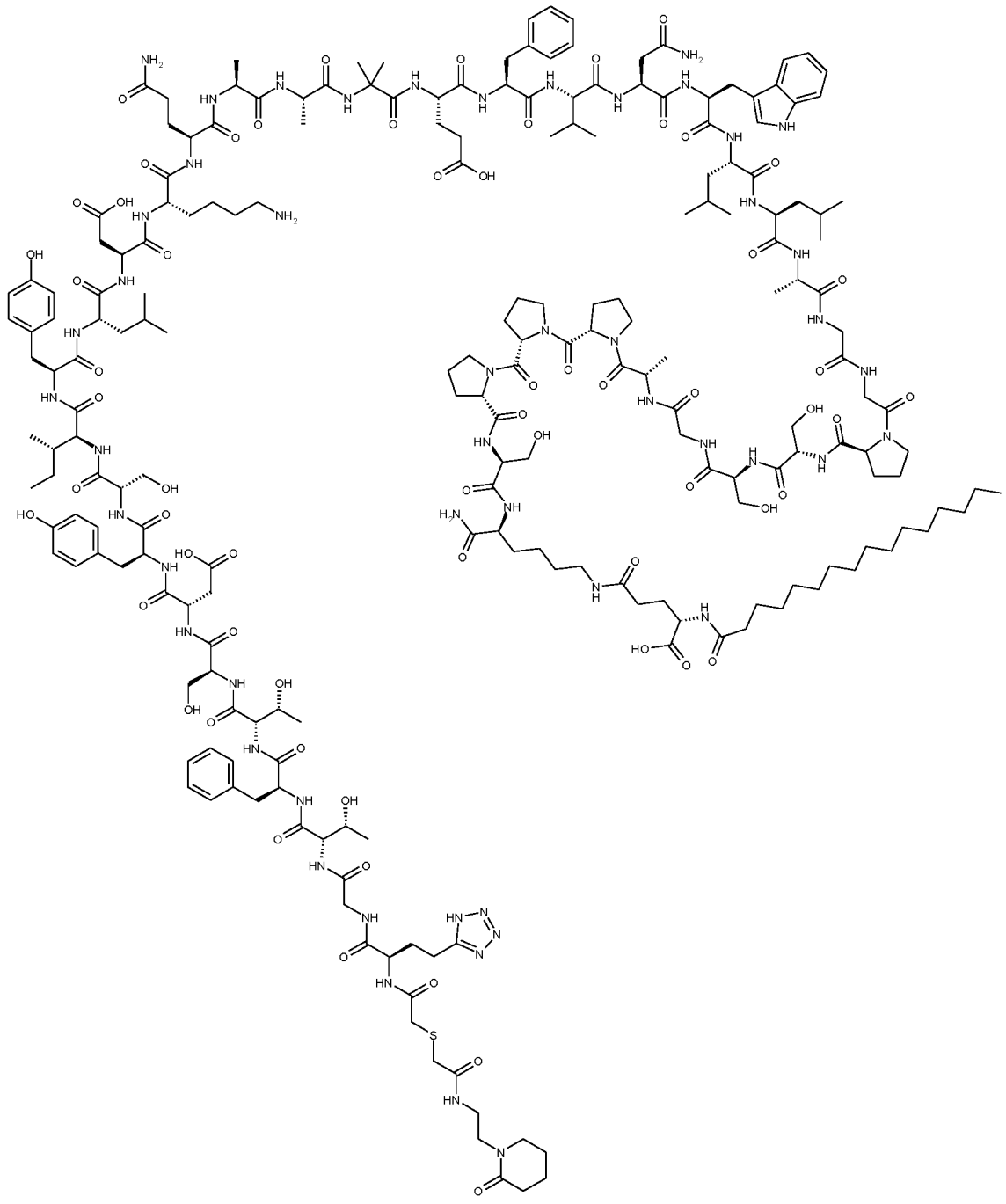
,

Сполука 221



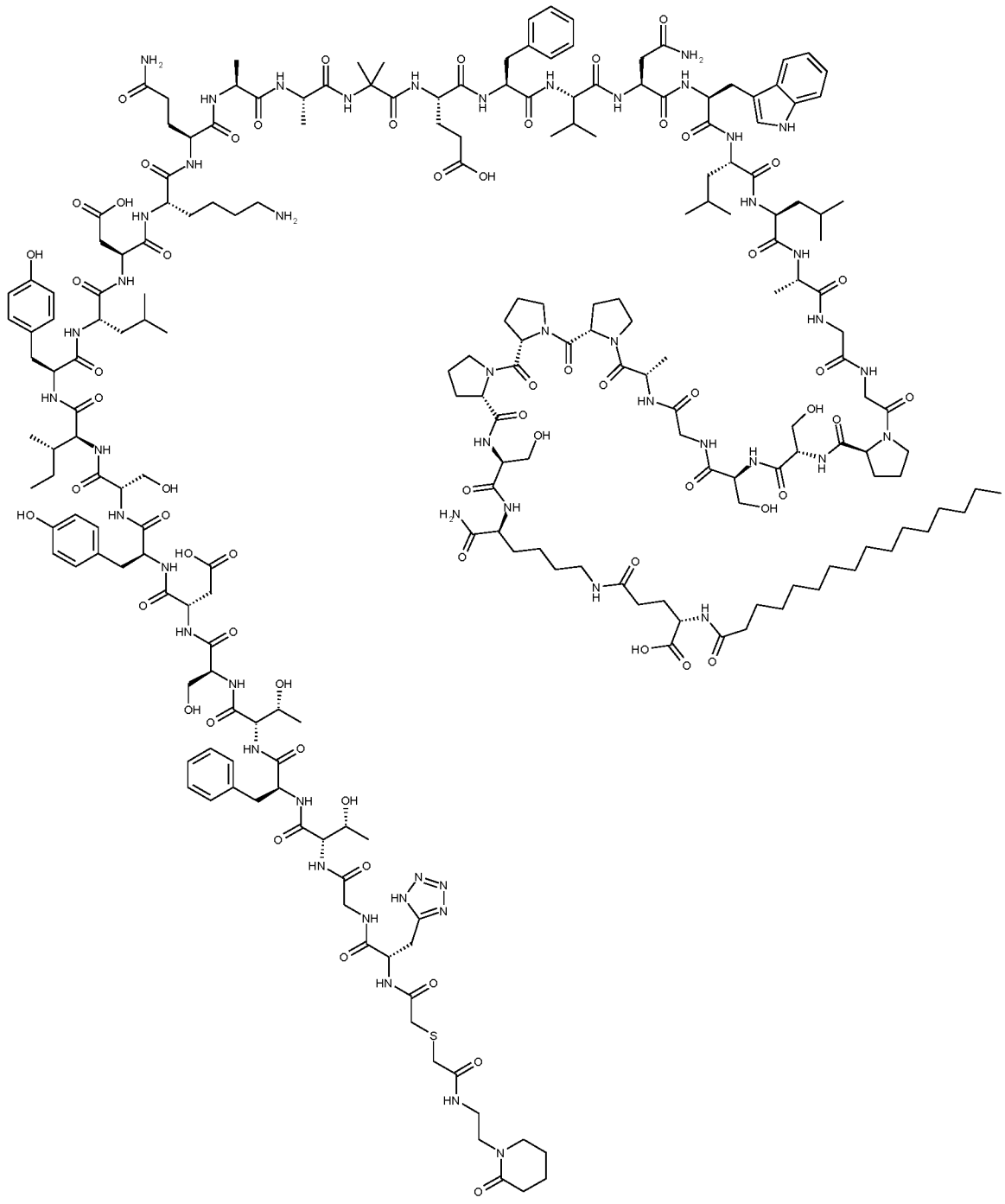
,

Сполука 222



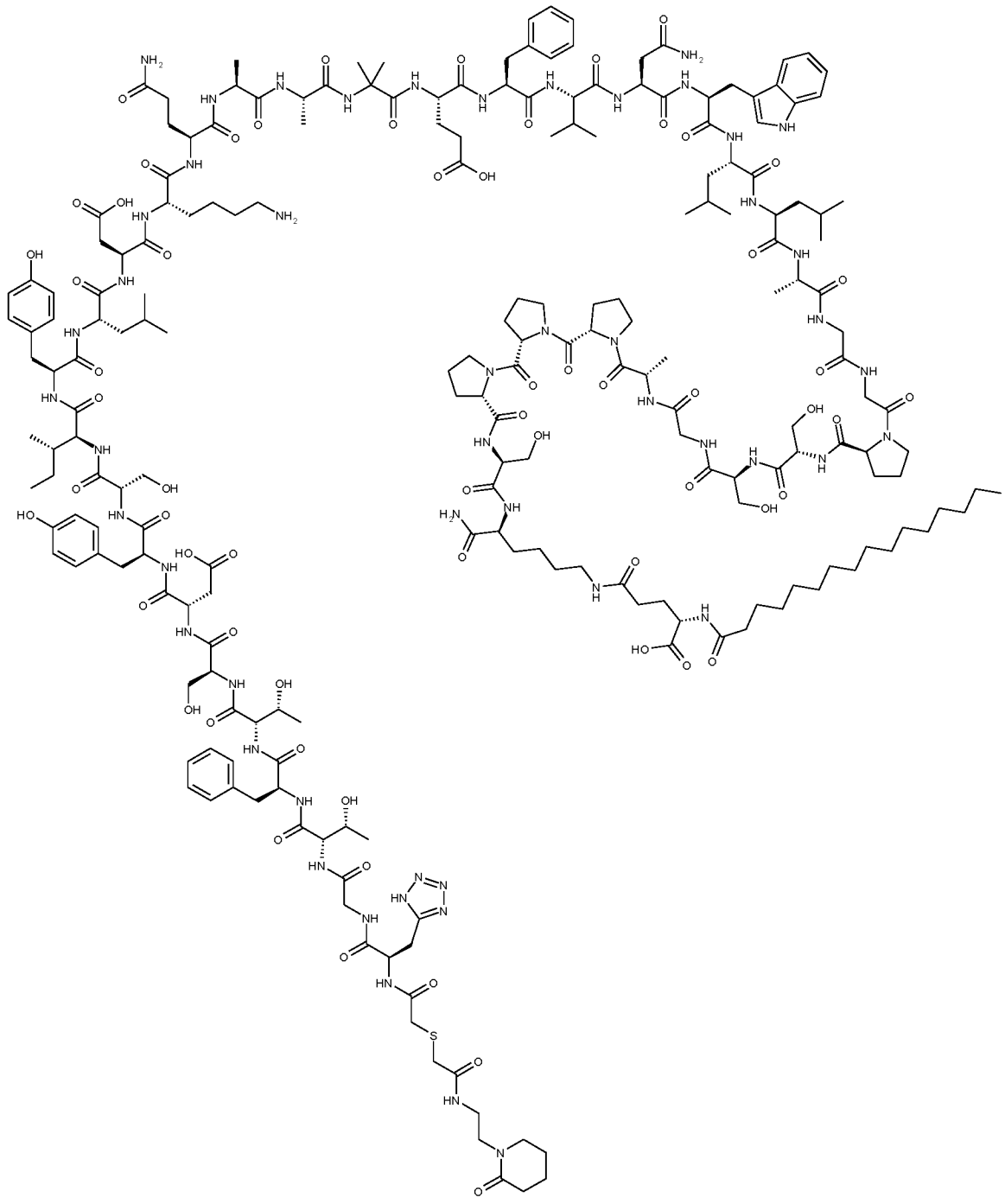
,

Сполука 223



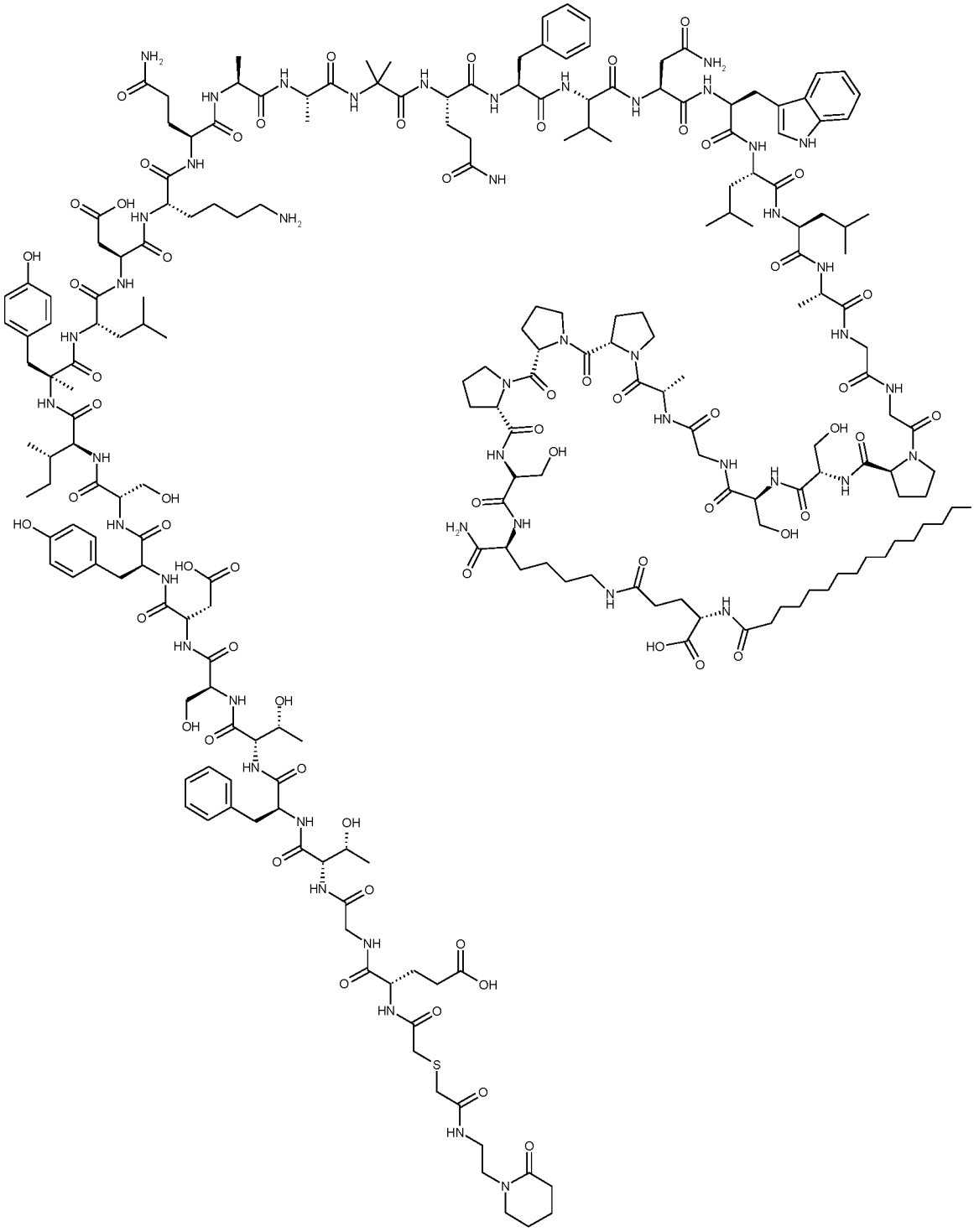
,

Сполука 224

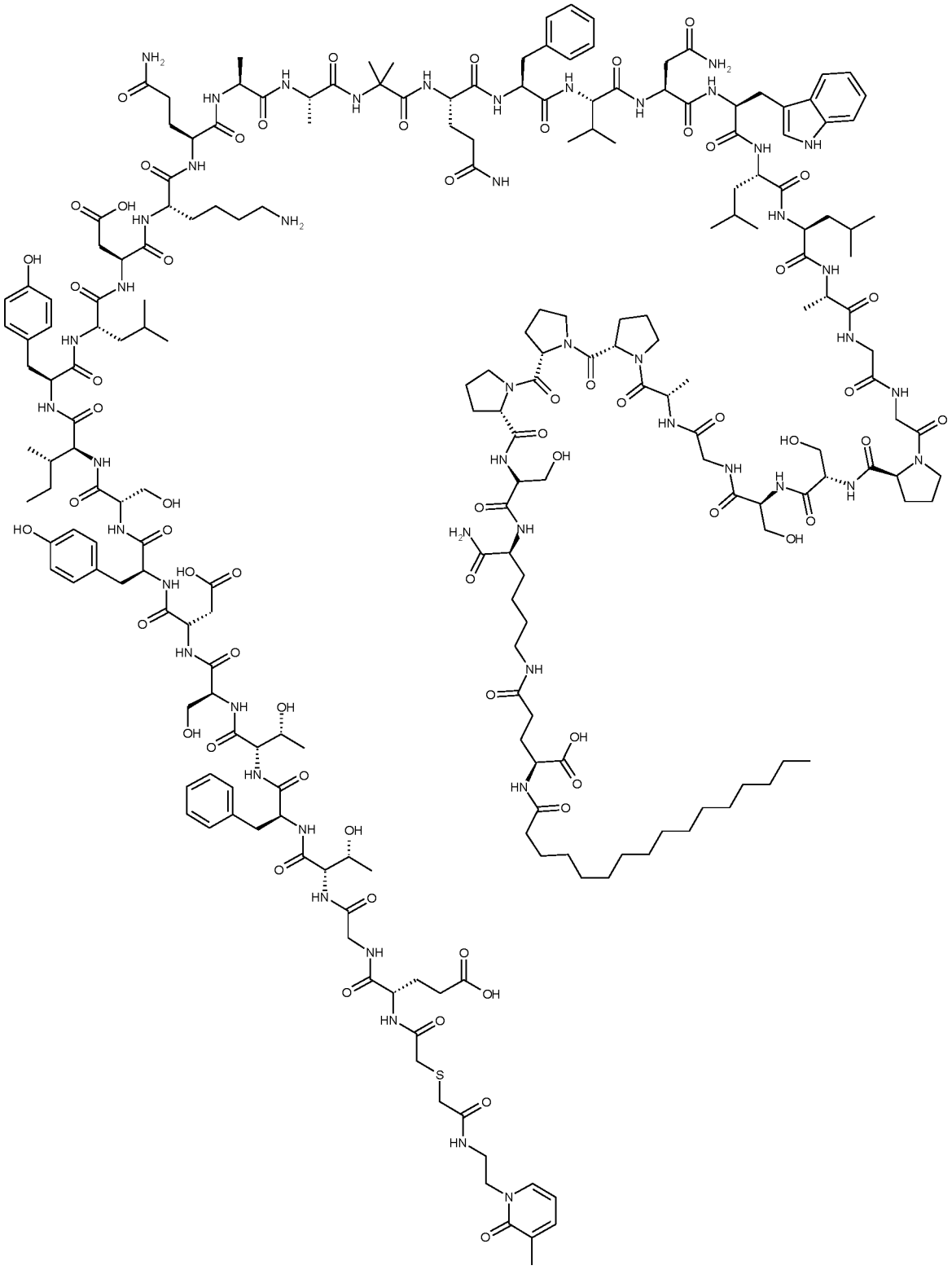


,

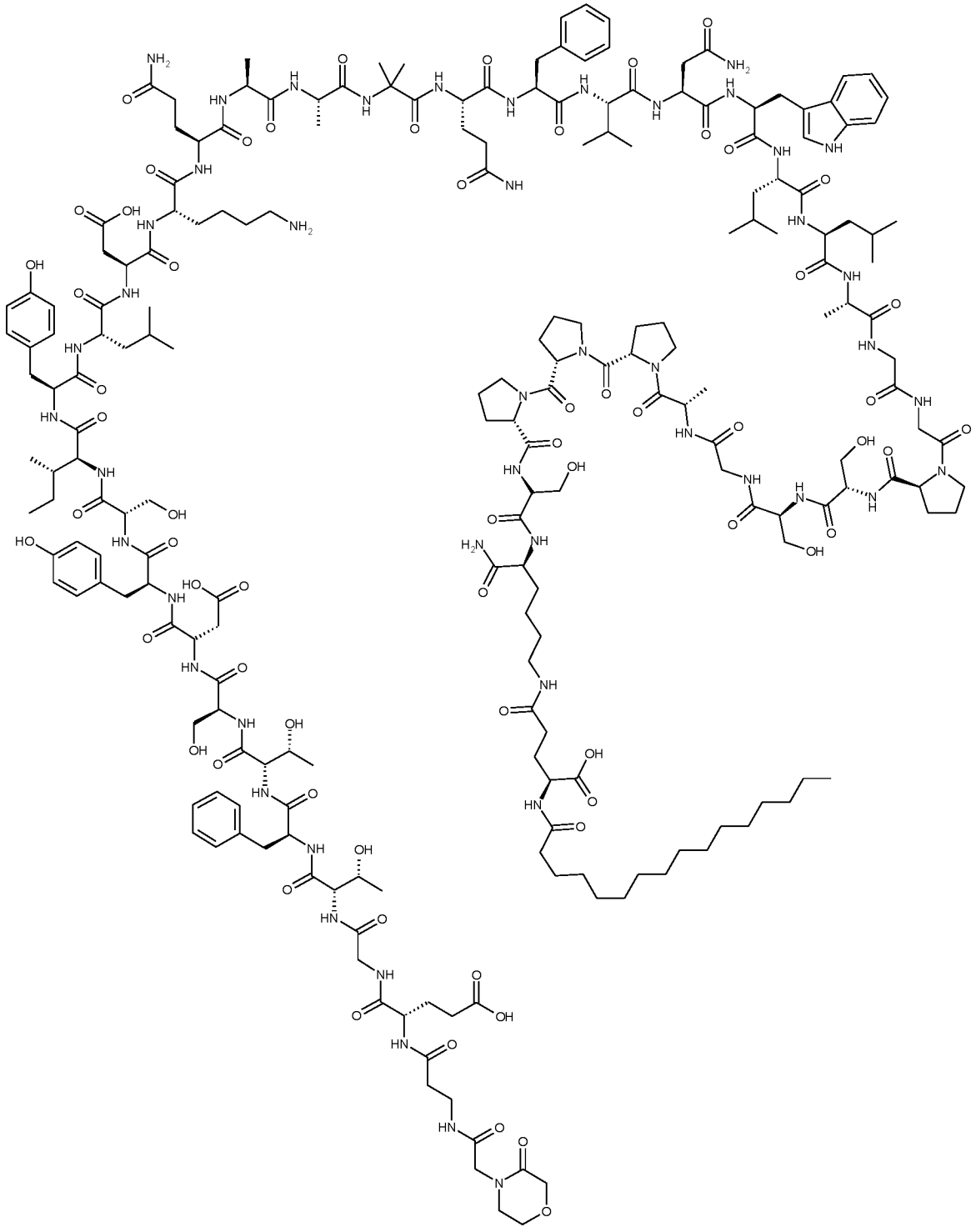
Сполука 225



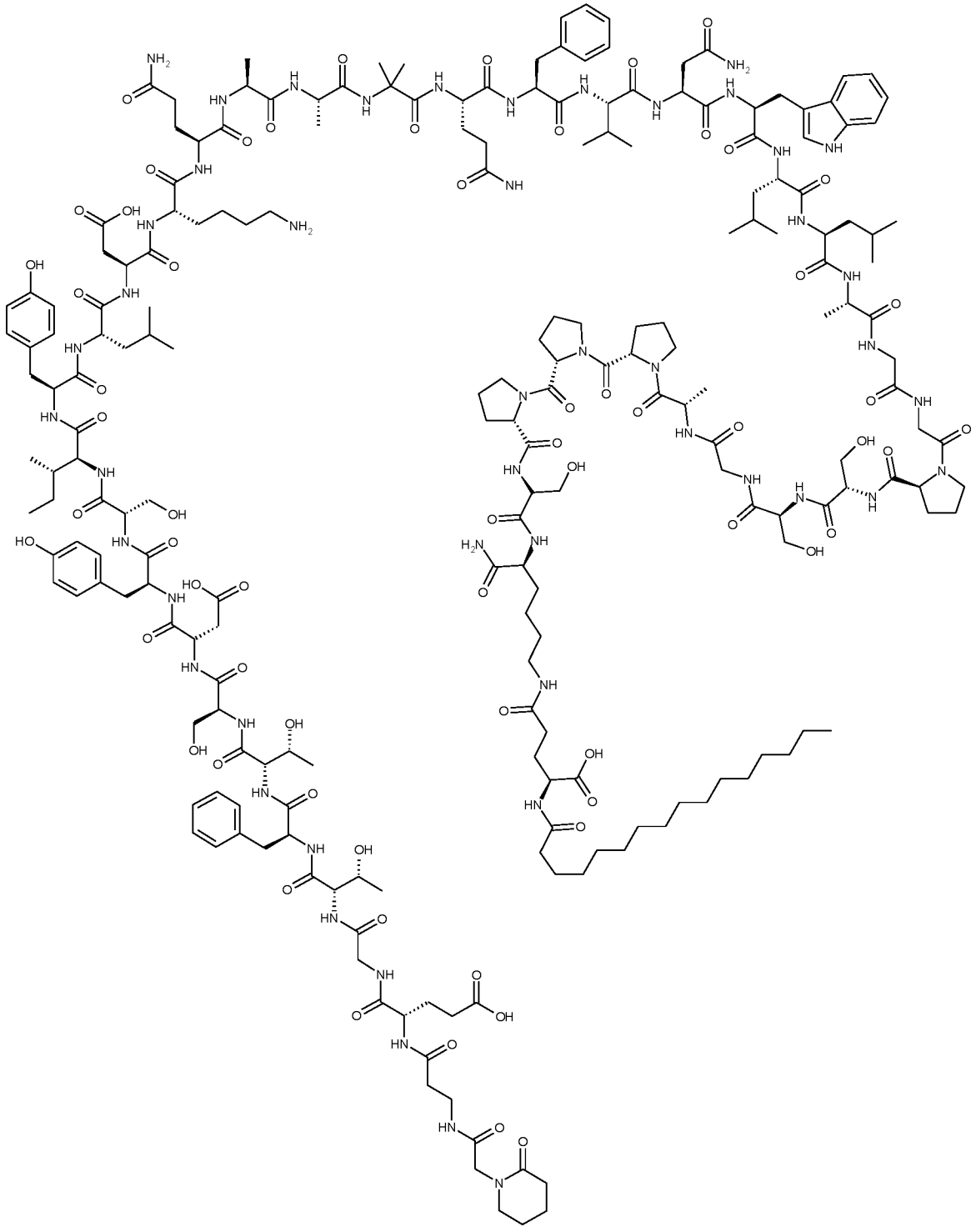
Сполука 232



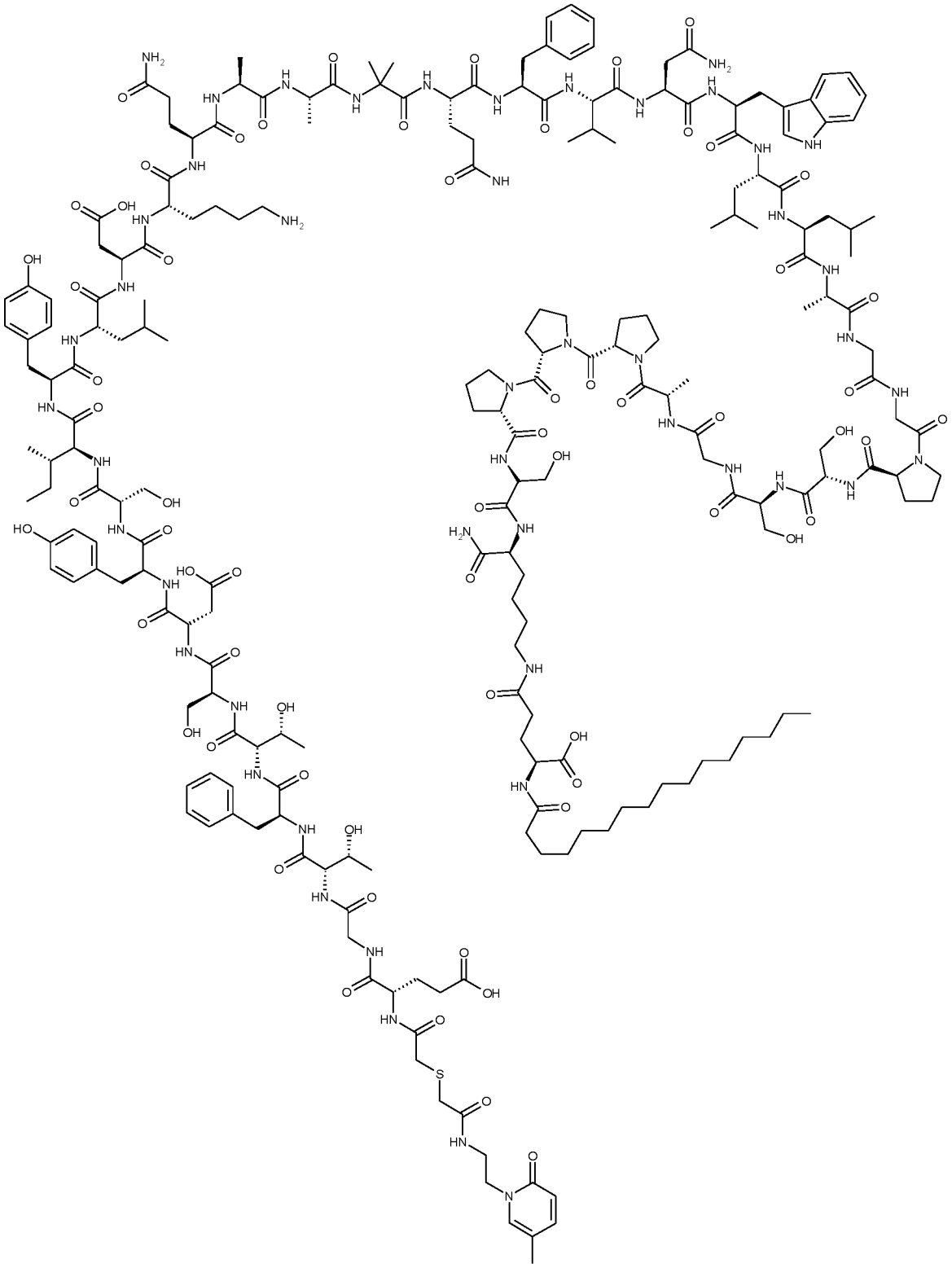
Сполука 233



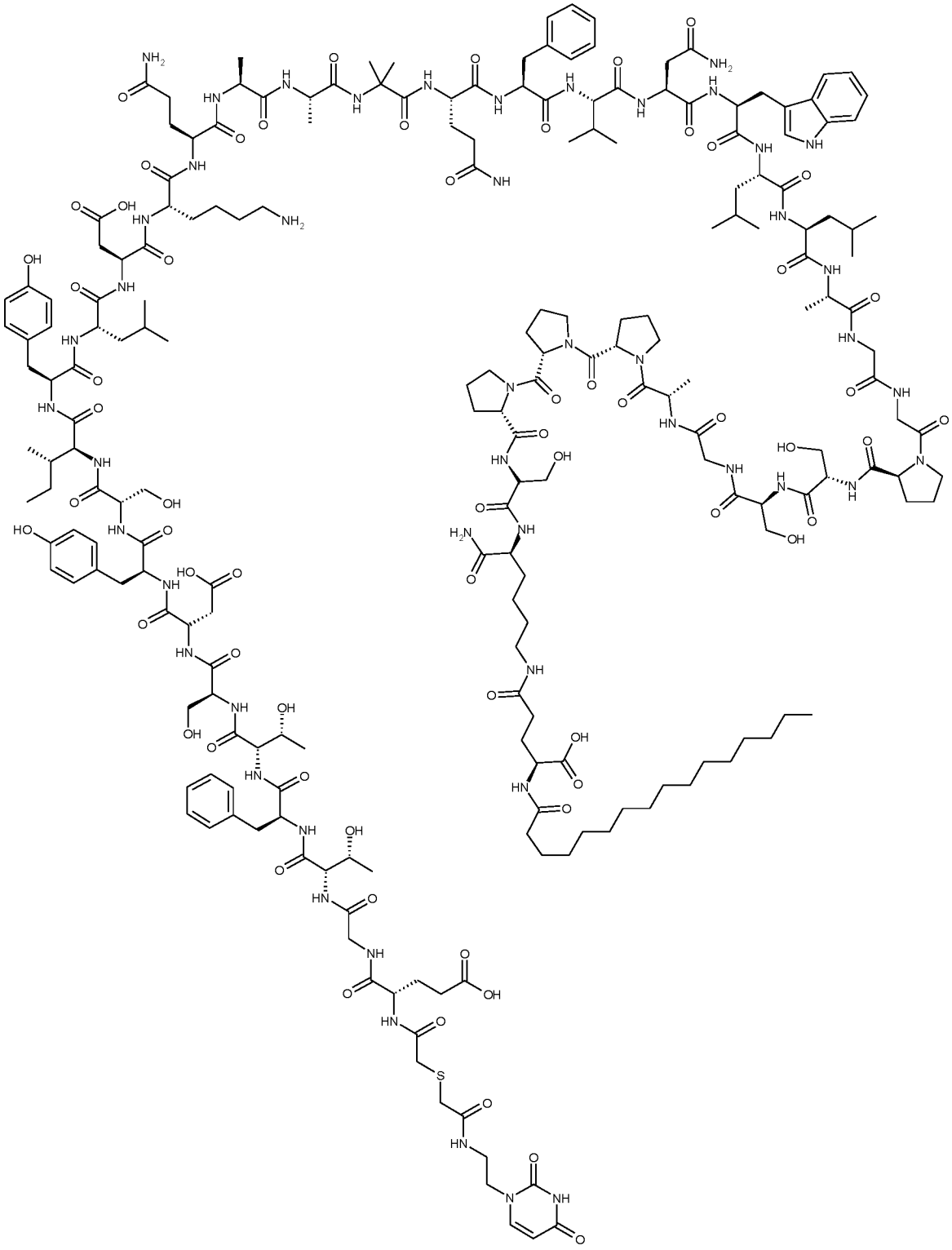
Сполука 234



Сполука 238

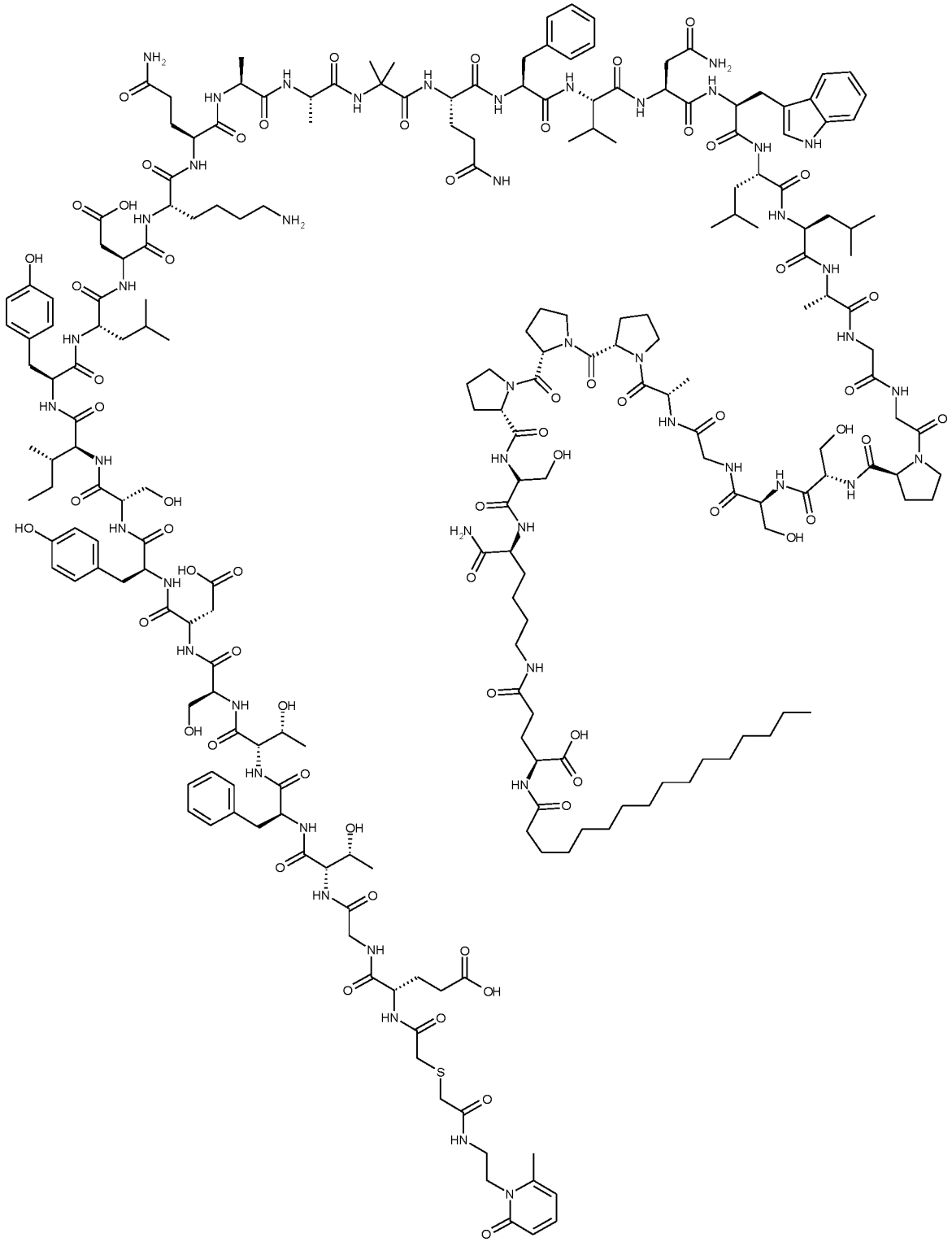


Сполука 239

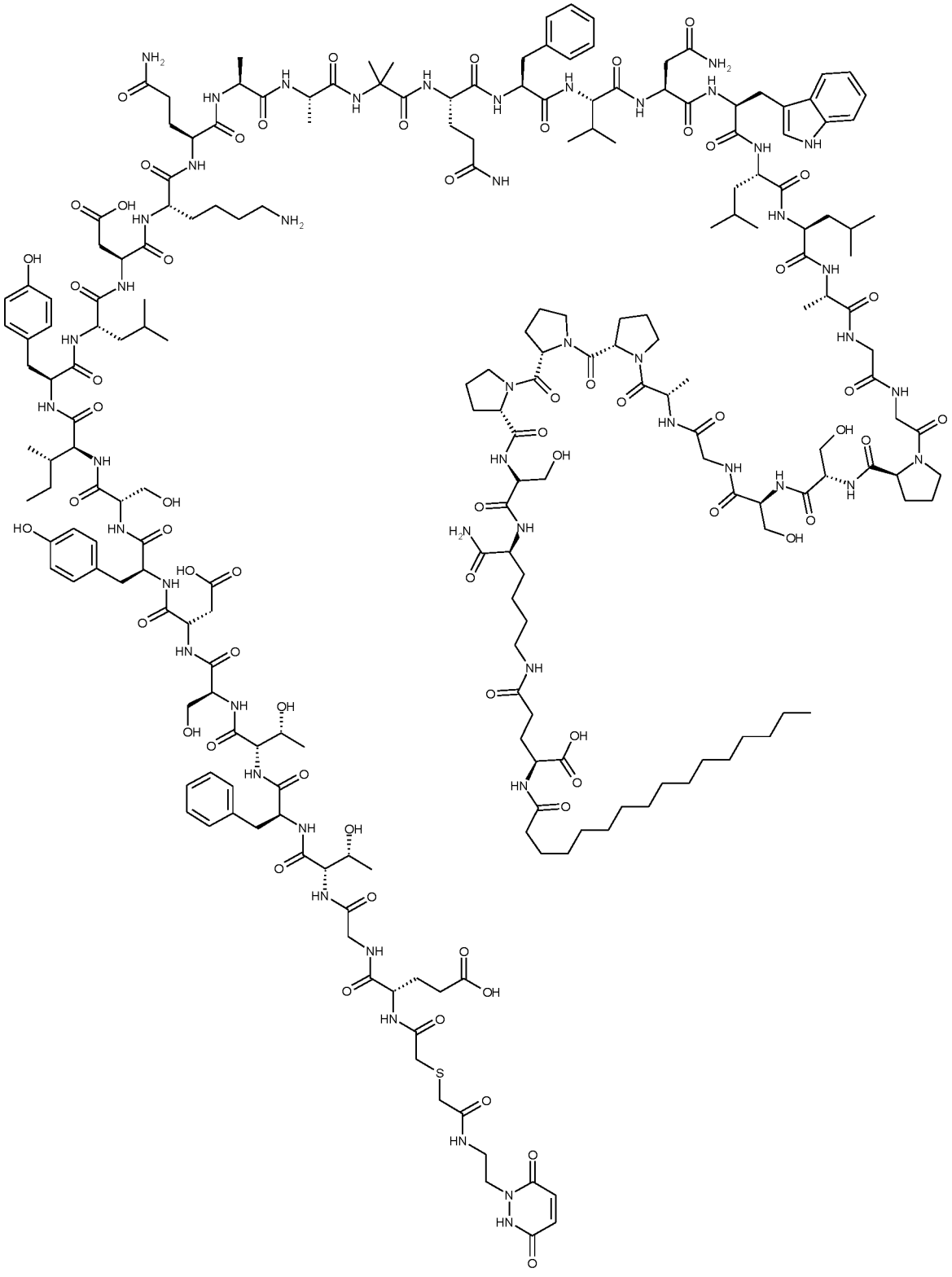


,

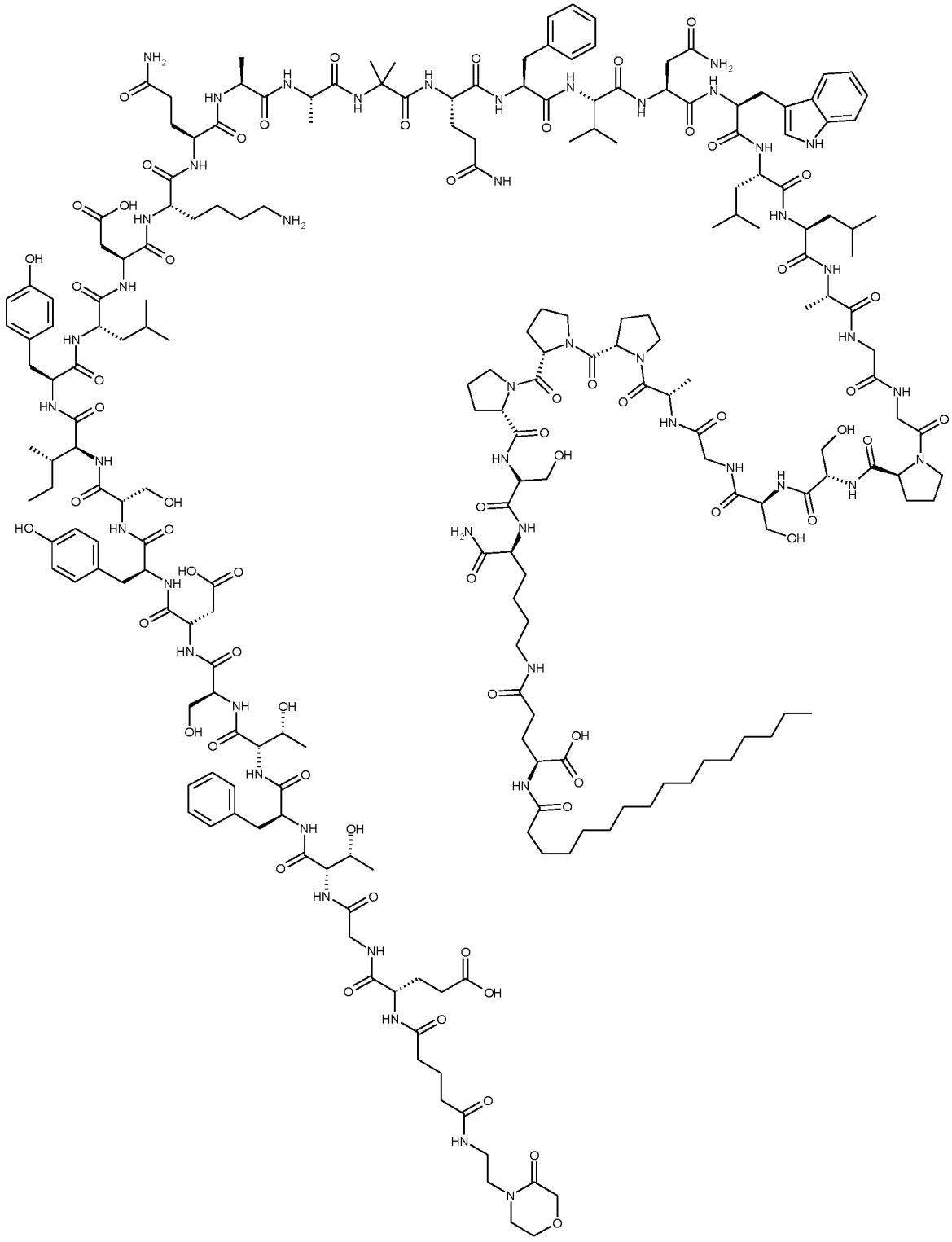
Сполука 240



Сполука 241

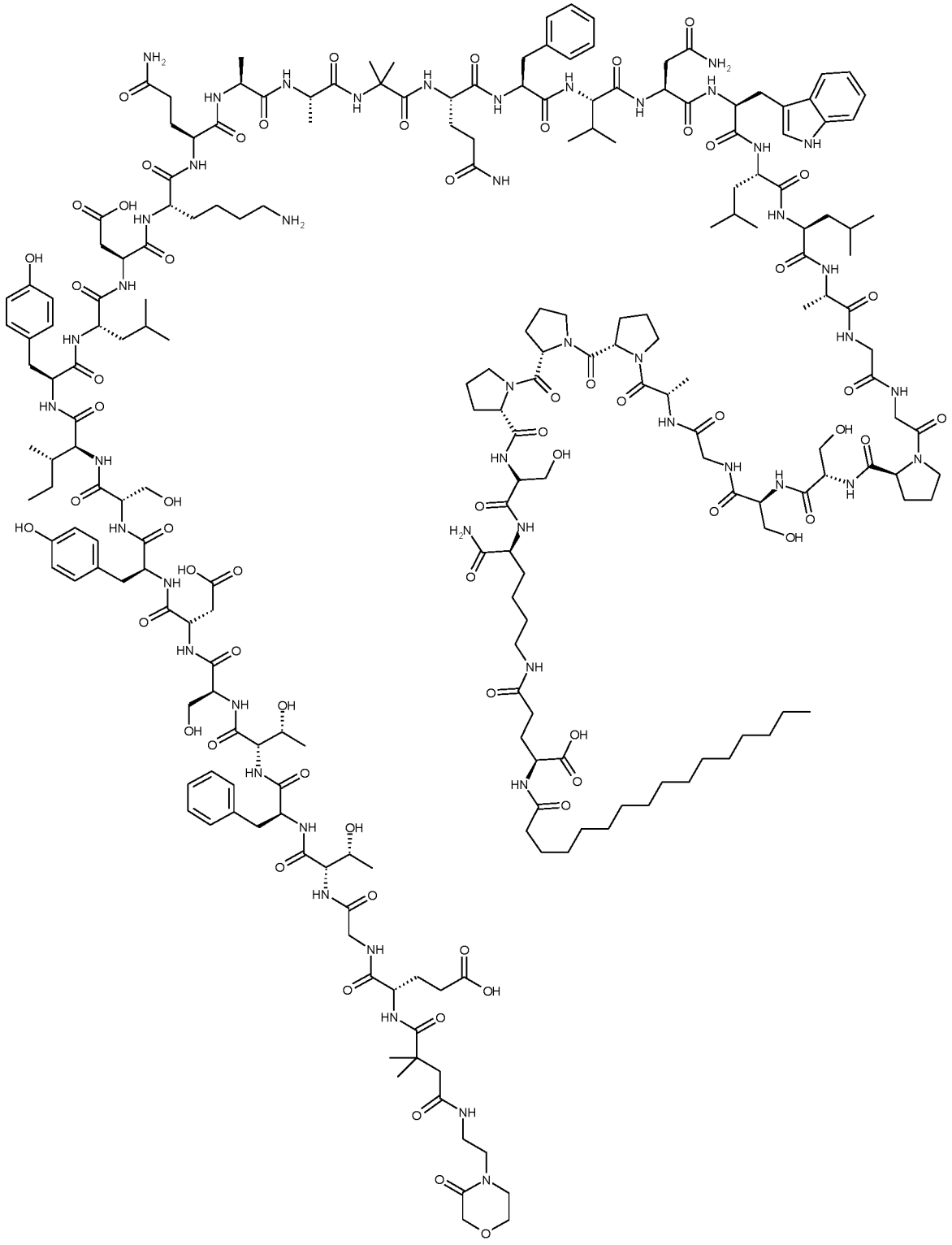


Сполука 243

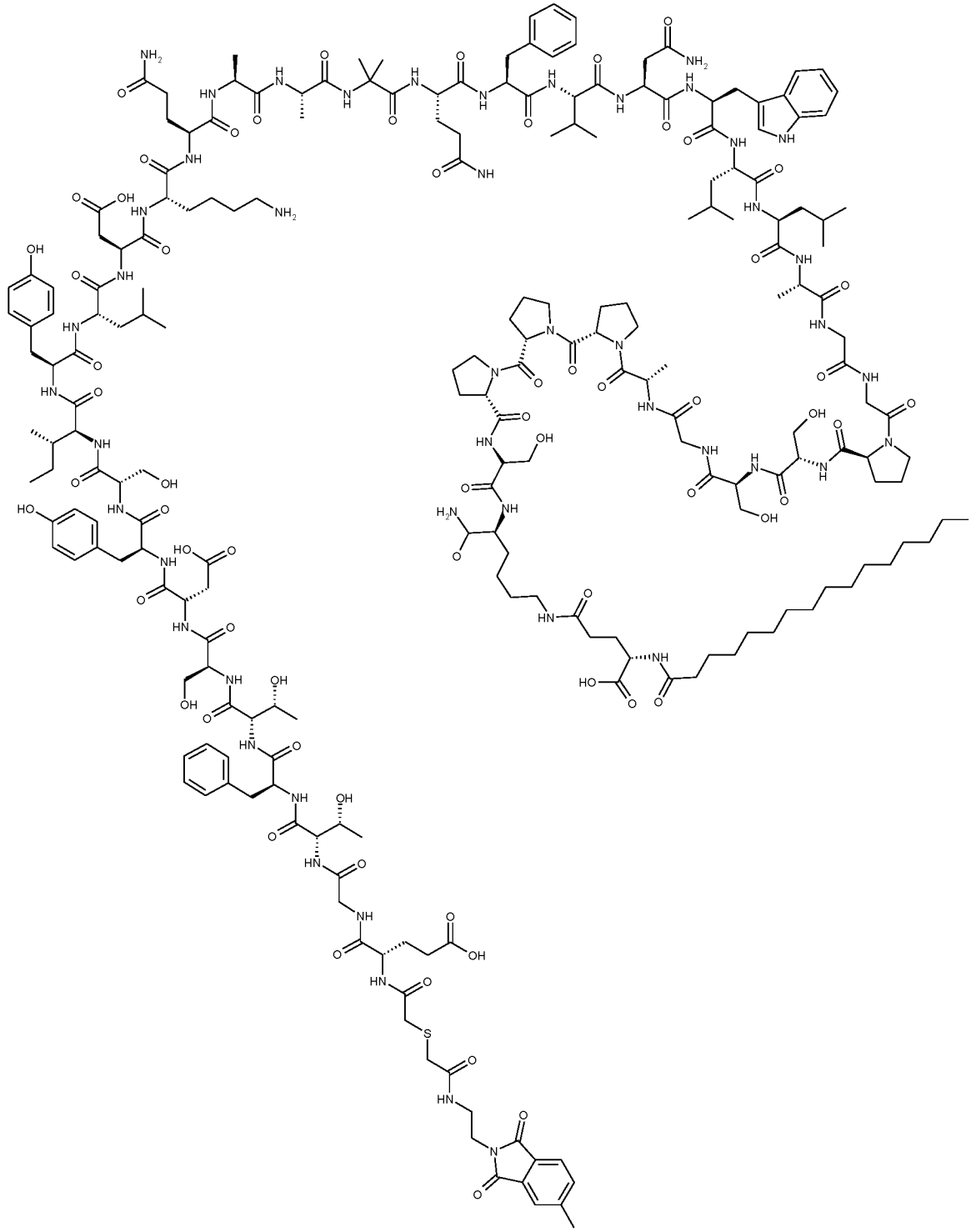


,

Сполука 244

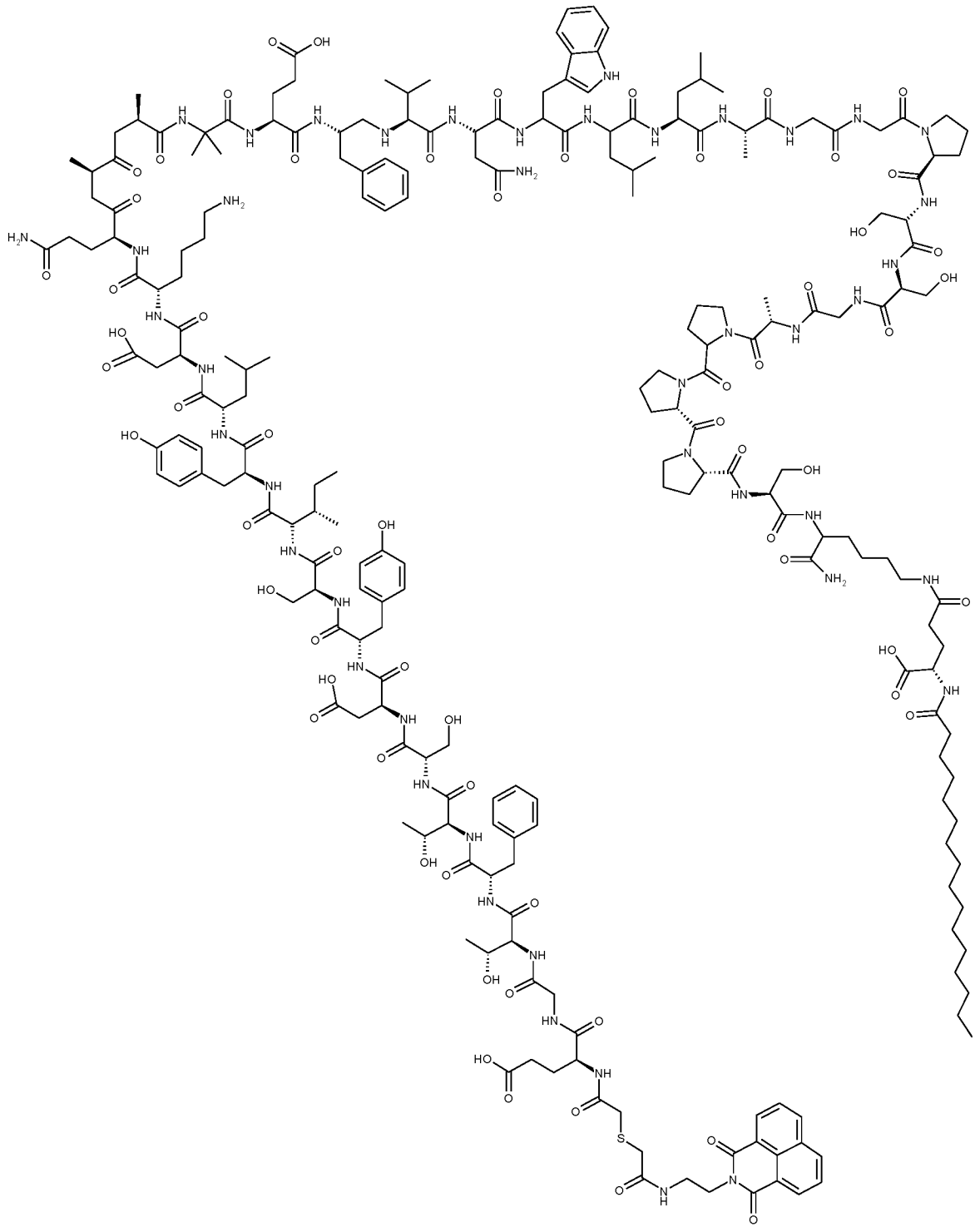


Сполука 247

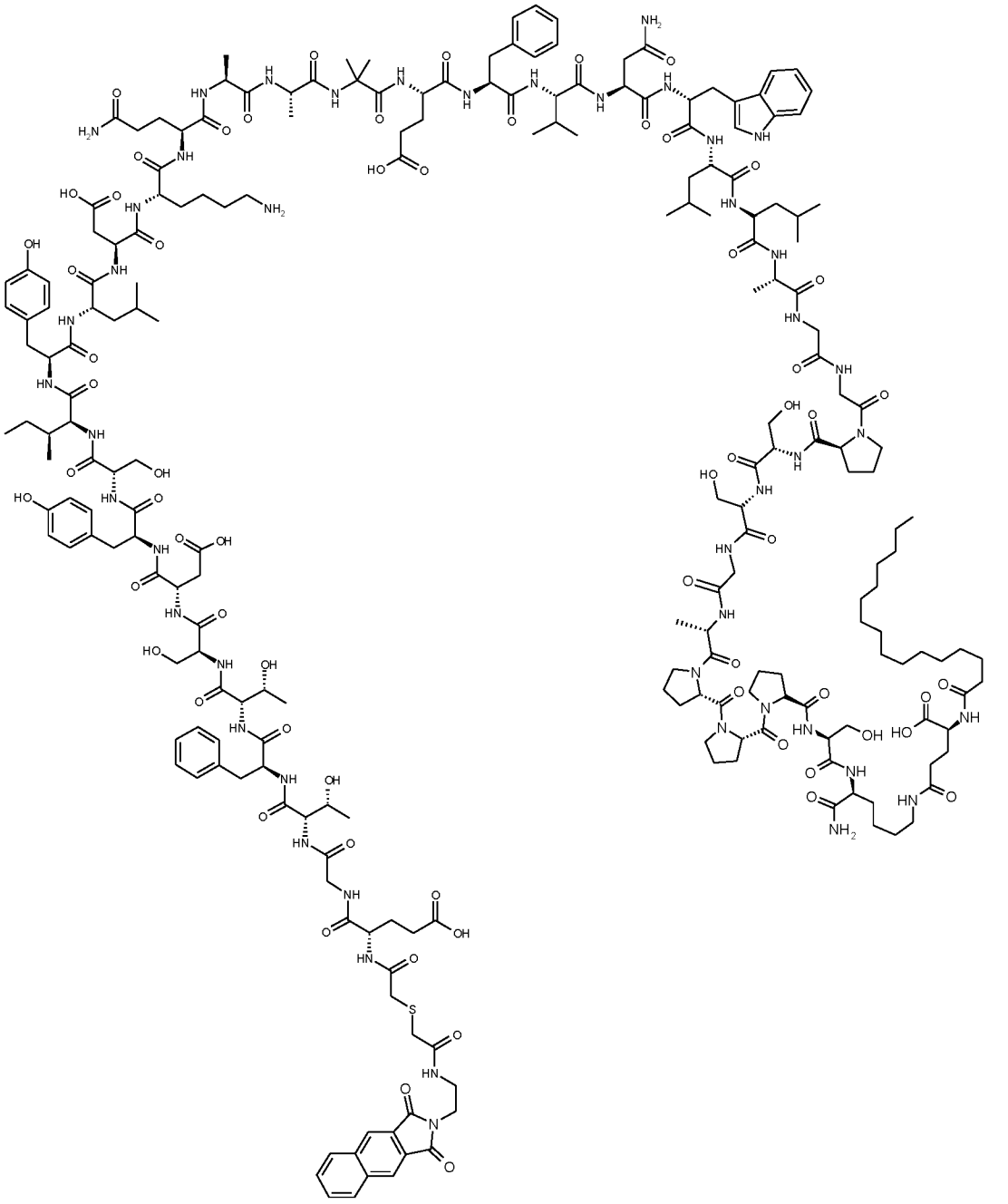


,

Сполука 248

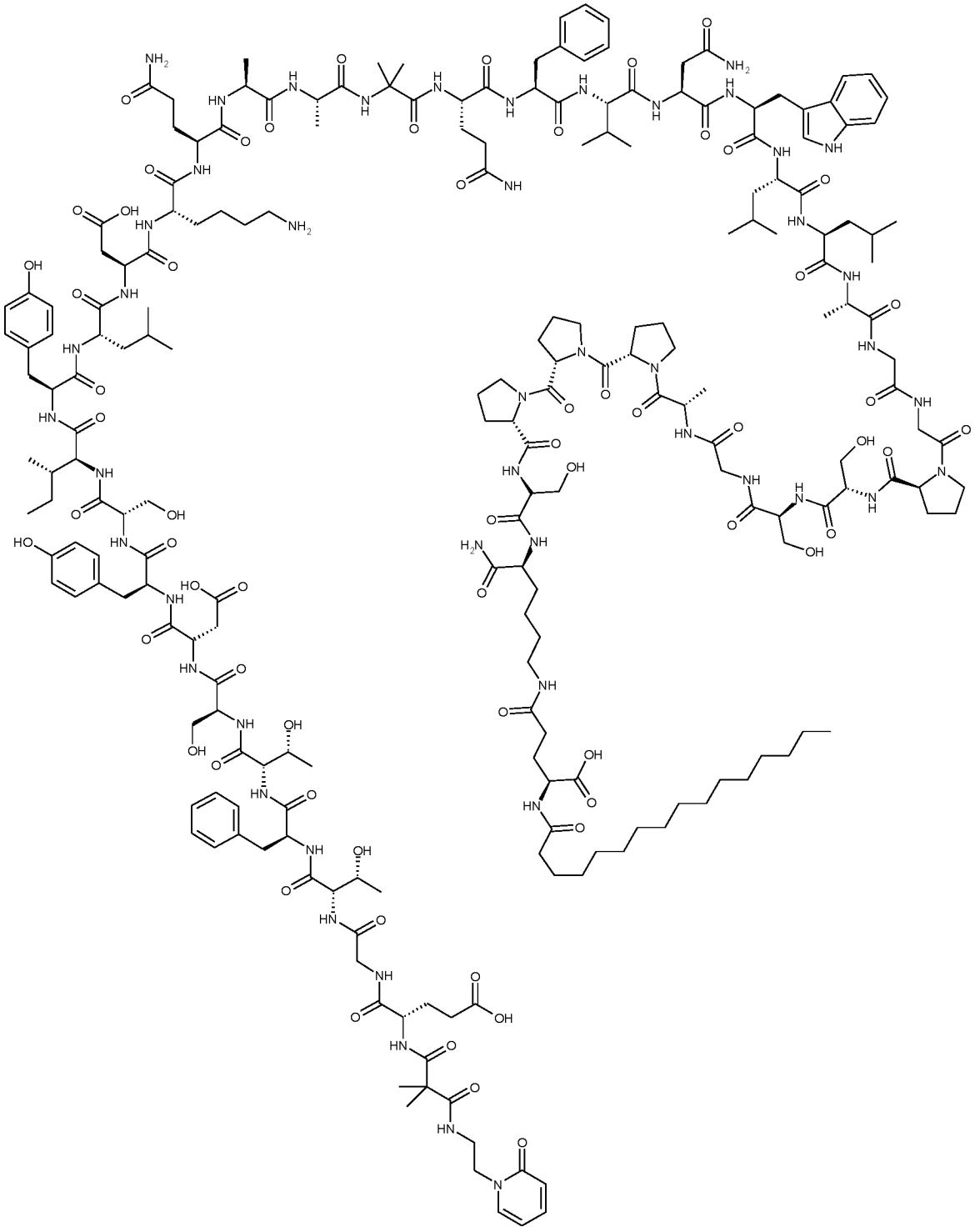


Сполука 249



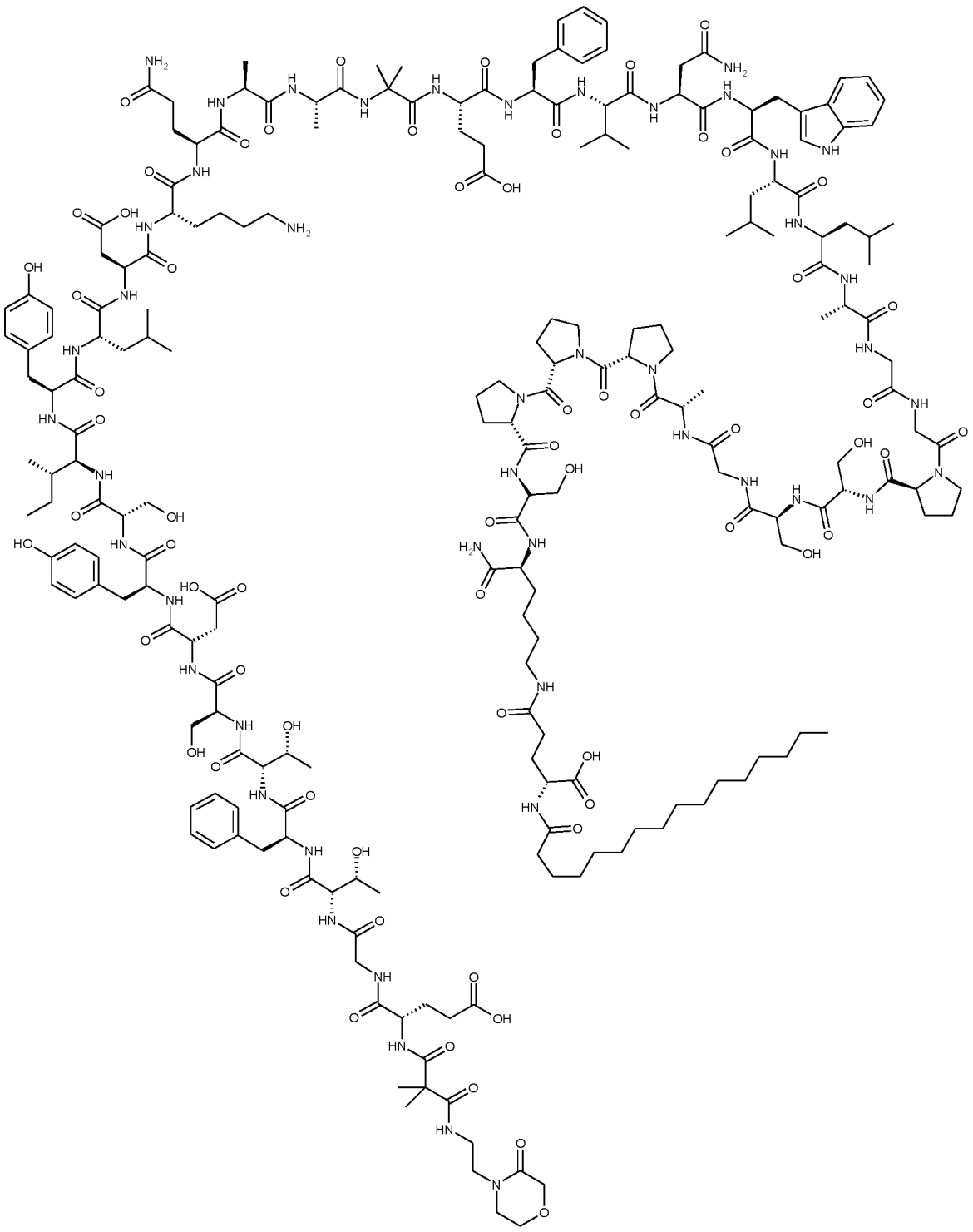
,

Сполука 254



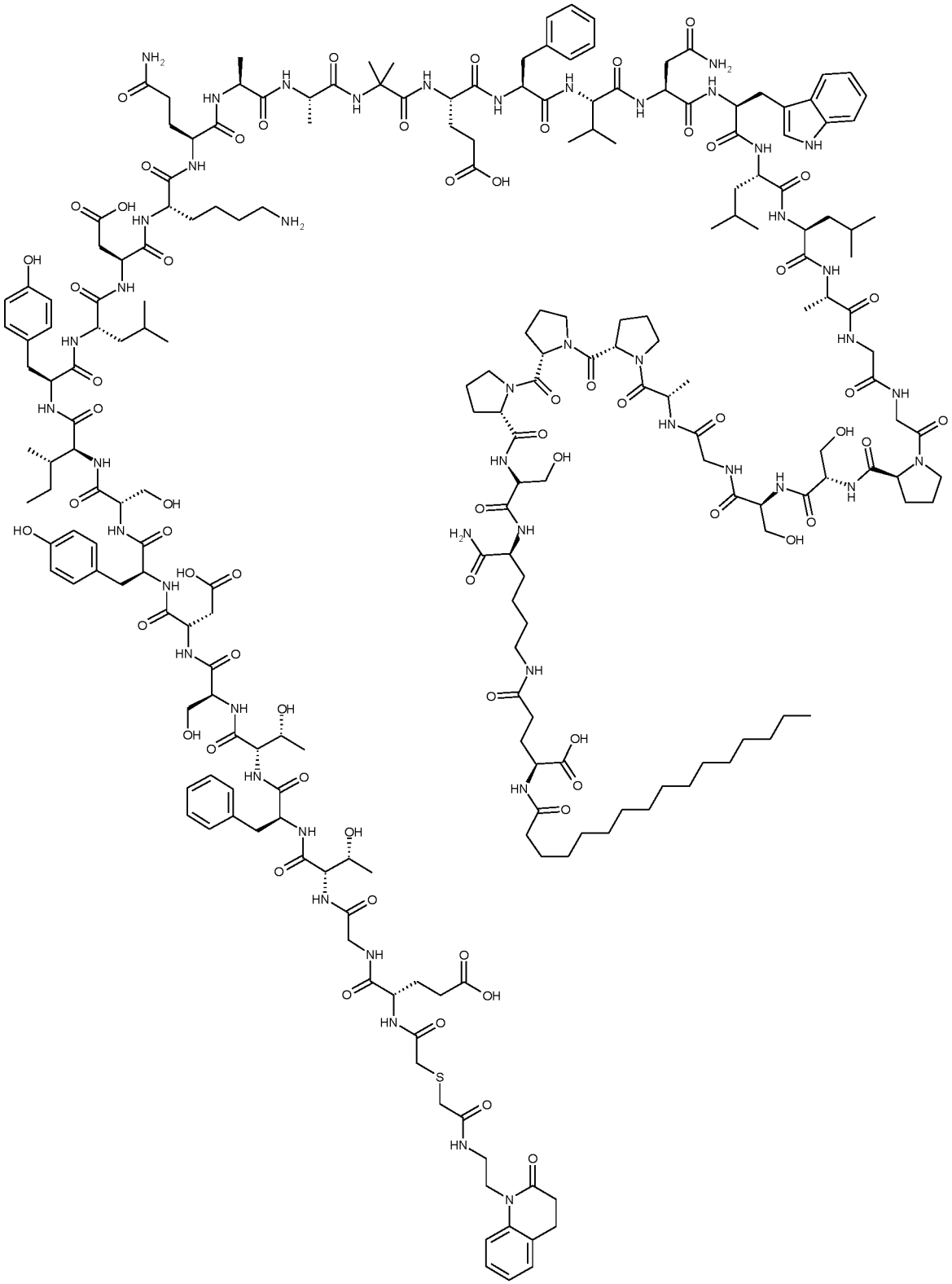
,

Сполука 257



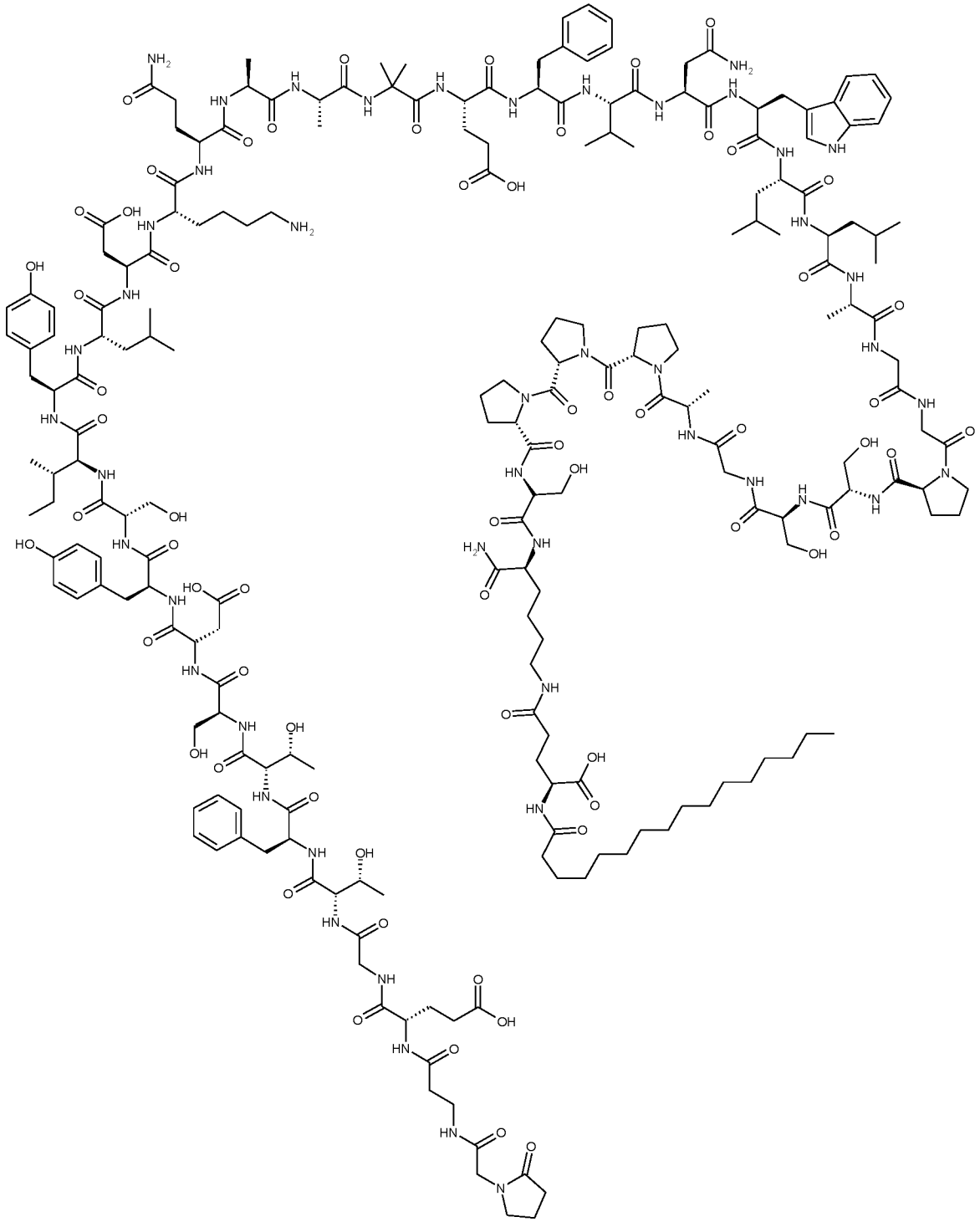
,

Сполука 260



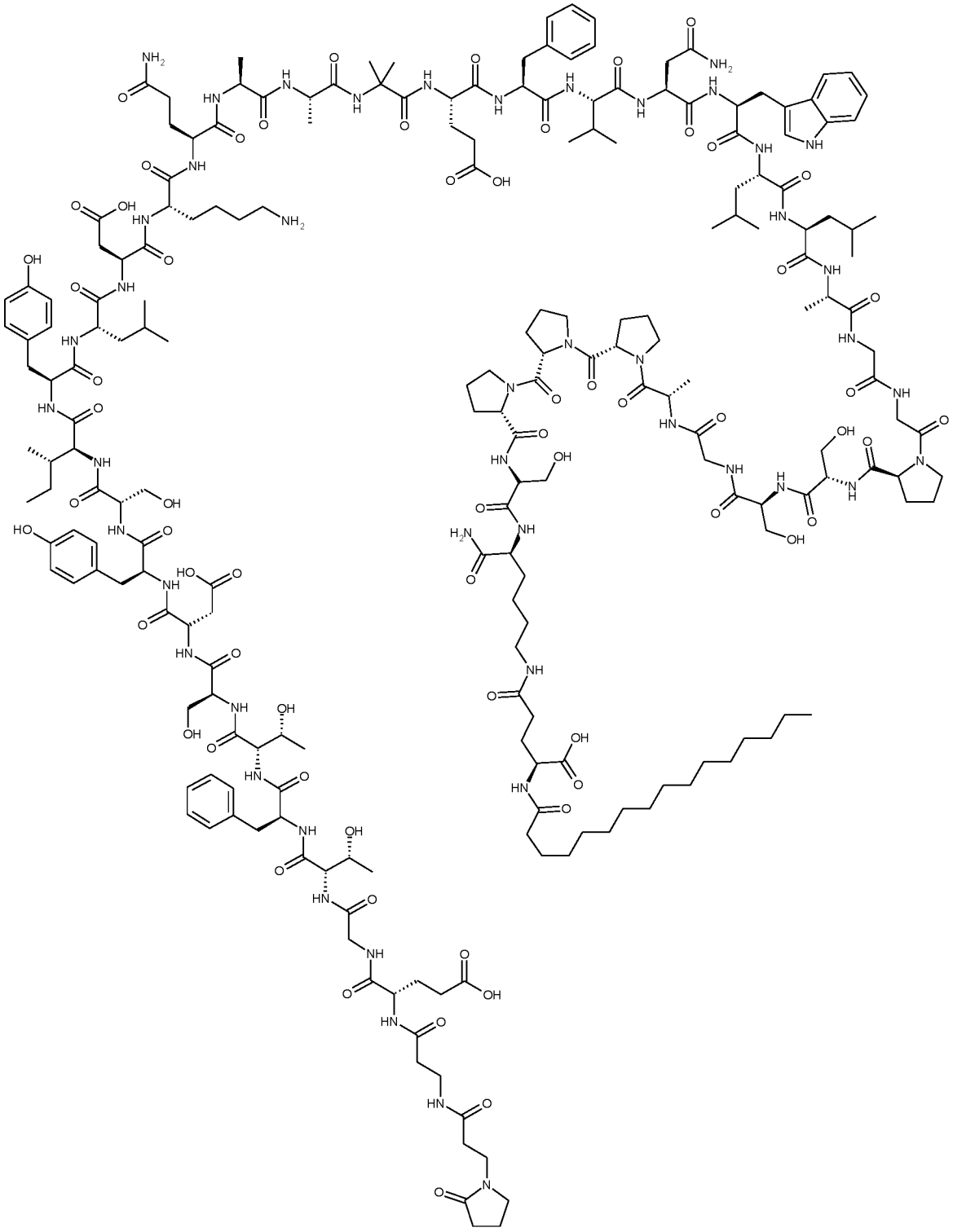
,

Сполука 264



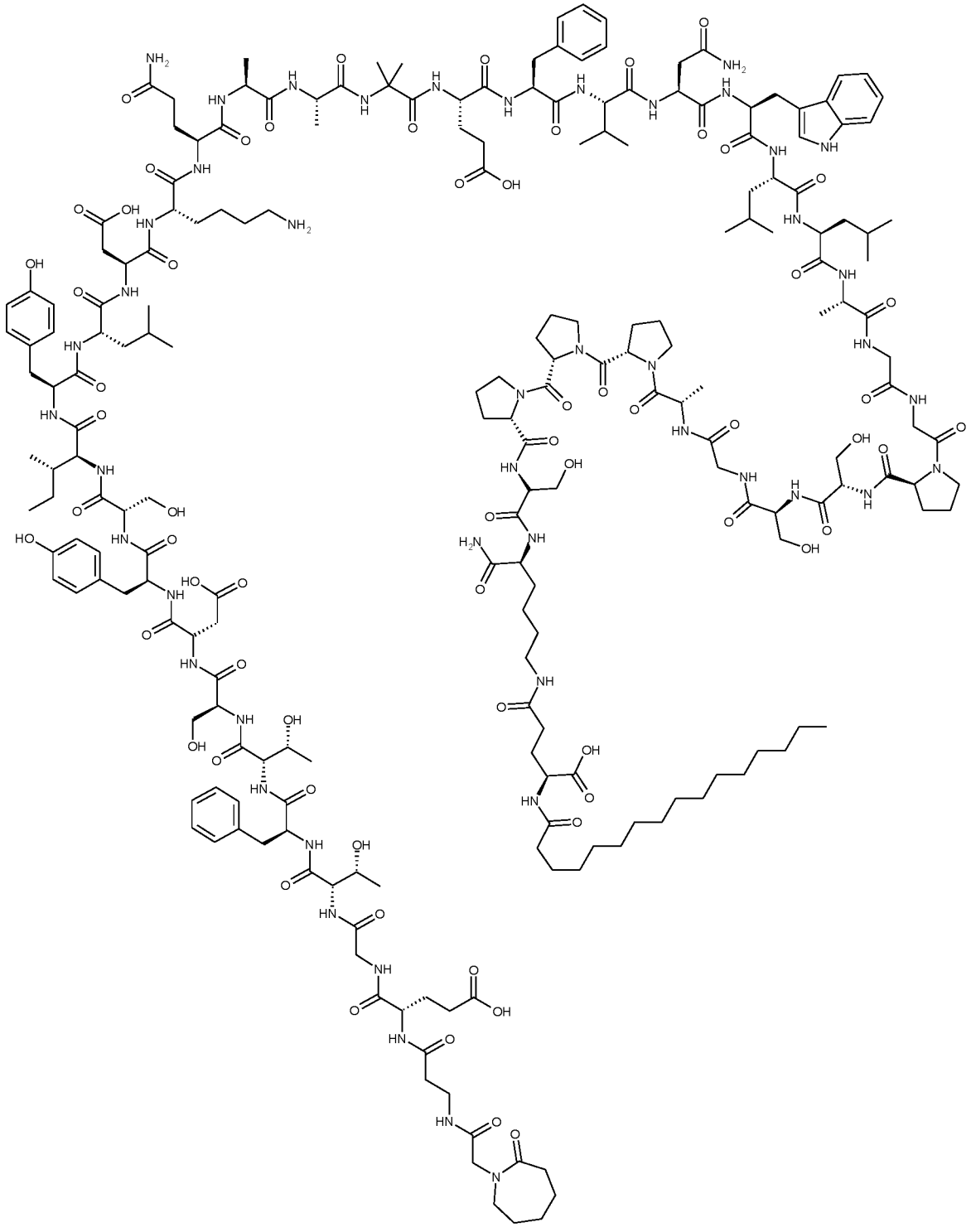
,

Сполука 265



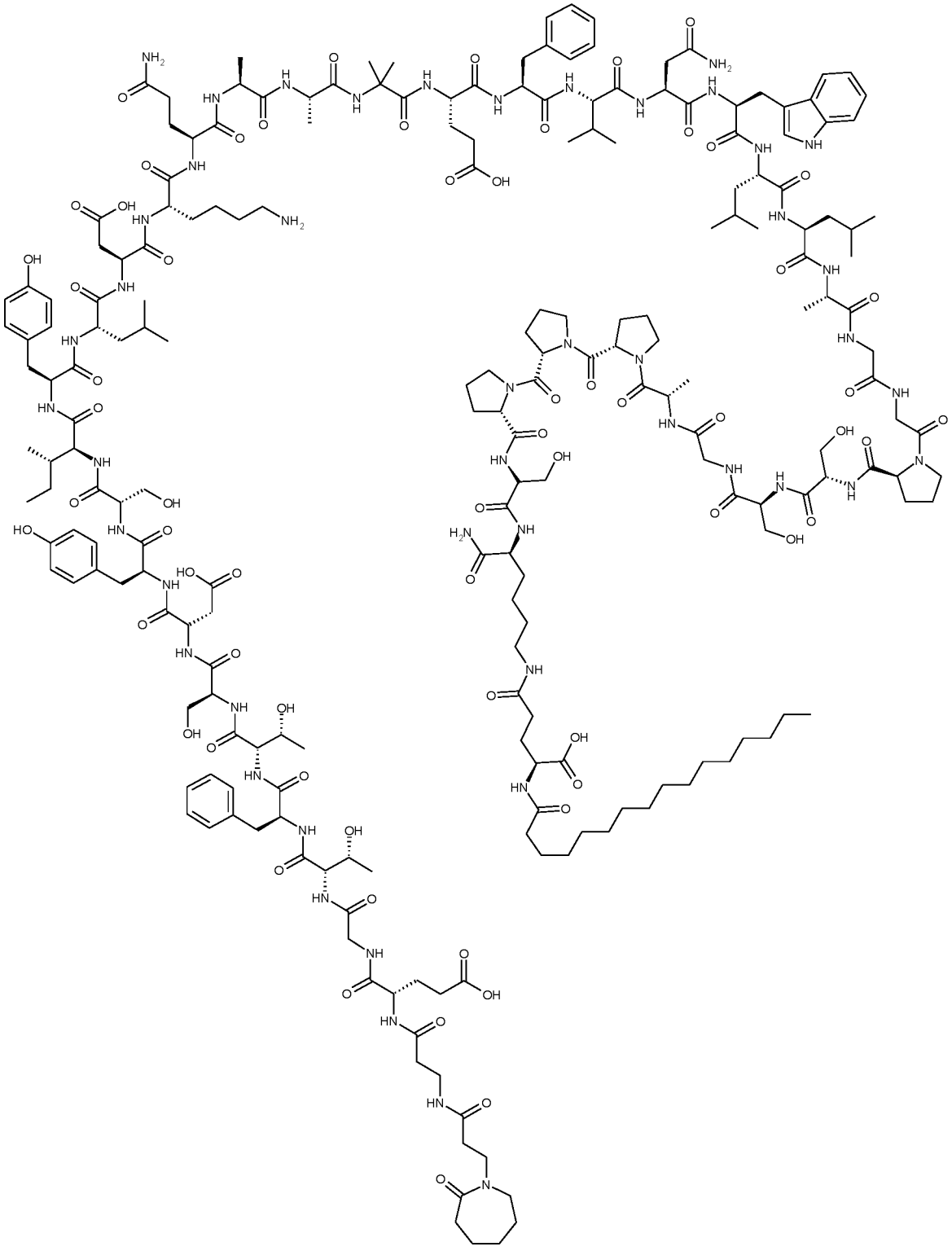
,

Сполука 266



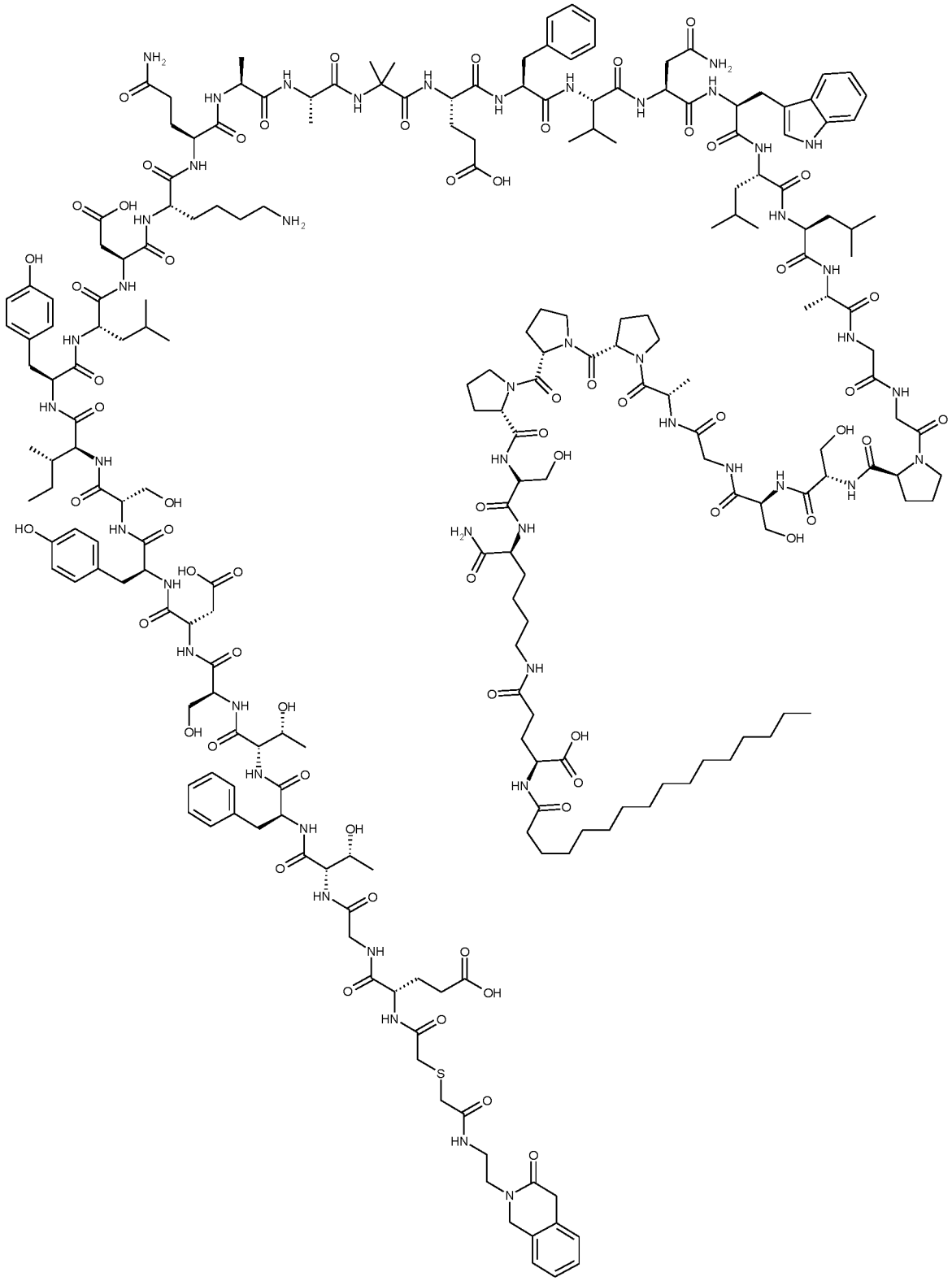
,

Сполука 267



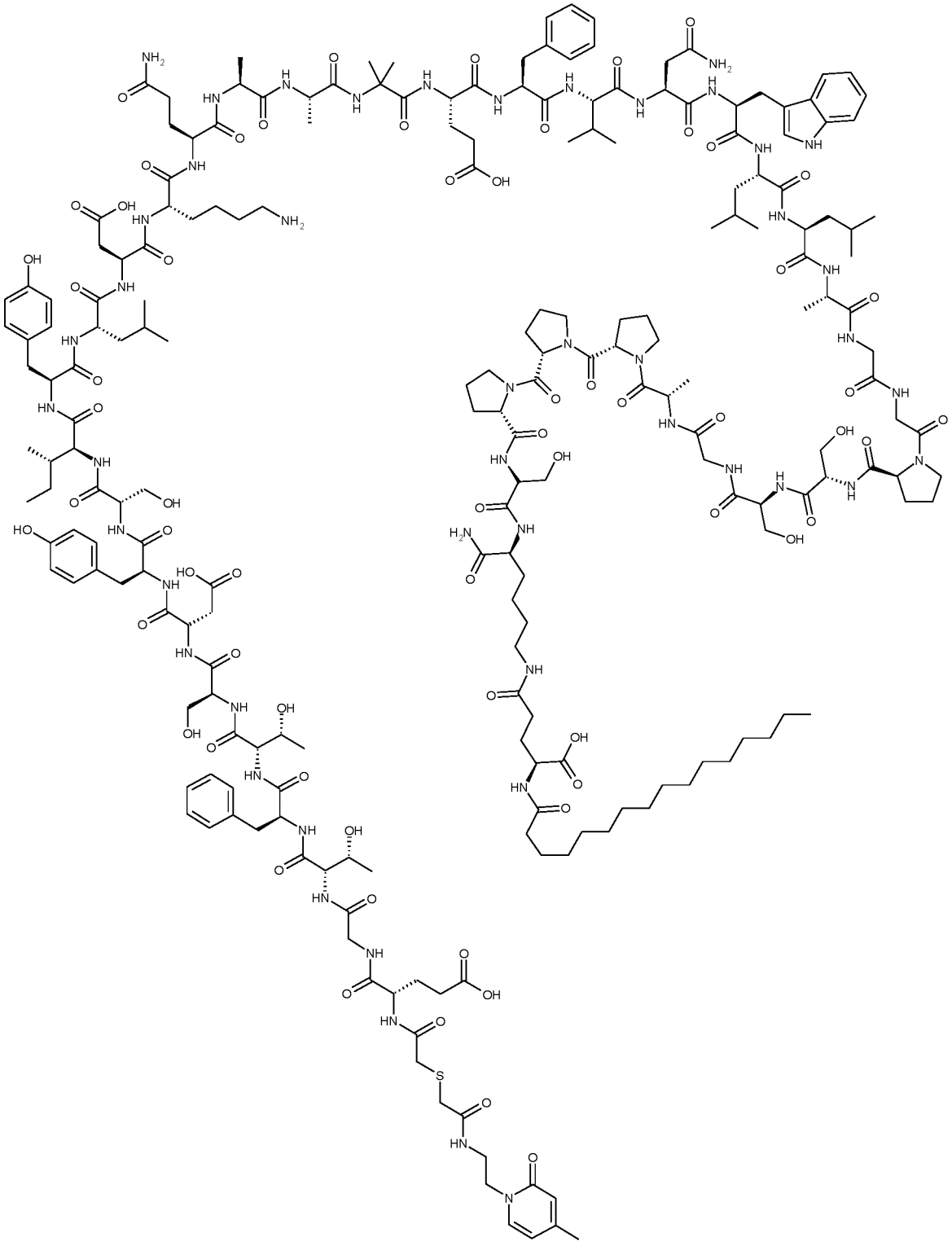
,

Сполука 270



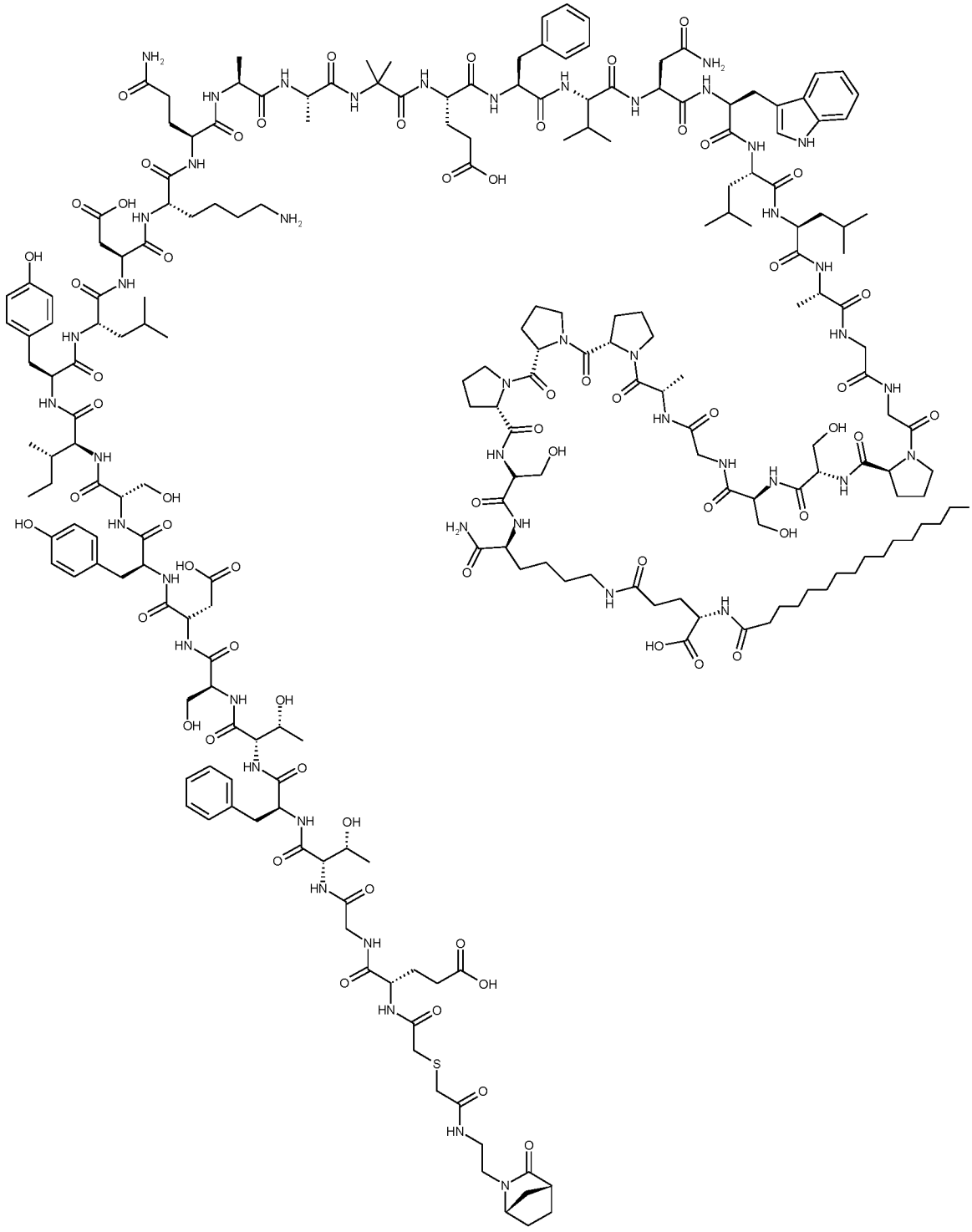
,

Сполука 285



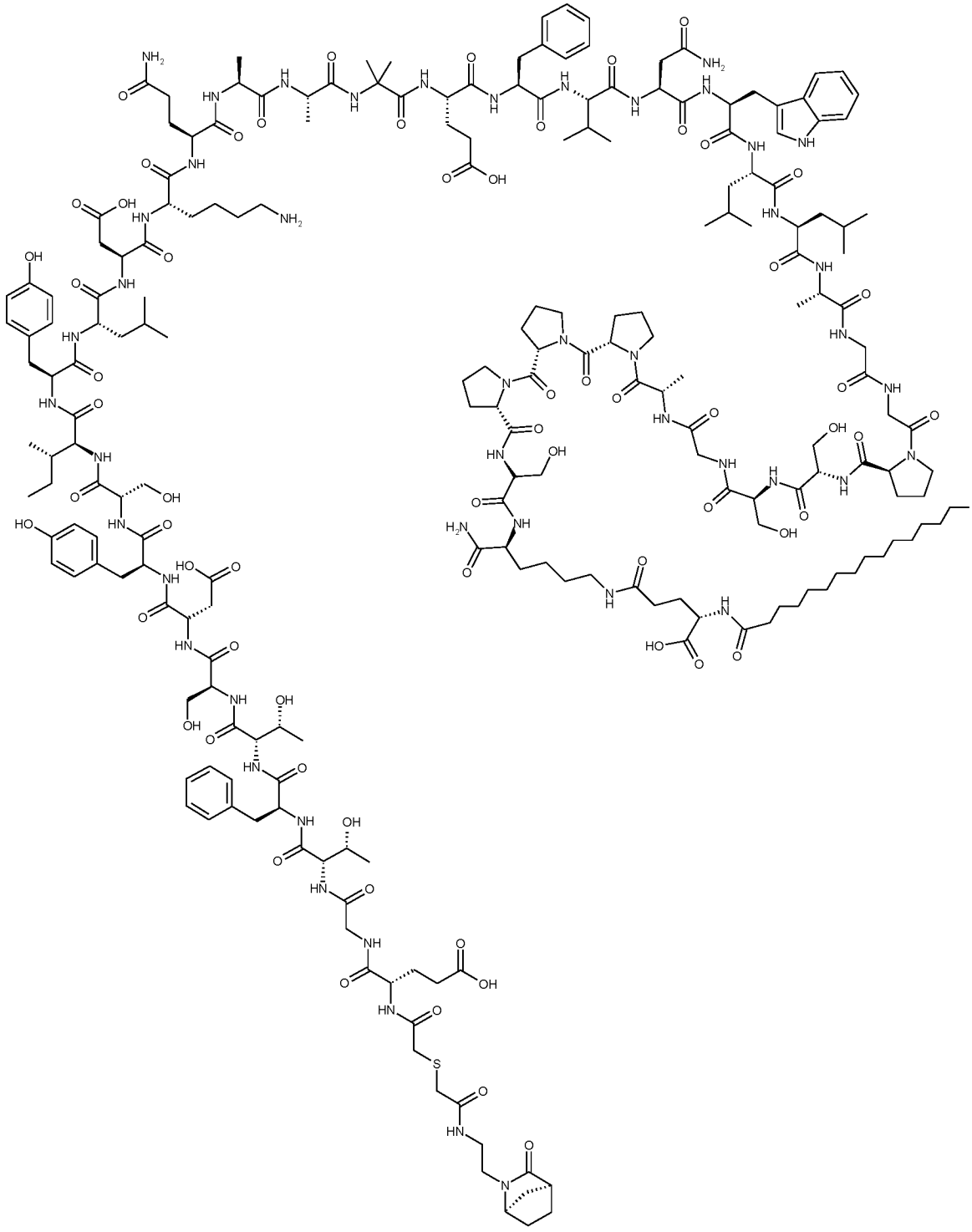
,

Сполука 289



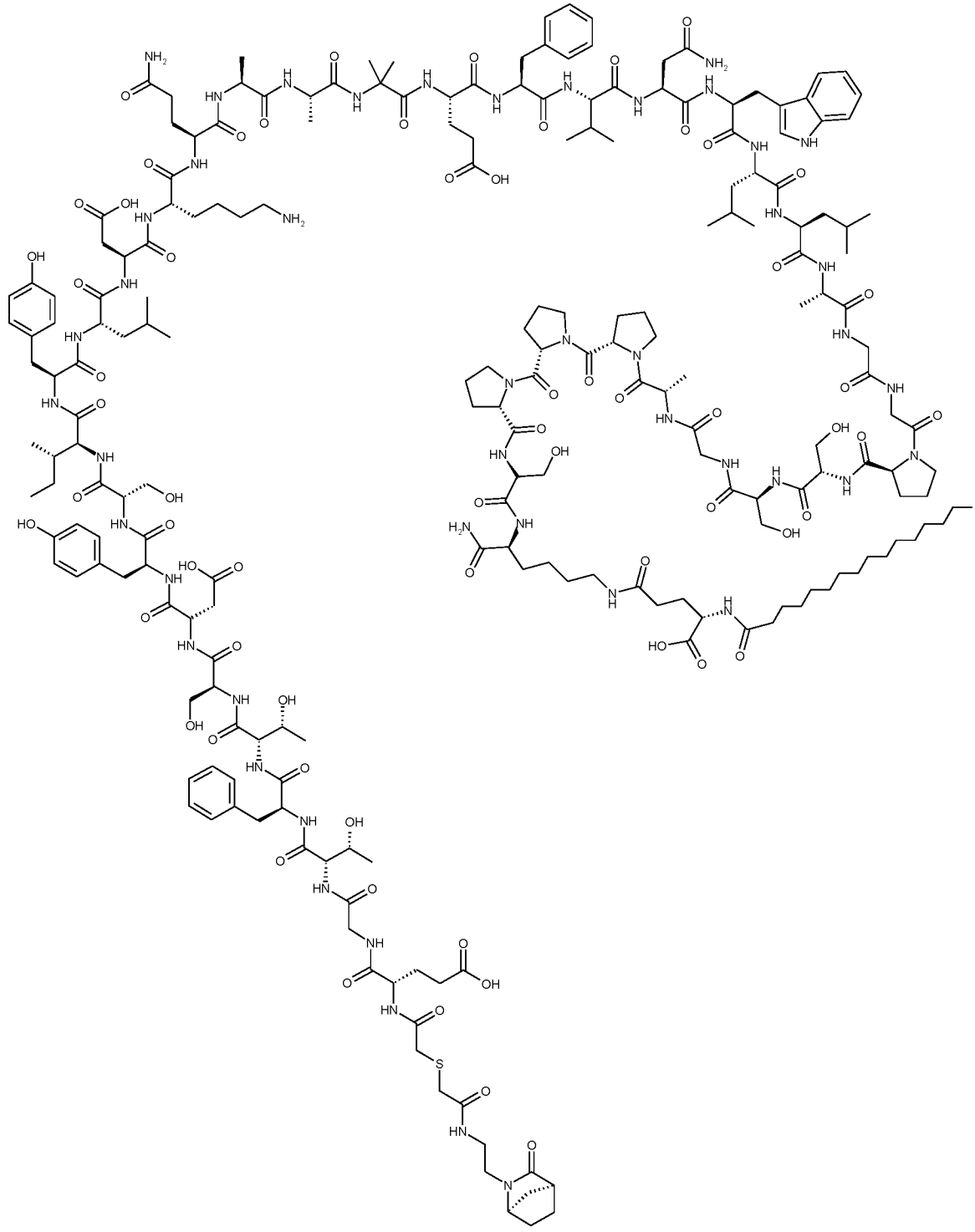
,

Сполука 290

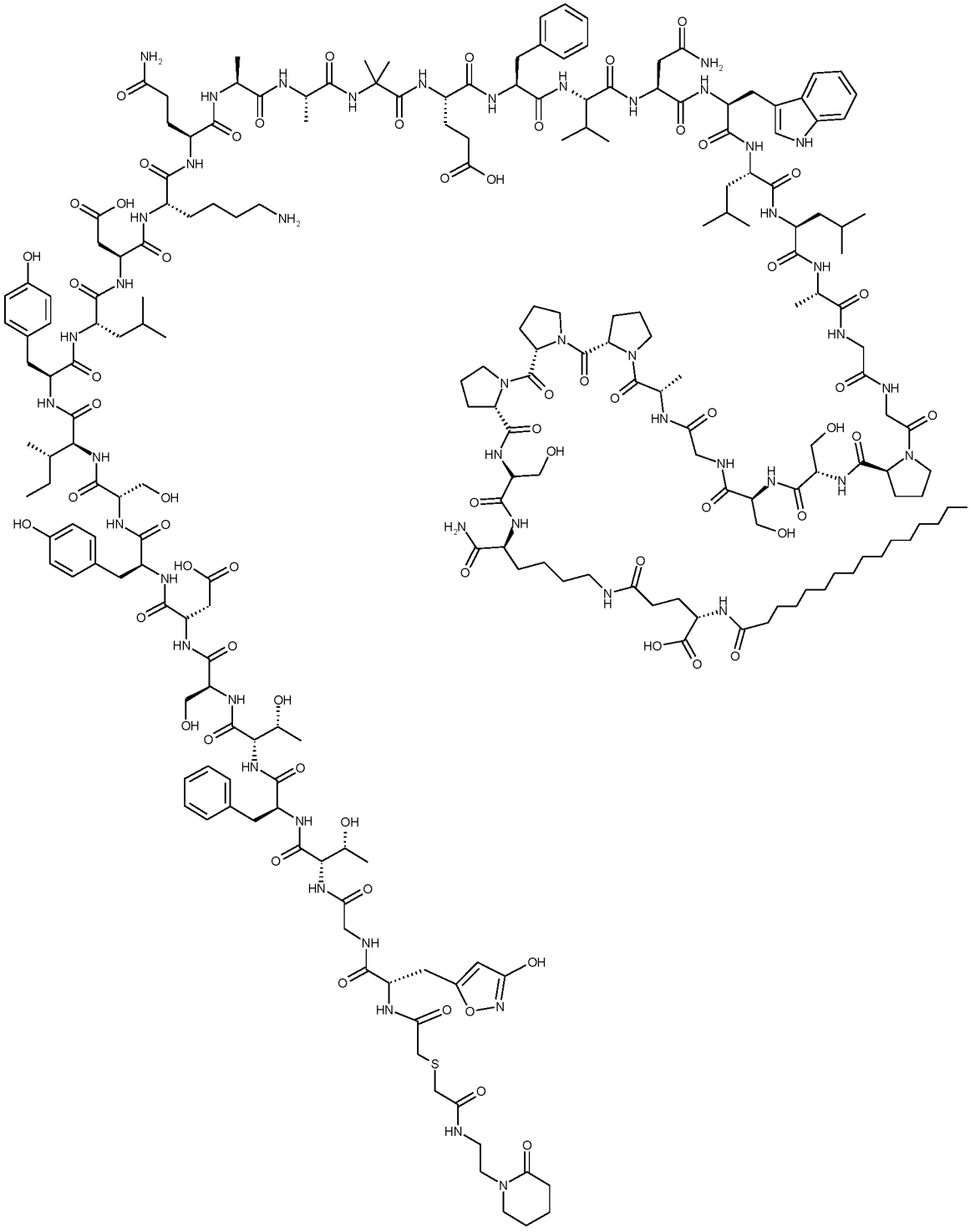


,

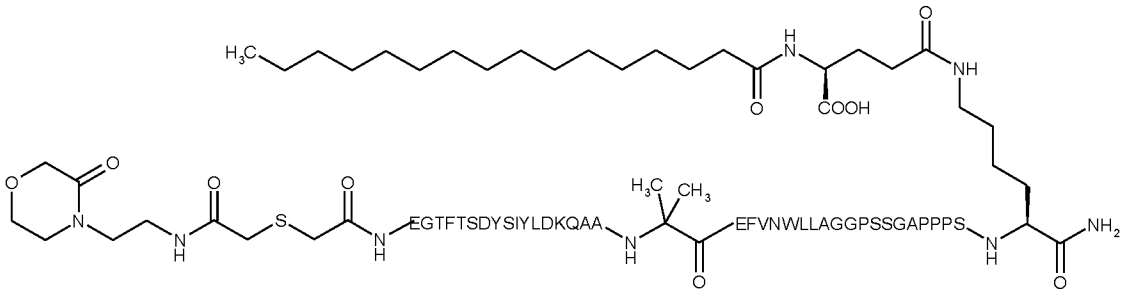
Сполука 291



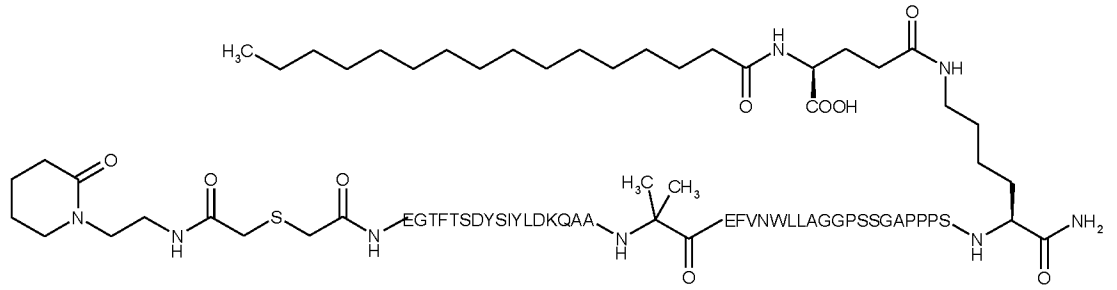
та Сполука 292



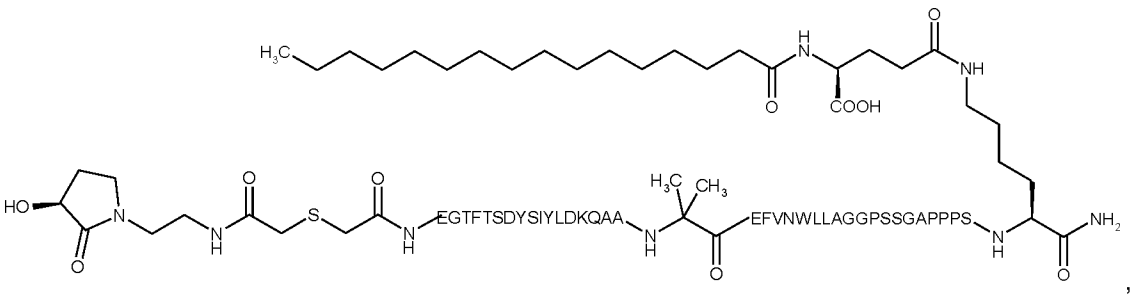
30. Сполука, яку вибирають з групи, що складається з:


H3C
O
N
H
COOH
NH
O
O
O
N
O
N
H
S
O
N
H
EGTFTSDYSIYLDKQAA
N
H
H3C
CH3
O
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
N
H
NH2
O

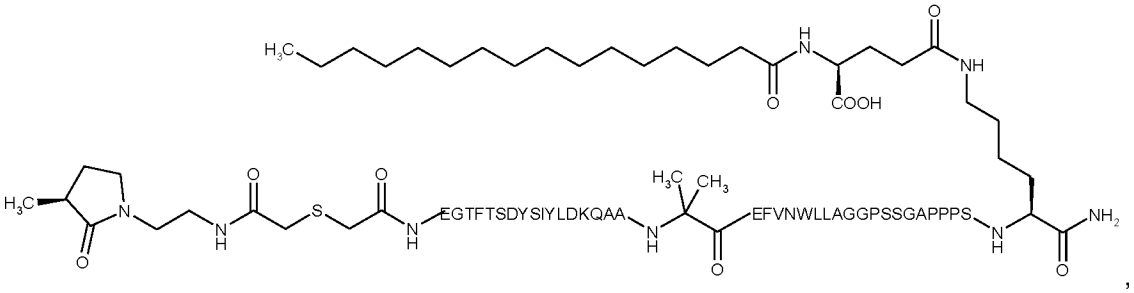
,


H3C
O
N
H
COOH
NH
O
O
O
N
O
N
H
S
O
N
H
EGTFTSDYSIYLDKQAA
N
H
H3C
CH3
O
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
N
H
NH2
O

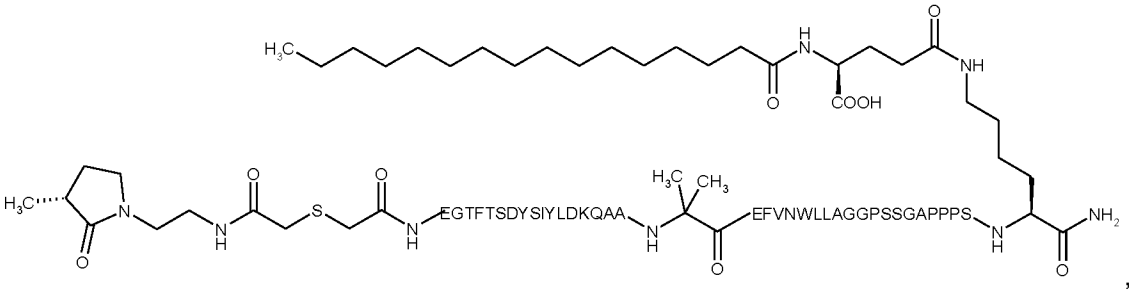
,


H3C
O
N
H
COOH
NH
O
HO
O
N
O
N
H
S
O
N
H
EGTFTSDYSIYLDKQAA
N
H
H3C
CH3
O
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
N
H
NH2
O

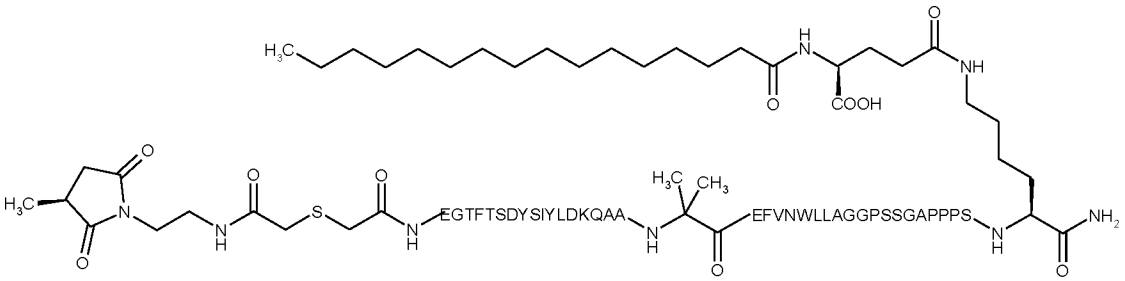
,


H3C
O
N
H
COOH
NH
O
H3C
O
N
O
N
H
S
O
N
H
EGTFTSDYSIYLDKQAA
N
H
H3C
CH3
O
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
N
H
NH2
O

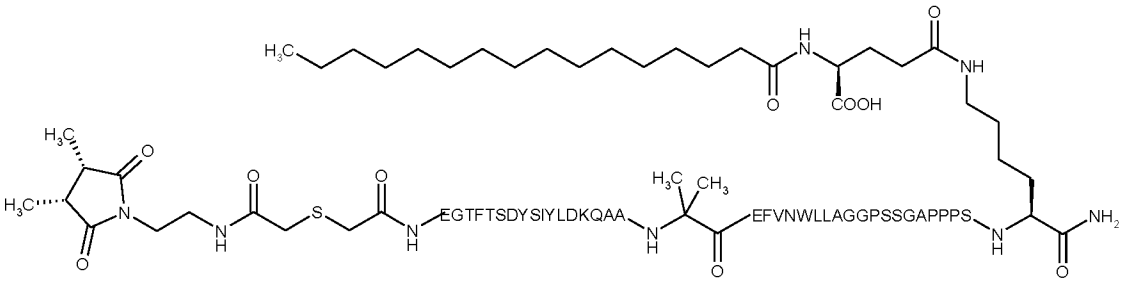
,


H3C
O
N
H
COOH
NH
O
H3C
O
N
O
N
H
S
O
N
H
EGTFTSDYSIYLDKQAA
N
H
H3C
CH3
O
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
N
H
NH2
O

,



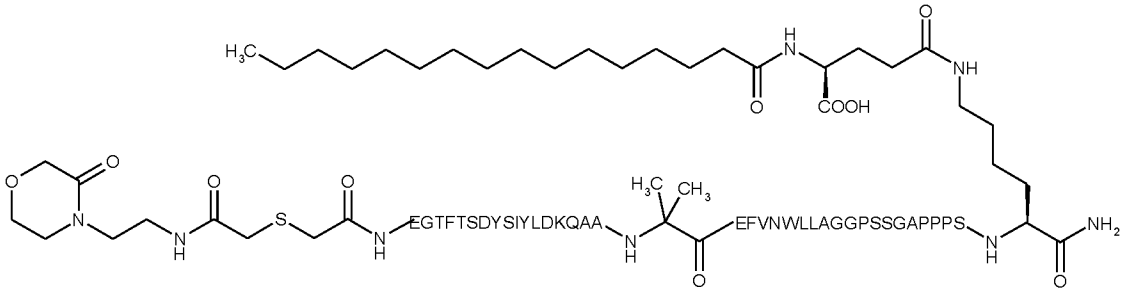
та



,

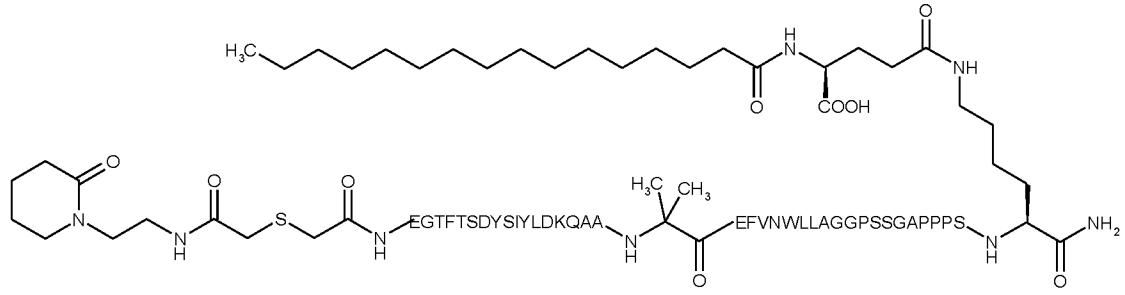
або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 30, у якій сполука являє собою:



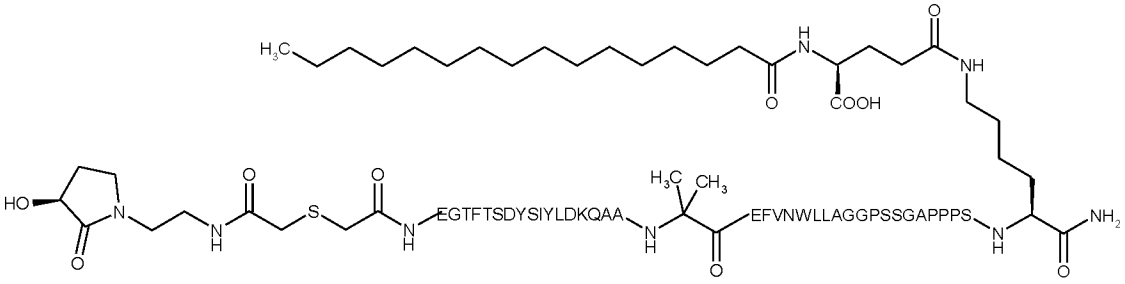
.

32. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 30, у якій сполука являє собою:



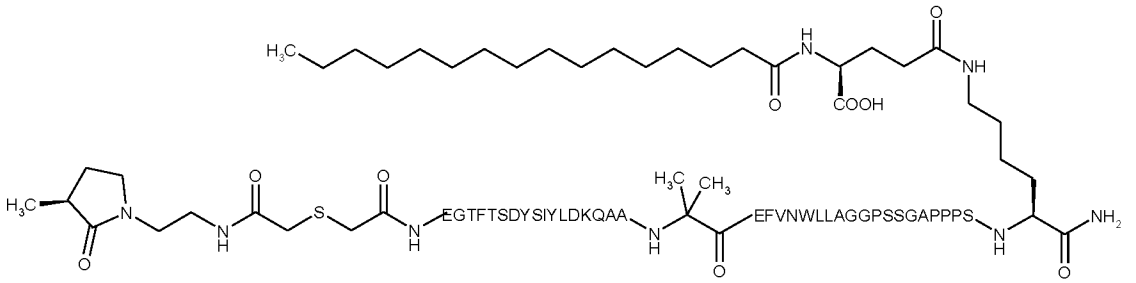
.

33. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 30, у якій сполука являє собою:

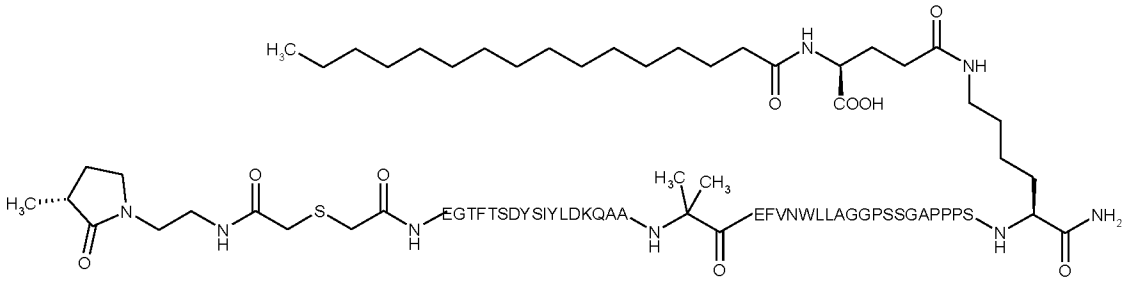


.

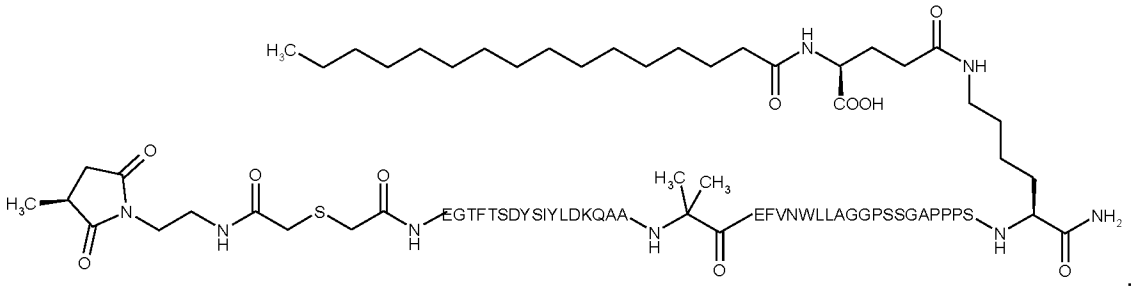
34. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 30, у якій сполука являє собою:



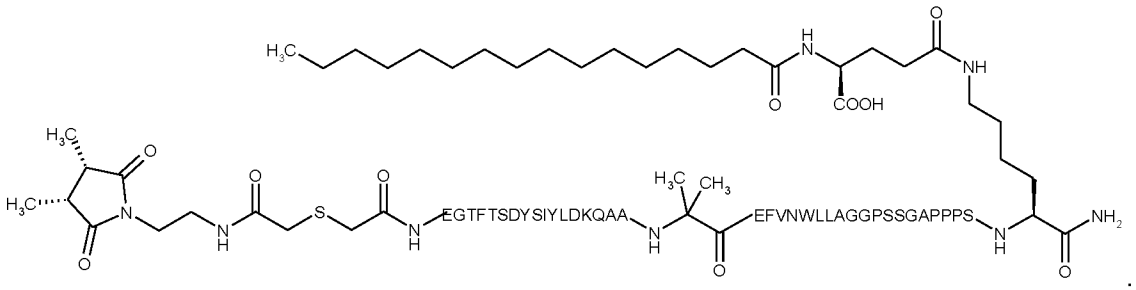
35. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 30, у якій сполука являє собою:



36. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 30, у якій сполука являє собою:



37. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 30, у якій сполука являє собою:



38. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-37 та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

39. Спосіб збільшення рівня інсуліну у суб'єкта-людини, у якому суб'єкту-людині, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-37 або фармацевтичної композиції за п. 38.

40. Спосіб зниження рівня глюкози у суб'єкта-людини, у якому суб'єкту-людині, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-37 або фармацевтичної композиції за п. 38.

41. Спосіб лікування діабету, NASH, ожиріння, жирової хвороби печінки або стеатогепатиту у суб'єкта-людини, у якому суб'єкту-людині, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-37 або

фармацевтичної композиції за п. 38.

42. Спосіб лікування цукрового діабету 2 типу у суб'єкта-людини, у якому суб'єкту-людині, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-37 або фармацевтичної композиції за п. 38.

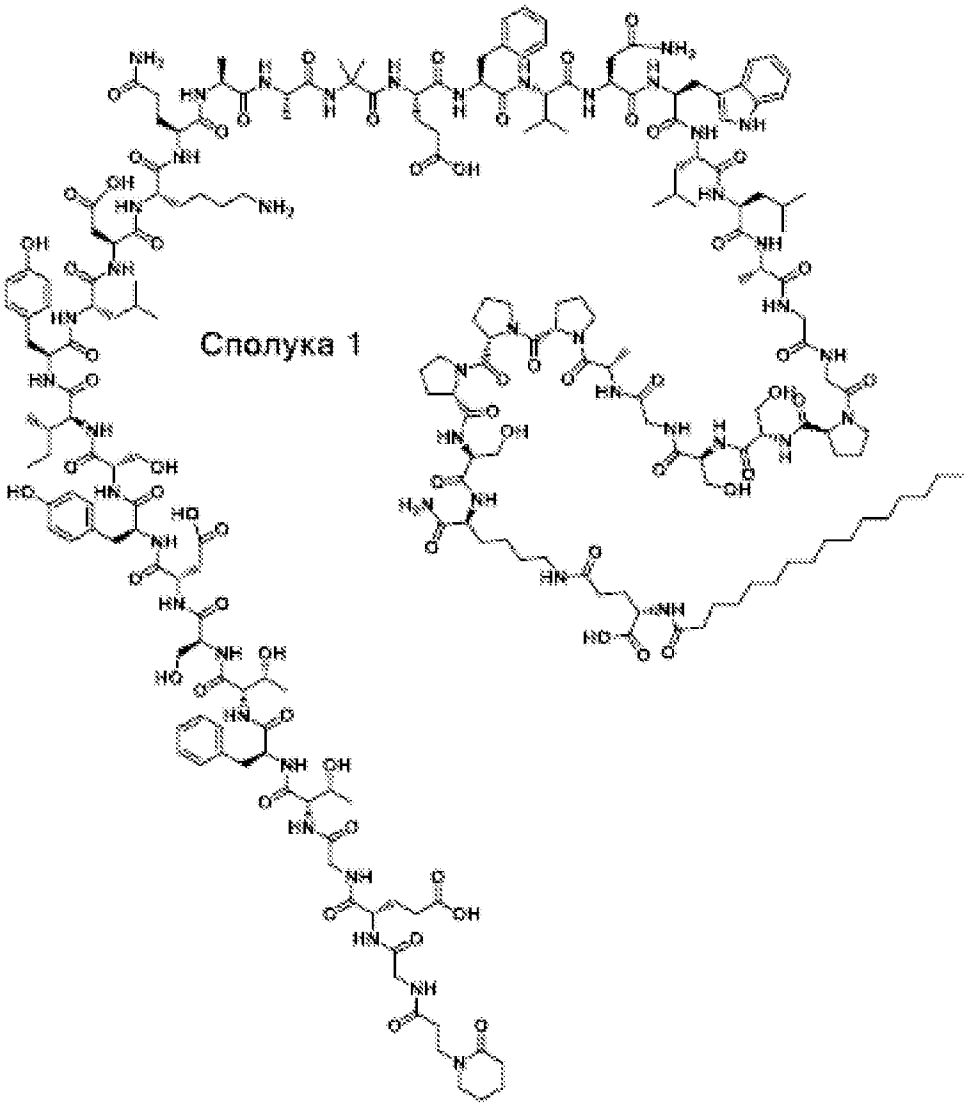
43. Спосіб лікування ожиріння у суб'єкта-людини, у якому суб'єкту-людині, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-37 або фармацевтичної композиції за п. 38.

44. Спосіб за п. 43, у якому пацієнта лікують за допомогою дієтотерапії або лікувальної фізкультури.

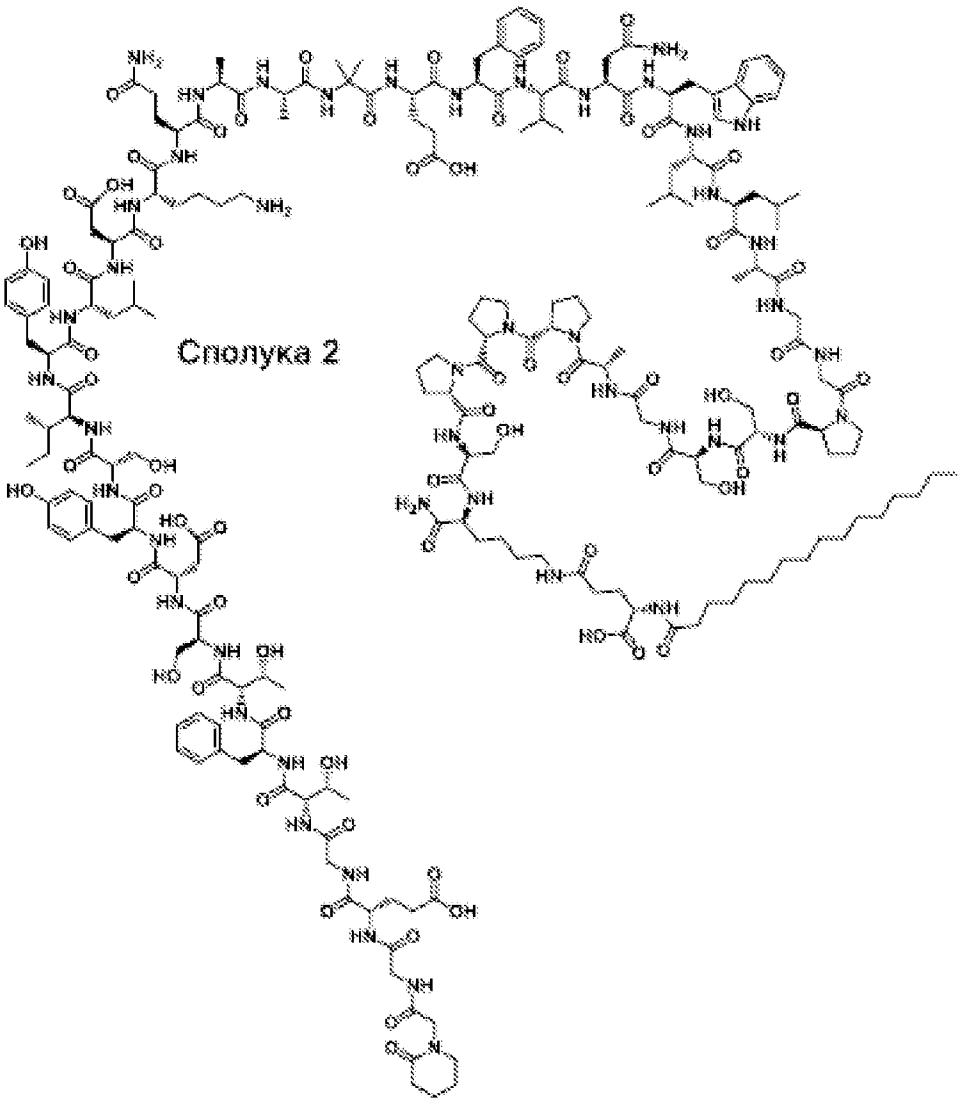
45. Спосіб лікування метаболічного синдрому, діабету, ожиріння, розладів, пов'язаних з ожирінням, порушенням переносимості глюкози, резистентності до інсуліну, неалкогольного стеатогепатиту (NASH), жирової хвороби печінки, стеатогепатиту, мозкової резистентності до інсуліну, помірного когнітивного порушення, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, неспокою, деменції, сенільної деменції, травматичного ураження головного мозку, хореї Гентінгтона, пізньої дискінезії, гіперкінезії, маніакального синдрому, захворювання Паркінсона, синдрому Стіла-Річарда, синдрому Дауна, міастенії гравіс, травми нервів, травми мозку, васкулярного амілоїдозу, геморагічного інсульту І з амілоїдозом, запалення мозку, невропатії, атаксії Фридрейха, гострого розладу сплутаності свідомості, аміотрофічного бічного склерозу, глаукоми, хвороби Крейцфельда-Якоба, губчастої енцефалопатії великої рогатої худоби, когнітивної дисфункції, гострого атрофічного синдрому, остеопорозу, постменопаузного остеопорозу, низької міцності кісток, остеопенії, хвороби Педжета, остеолітичного метастазу у хворих на рак, остеодистрофії при хворобі печінки, захворювання коронарної артерії, захворювання периферичної артерії, цереброваскулярного захворювання, гіпертензії, ретинопатії, нефропатії, перелому кістки або

зміненого метаболізму кісткової тканини, викликаного нирковою недостатністю, гемодіалізом, переломом кістки, хірургічною операцією на кістках, старінням або вагітністю

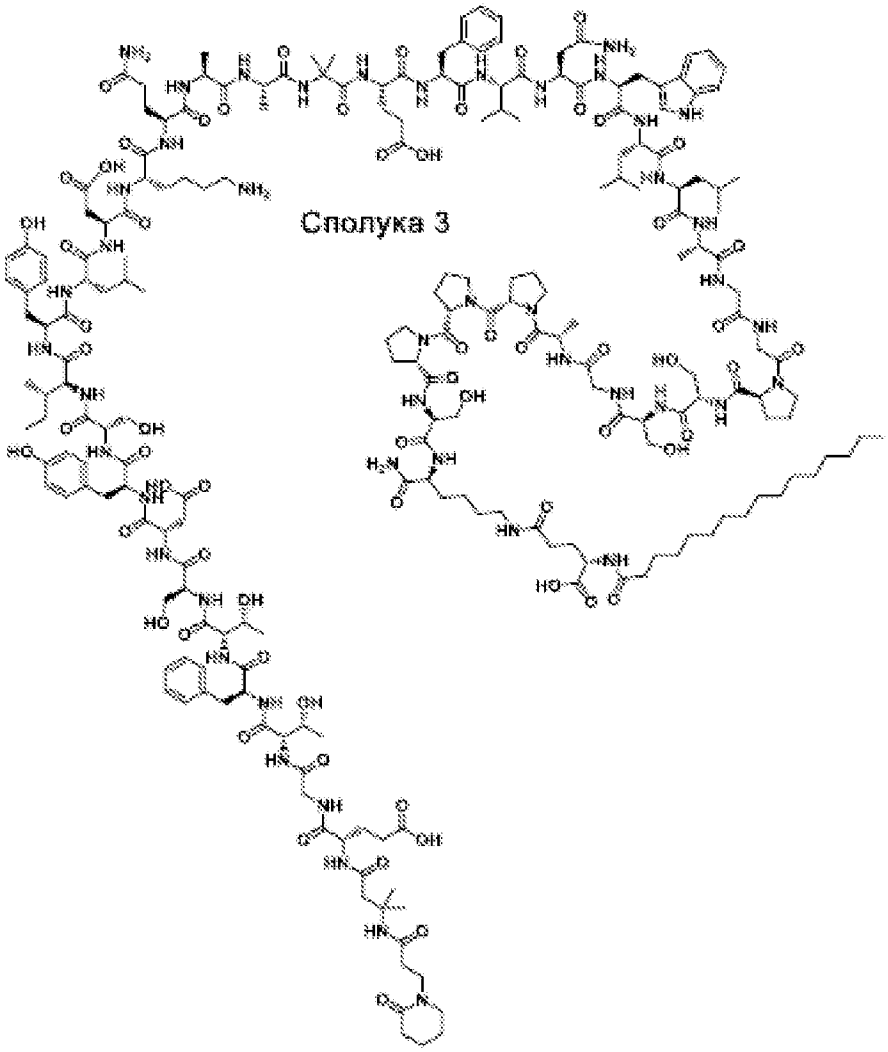
у пацієнта-людини, у якому пацієнту, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-37 або фармацевтичної композиції за п. 38.



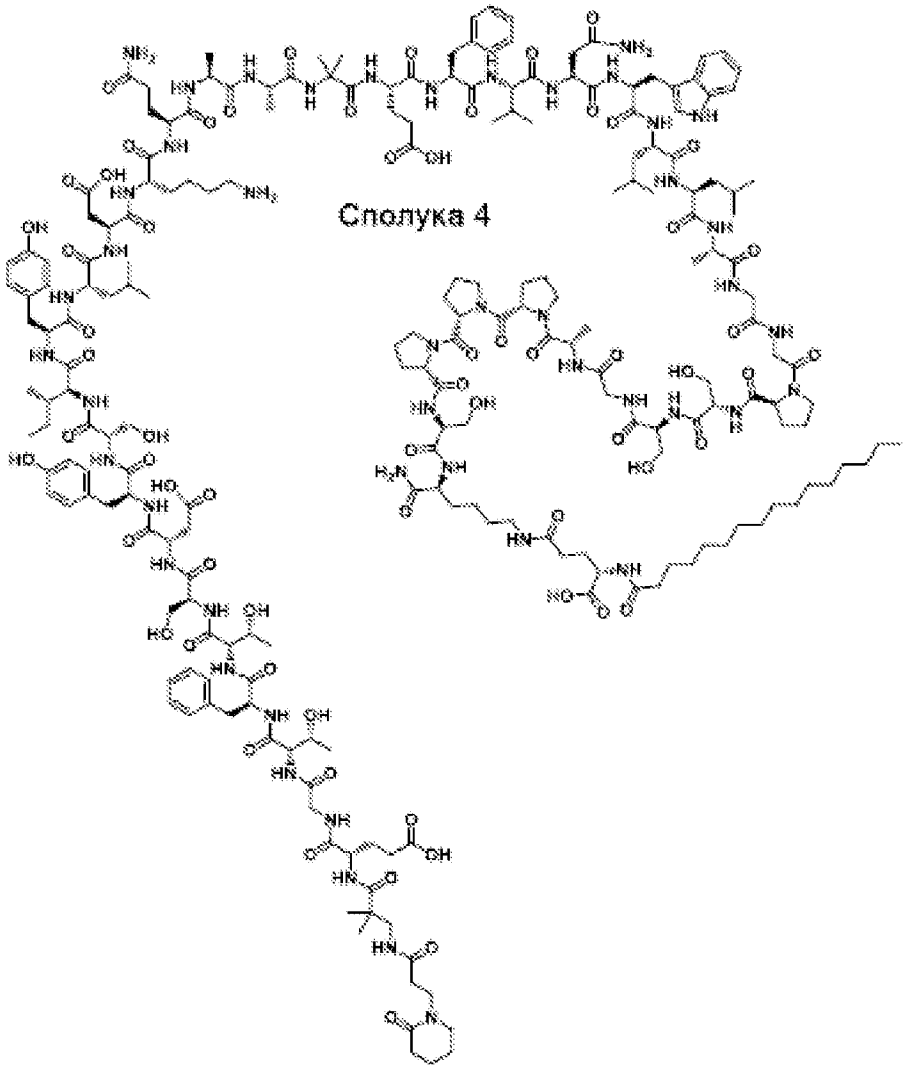
Фіг. 1



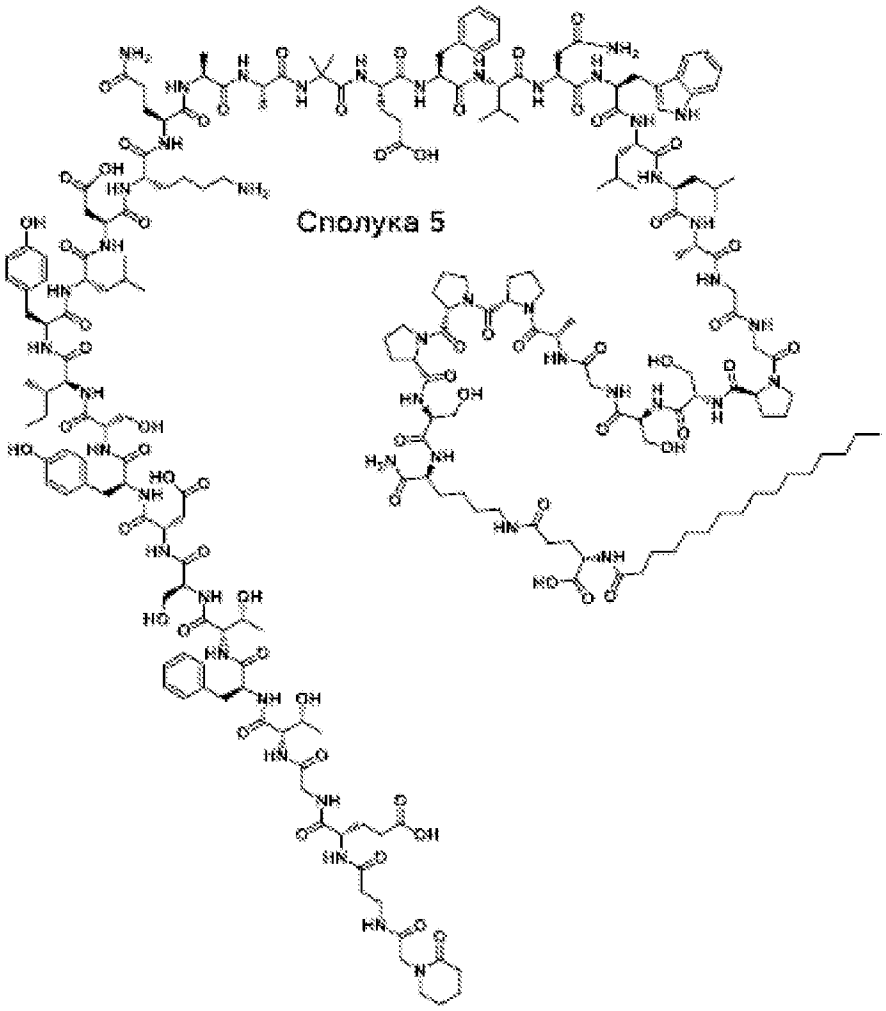
Фіг. 1 (продовження)



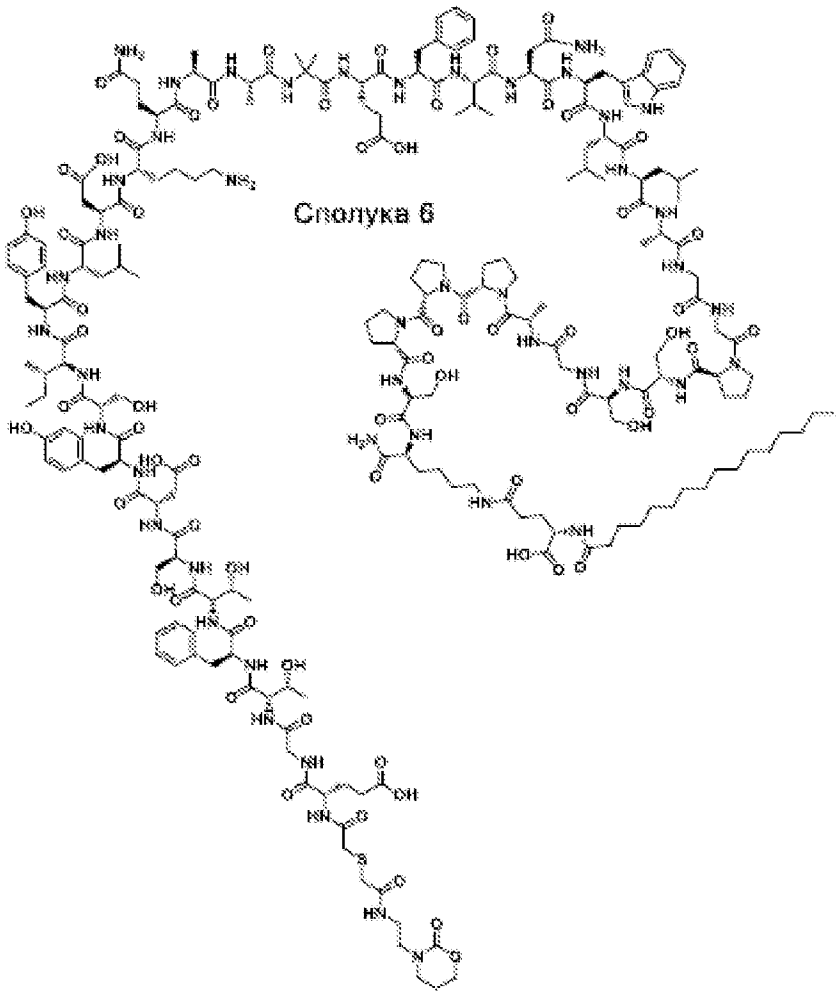
Фіг. 1 (продовження)



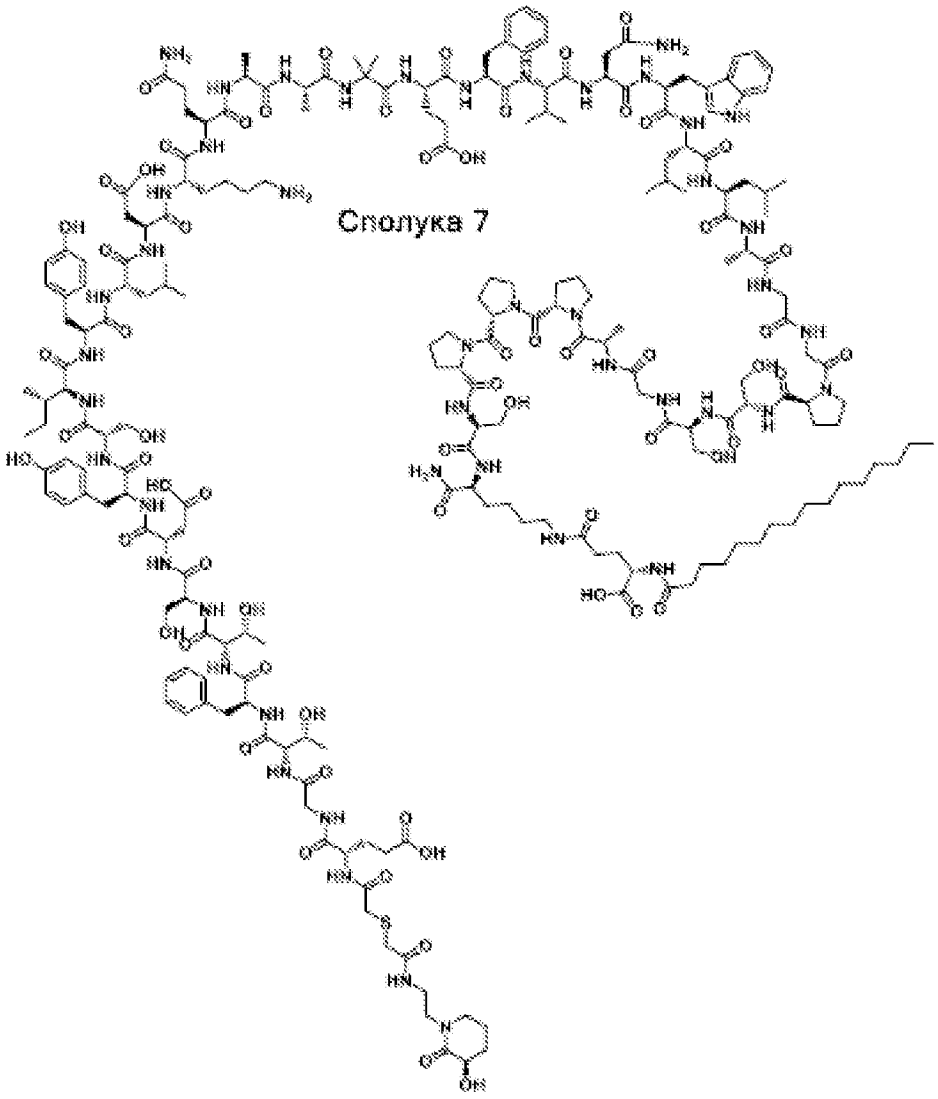
Фіг. 1 (продовження)



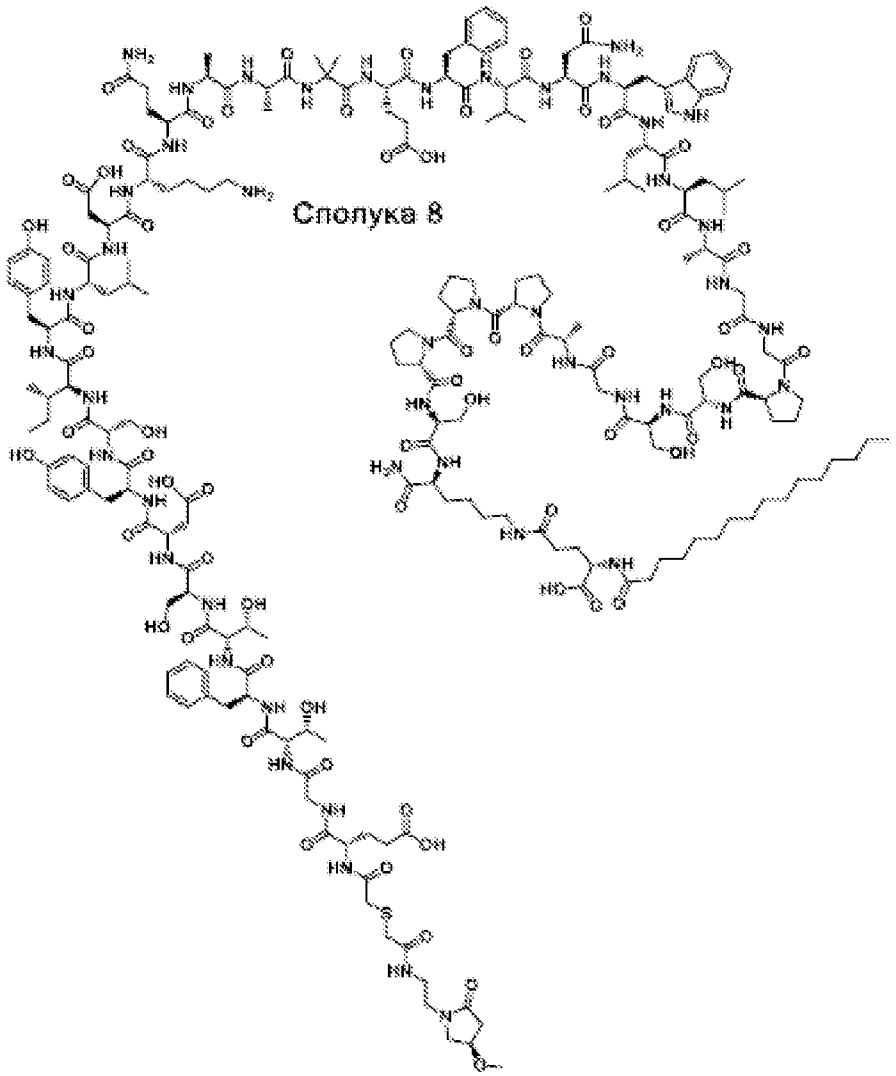
Фіг. 1 (продовження)



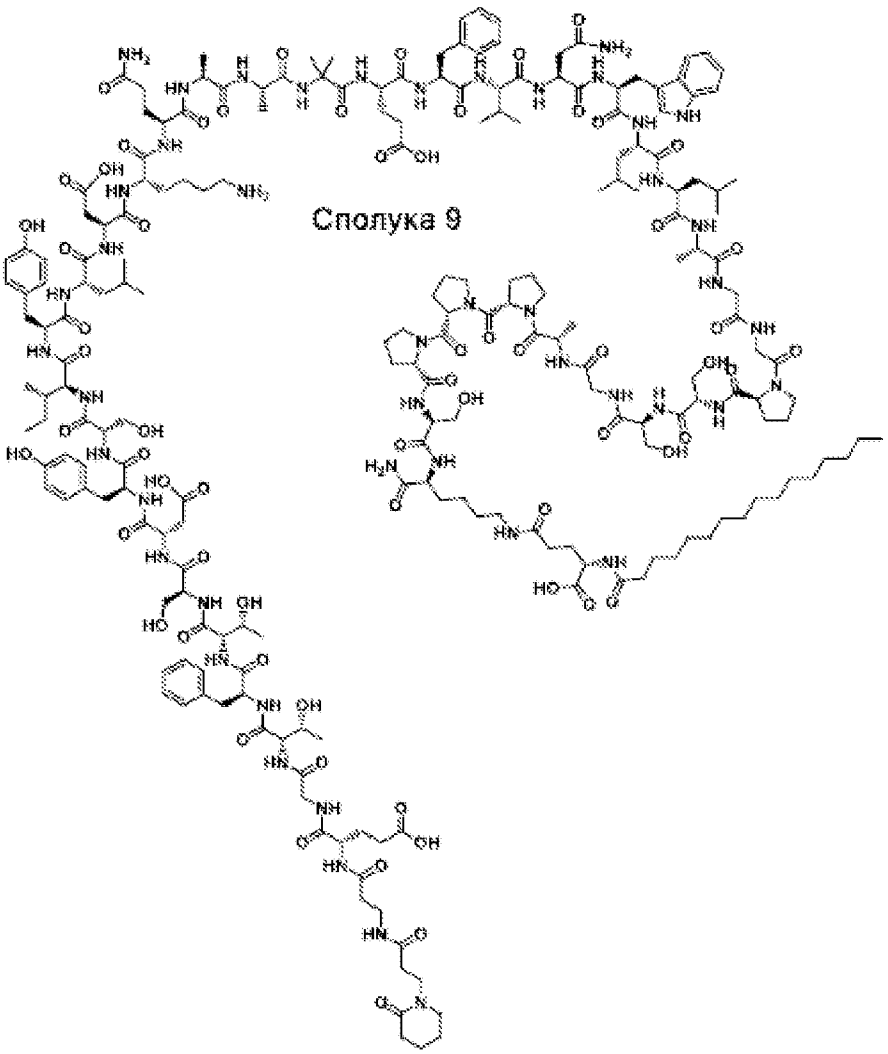
Фіг. 1 (продовження)



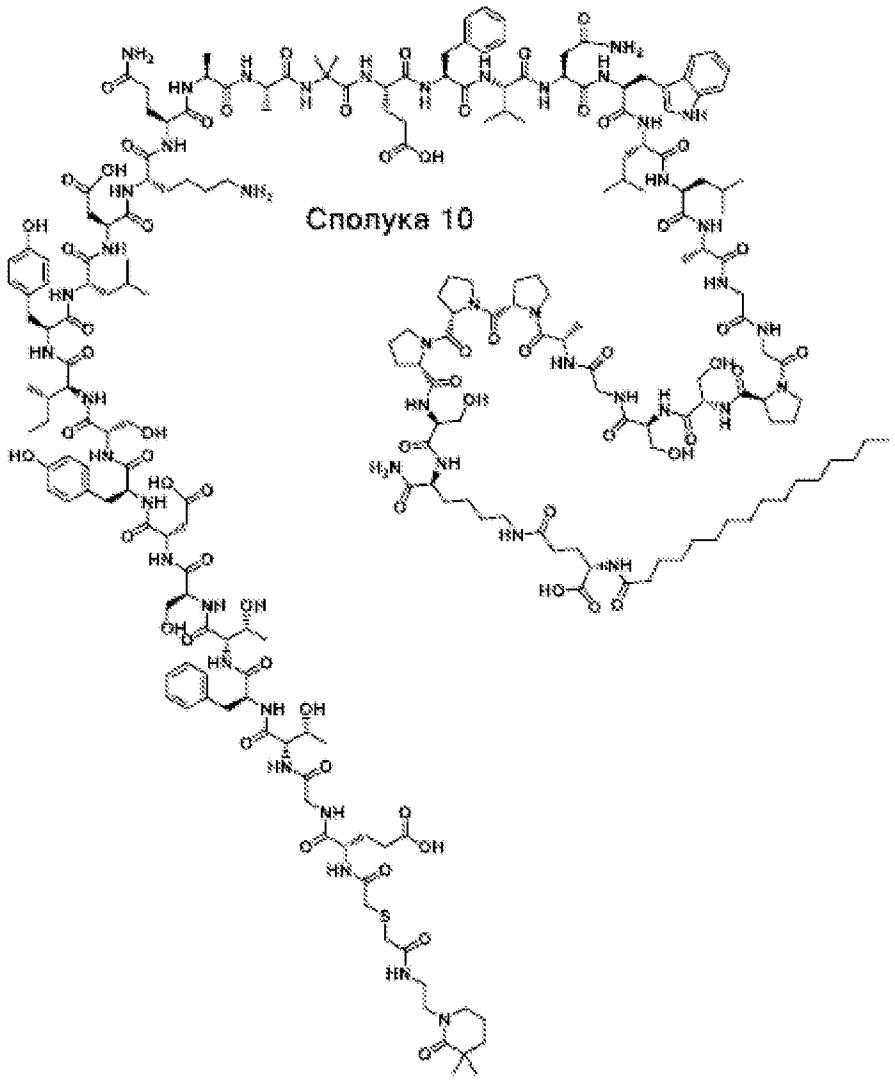
Фіг. 1 (продовження)



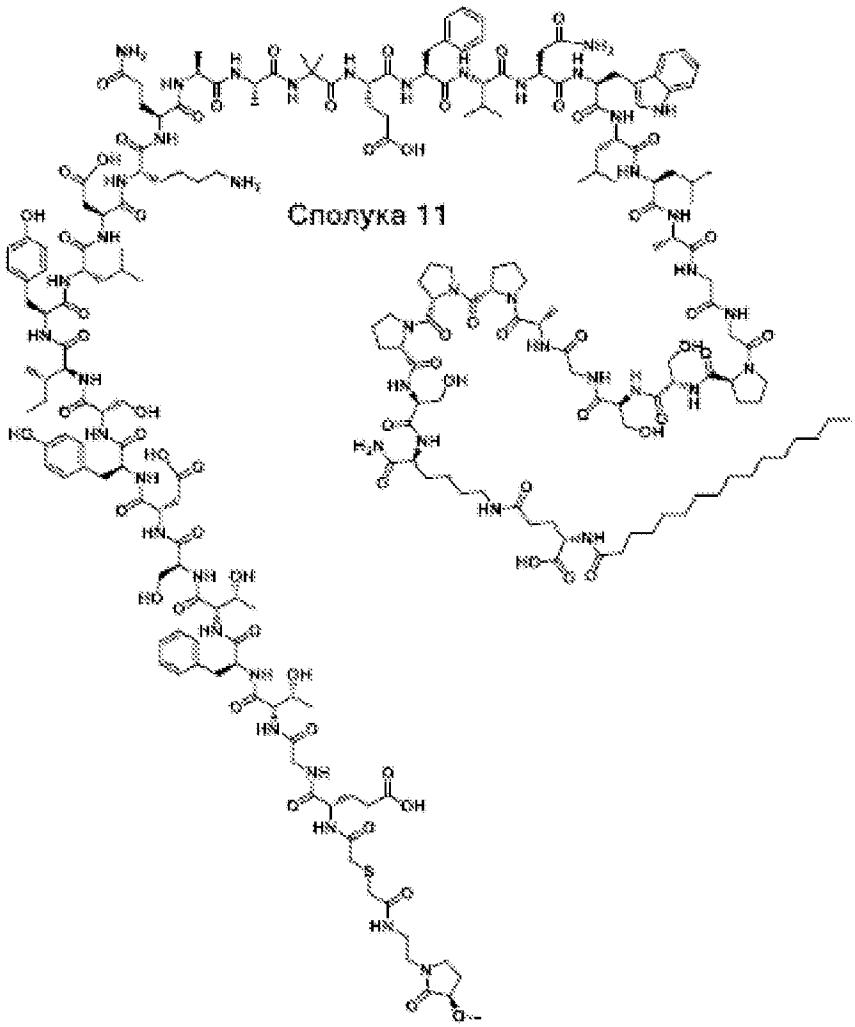
Фіг. 1 (продовження)



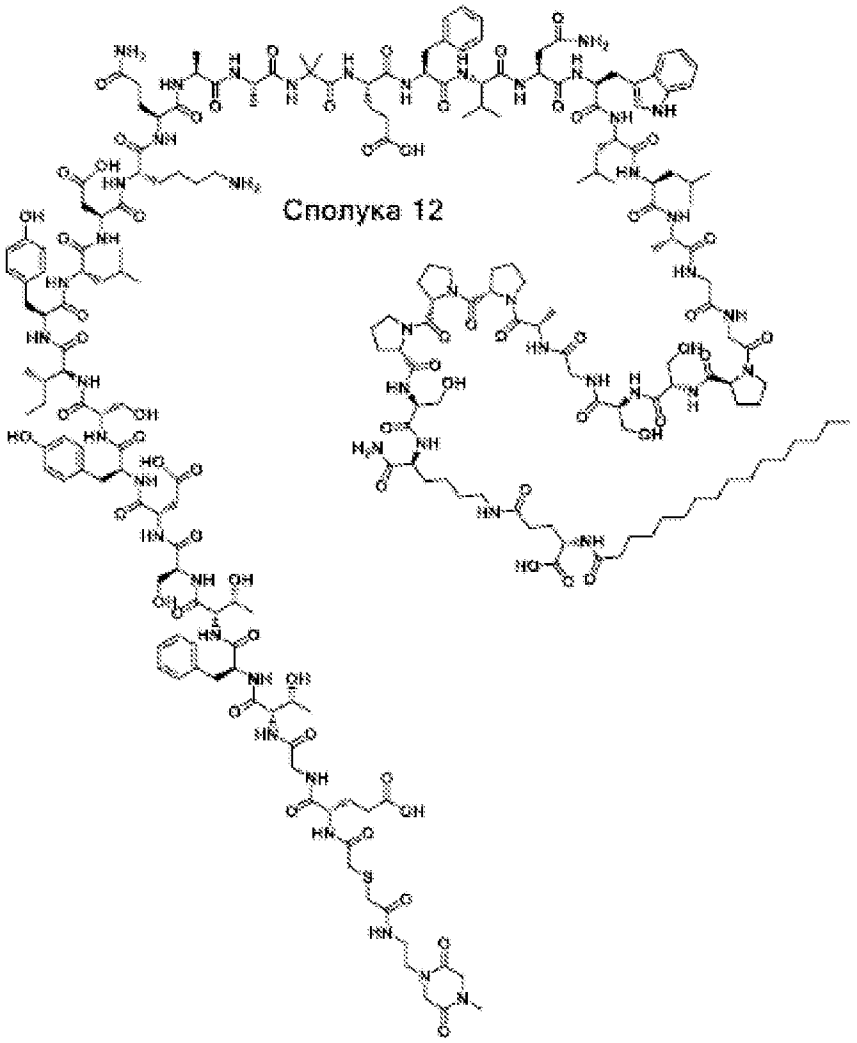
Фіг. 1 (продовження)



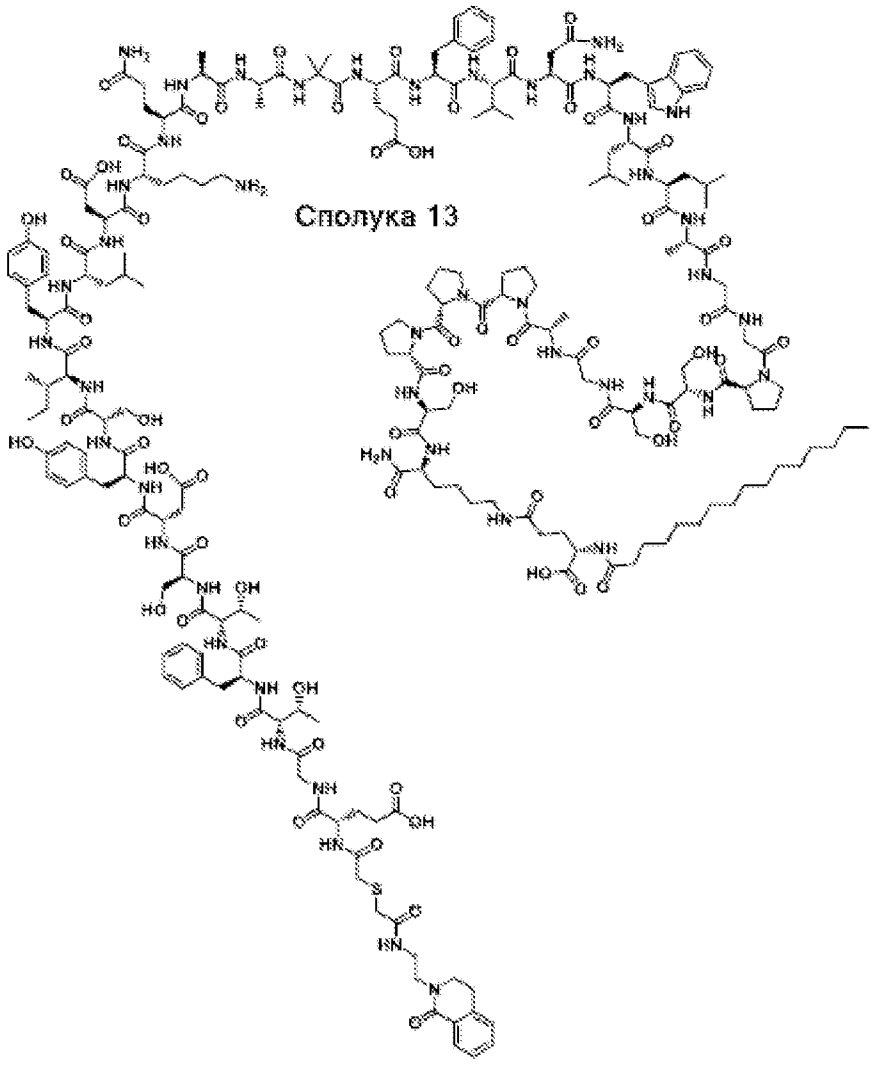
Фіг. 1 (продовження)



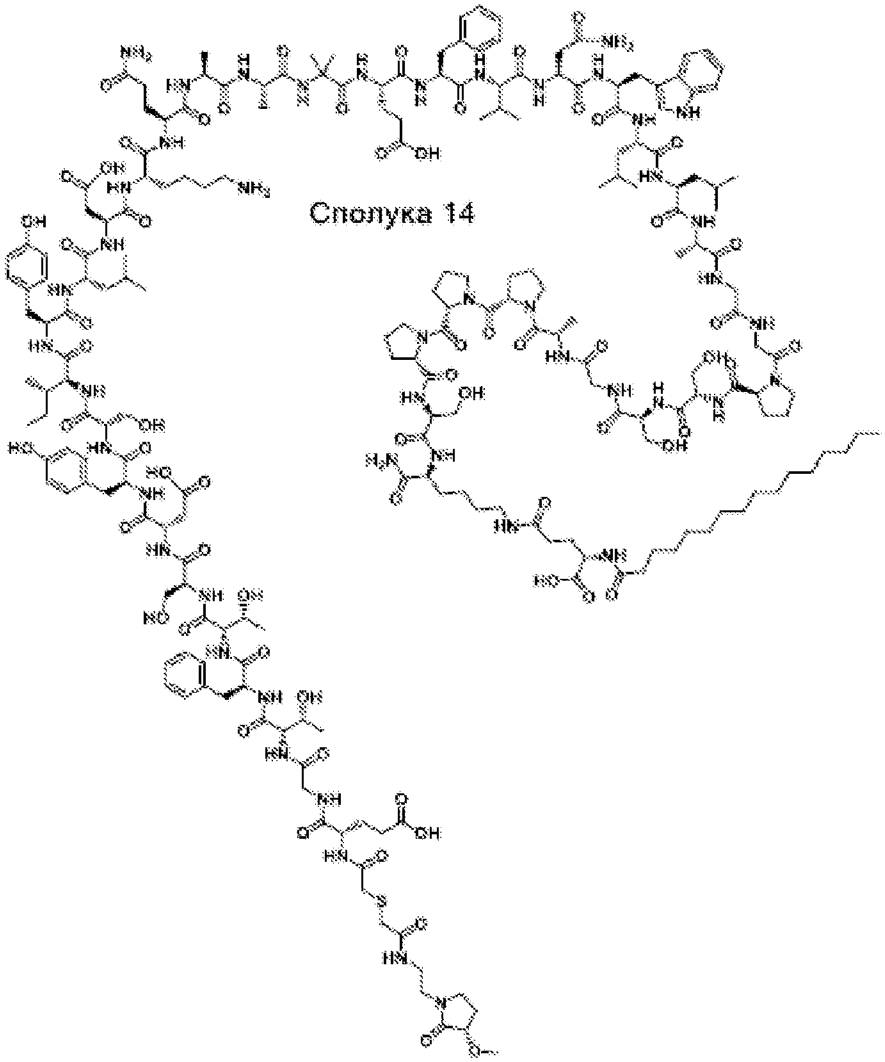
Фіг. 1 (продовження)



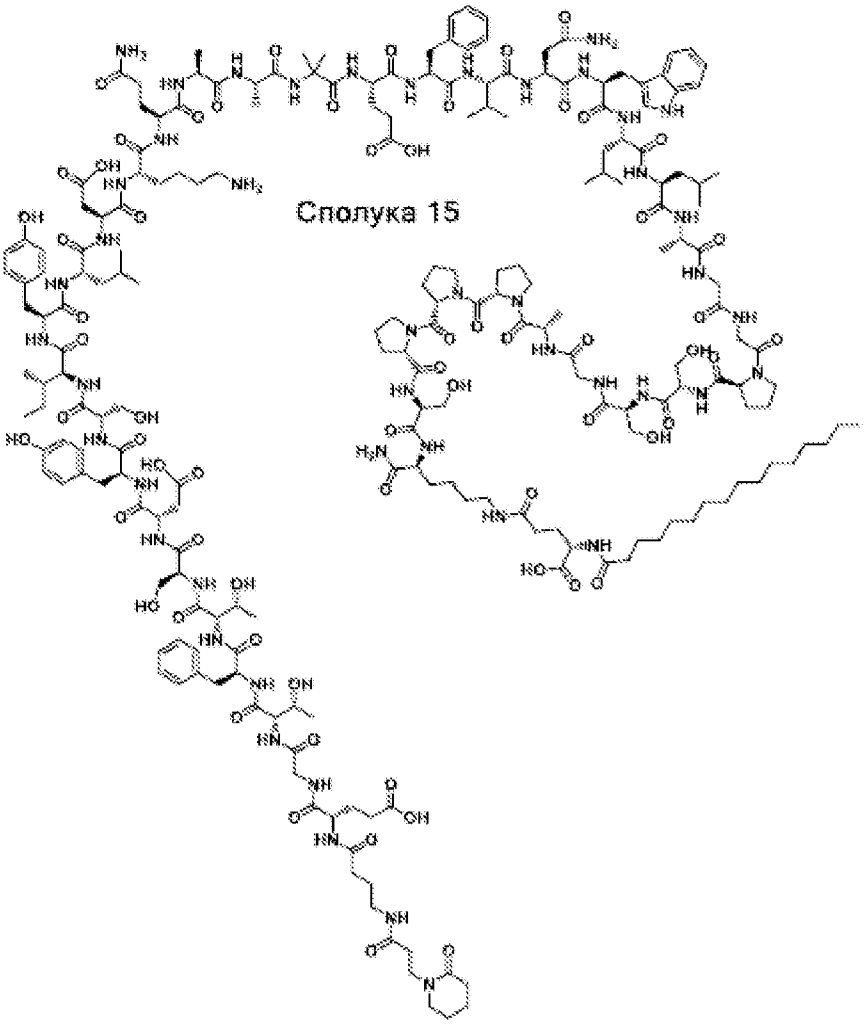
Фіг. 1 (продовження)



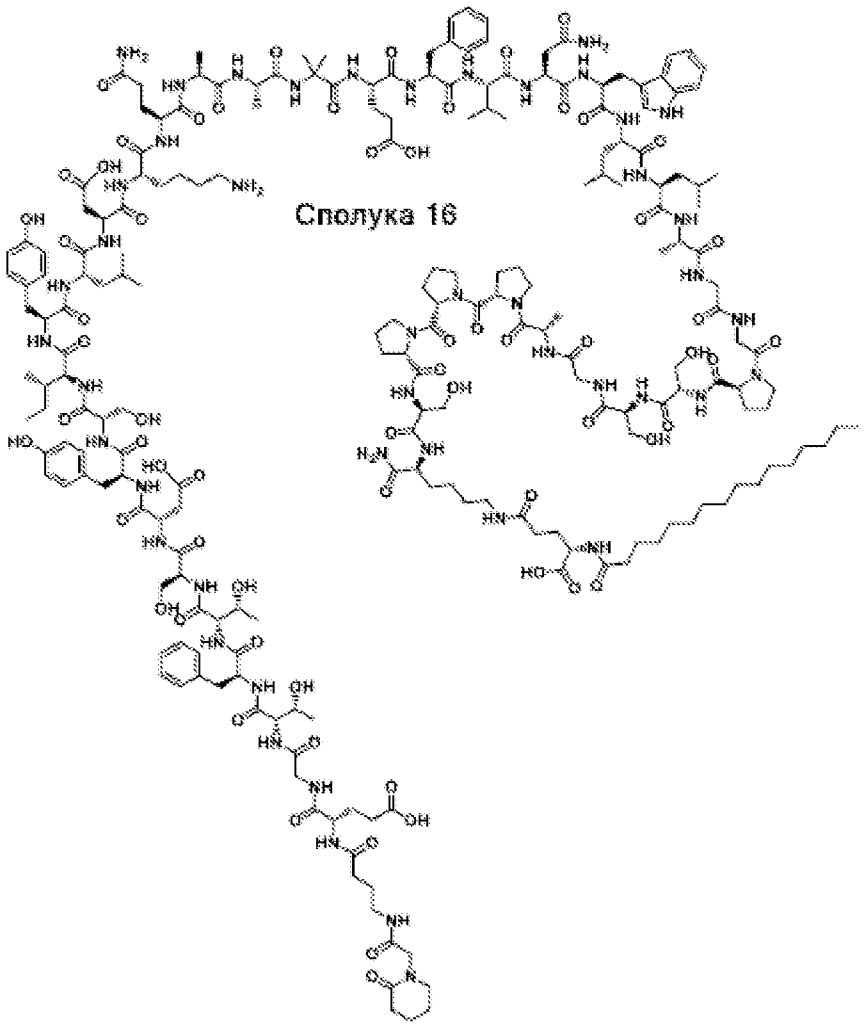
Фіг. 1 (продовження)



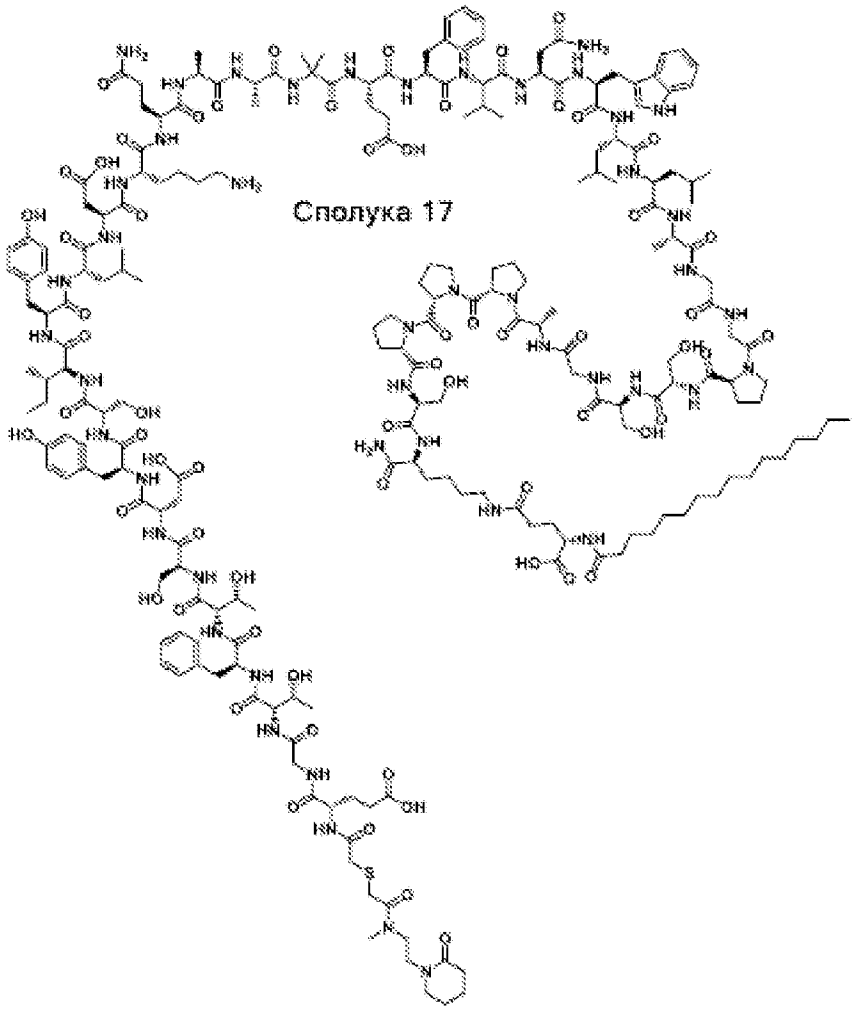
Фіг. 1 (продовження)



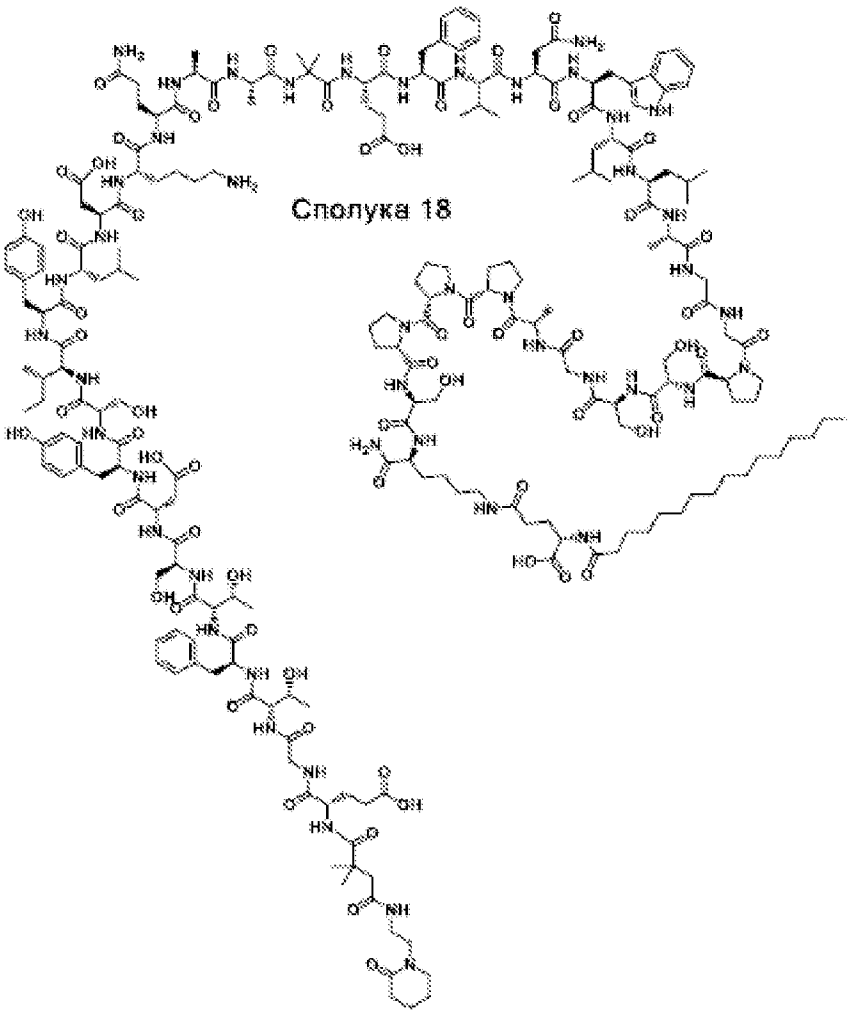
Фіг. 1 (продовження)



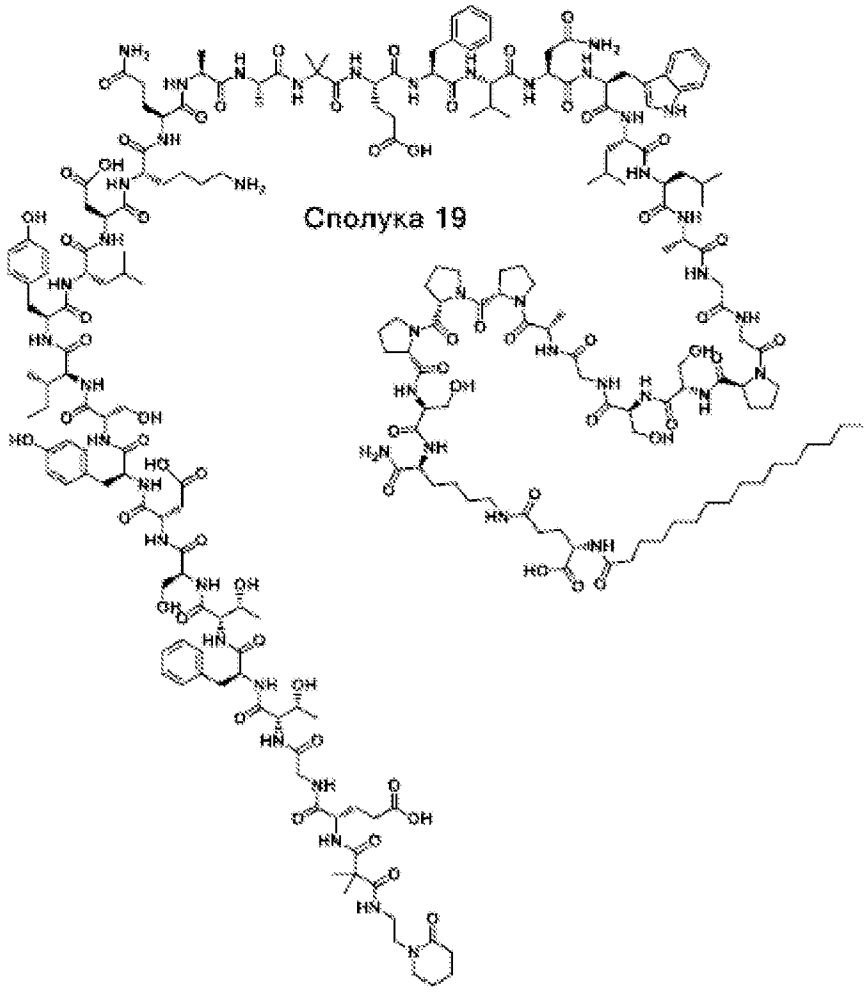
Фіг. 1 (продовження)



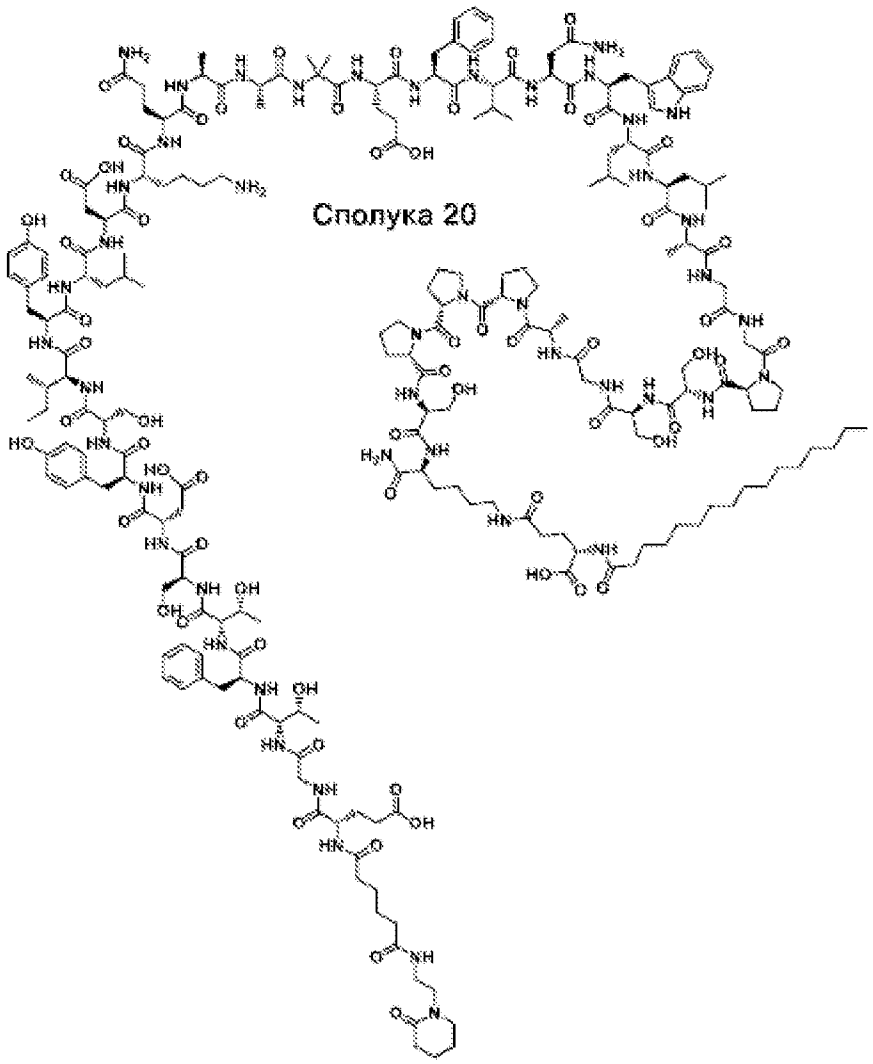
Фіг. 1 (продовження)



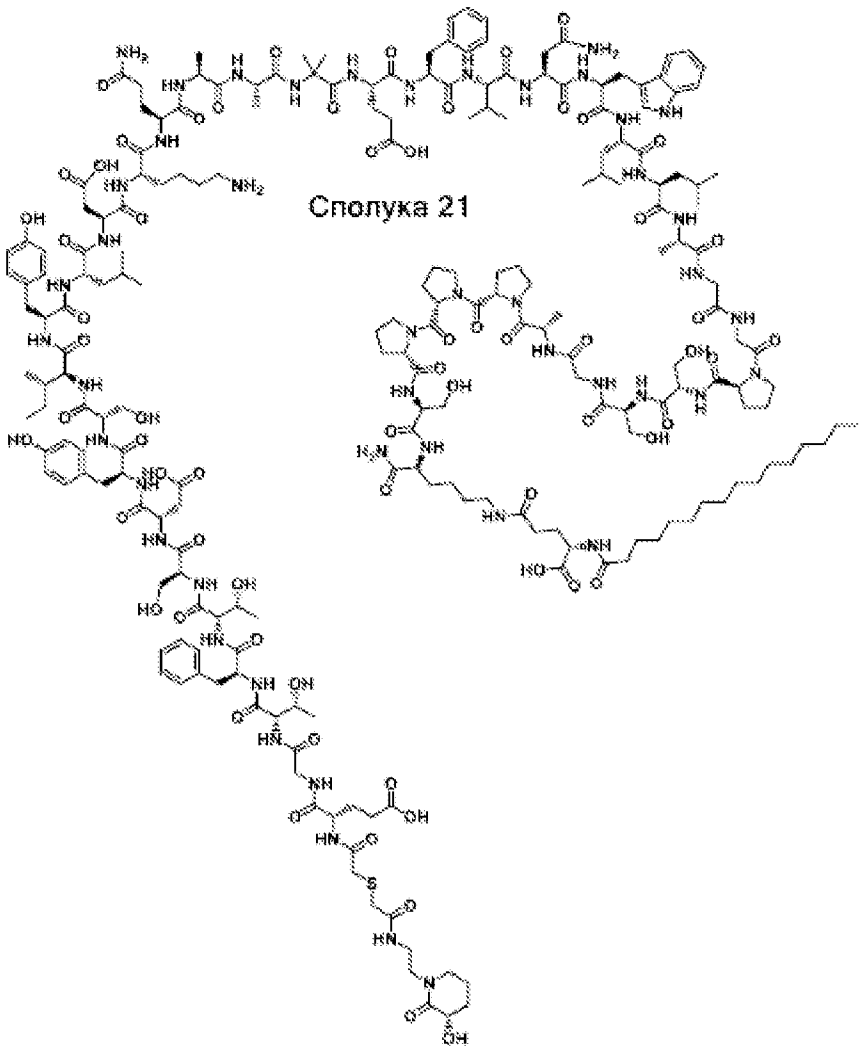
Фіг. 1 (продовження)



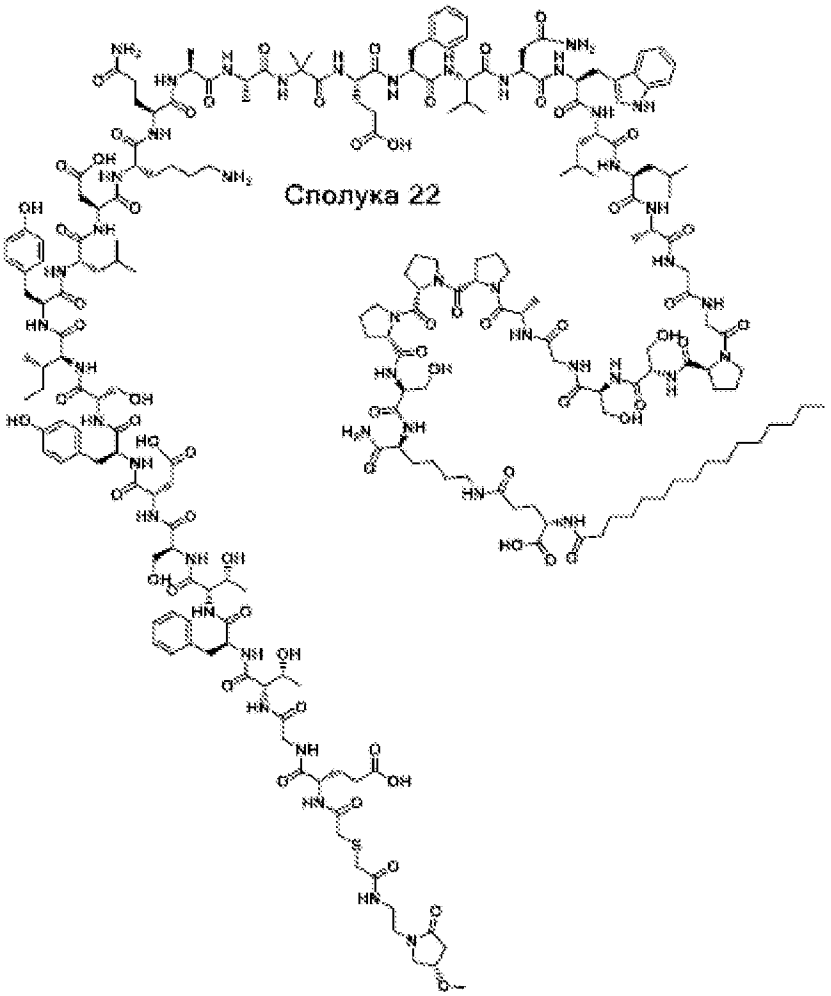
Фіг. 1 (продовження)



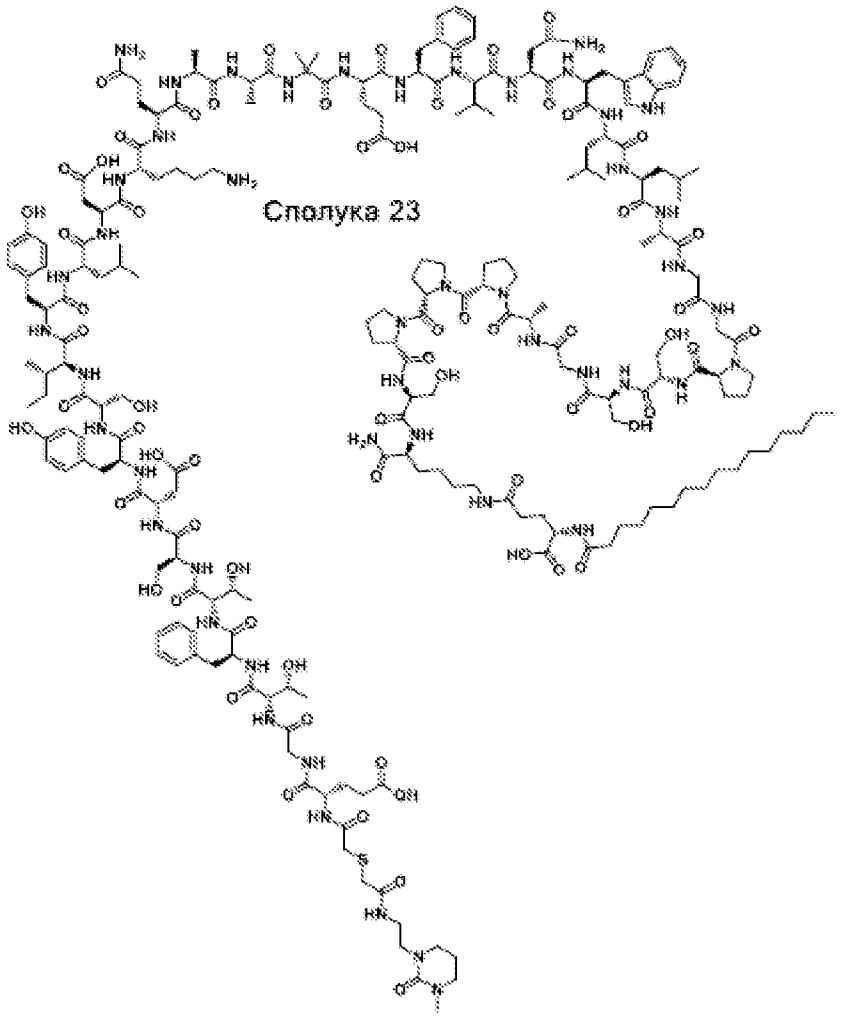
Фіг. 1 (продовження)



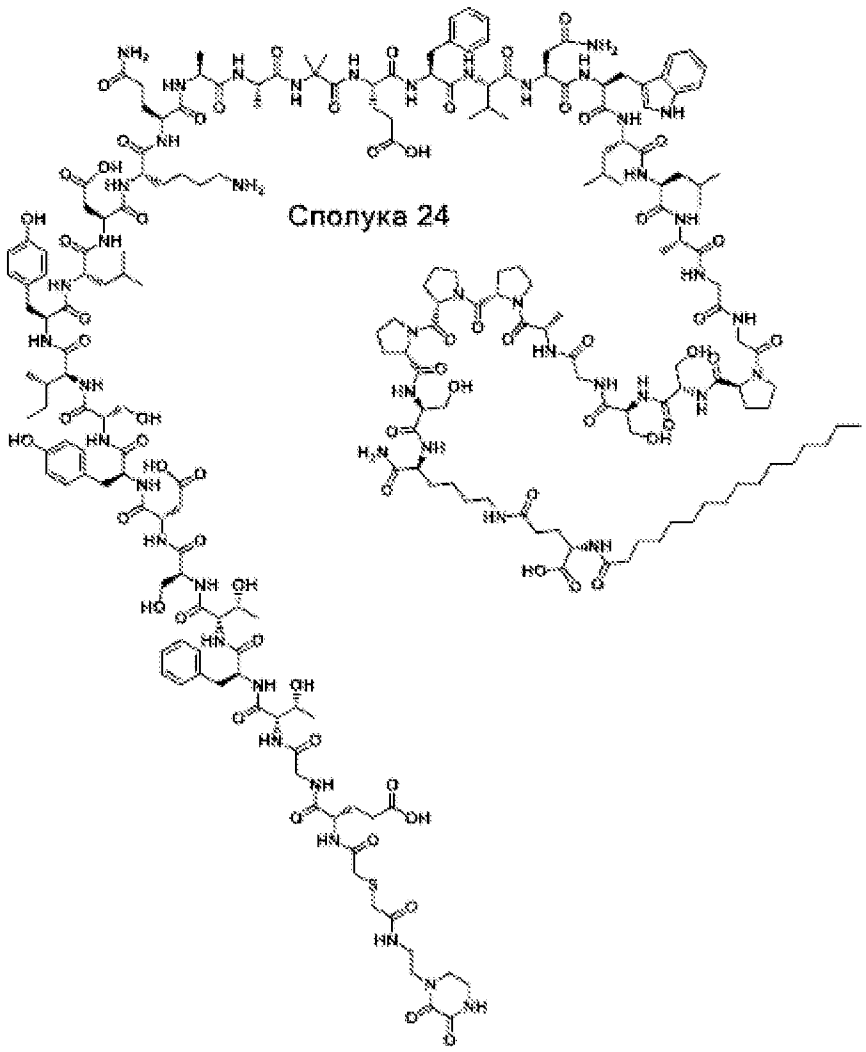
Фіг. 1 (продовження)



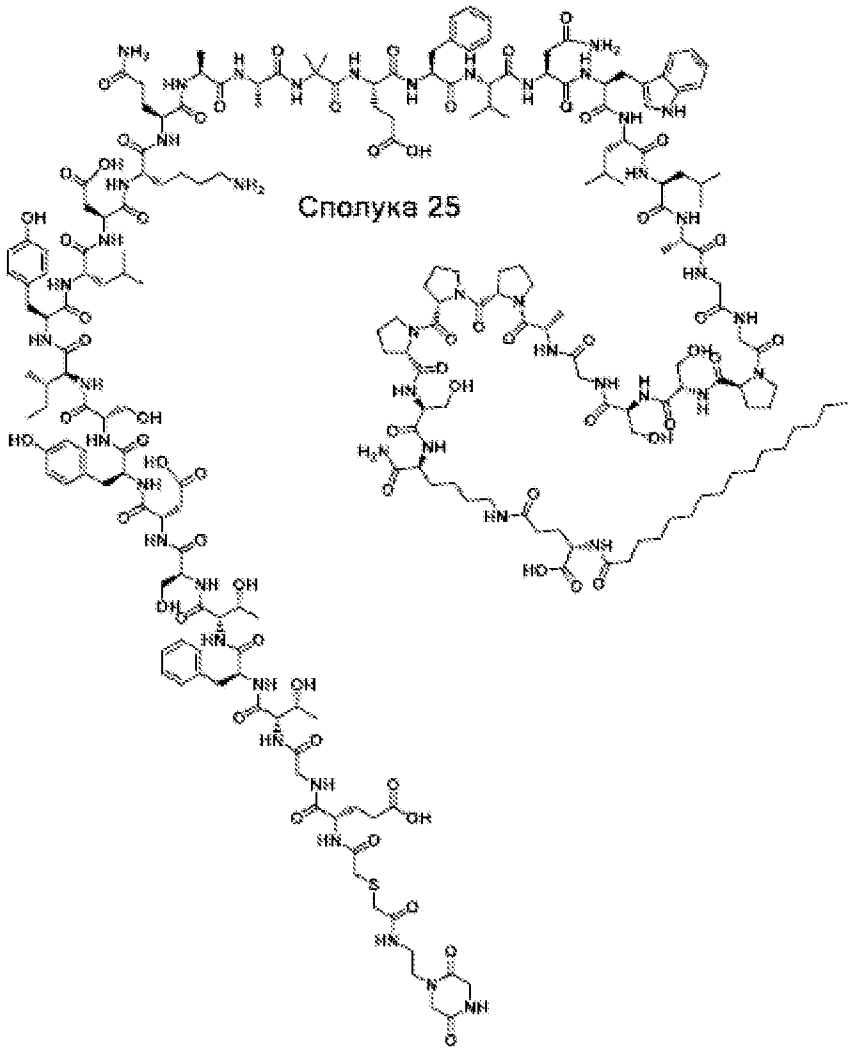
Фіг. 1 (продовження)



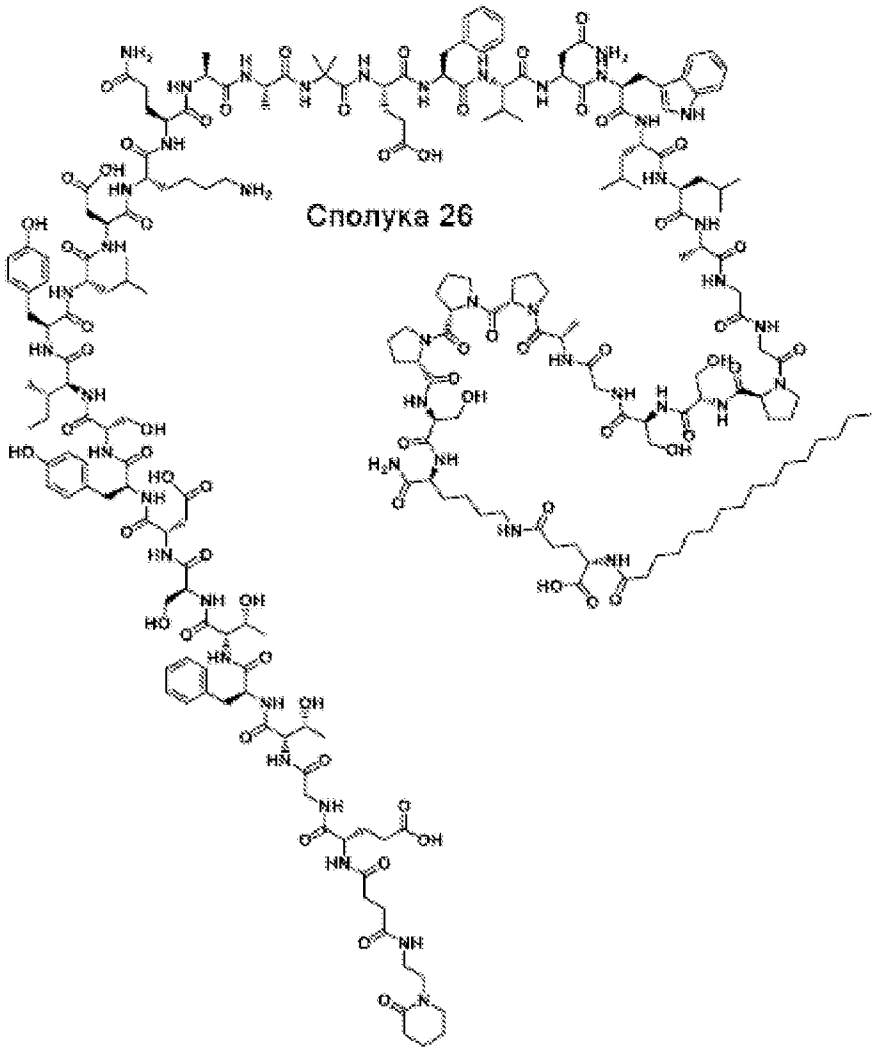
Фіг. 1 (продовження)



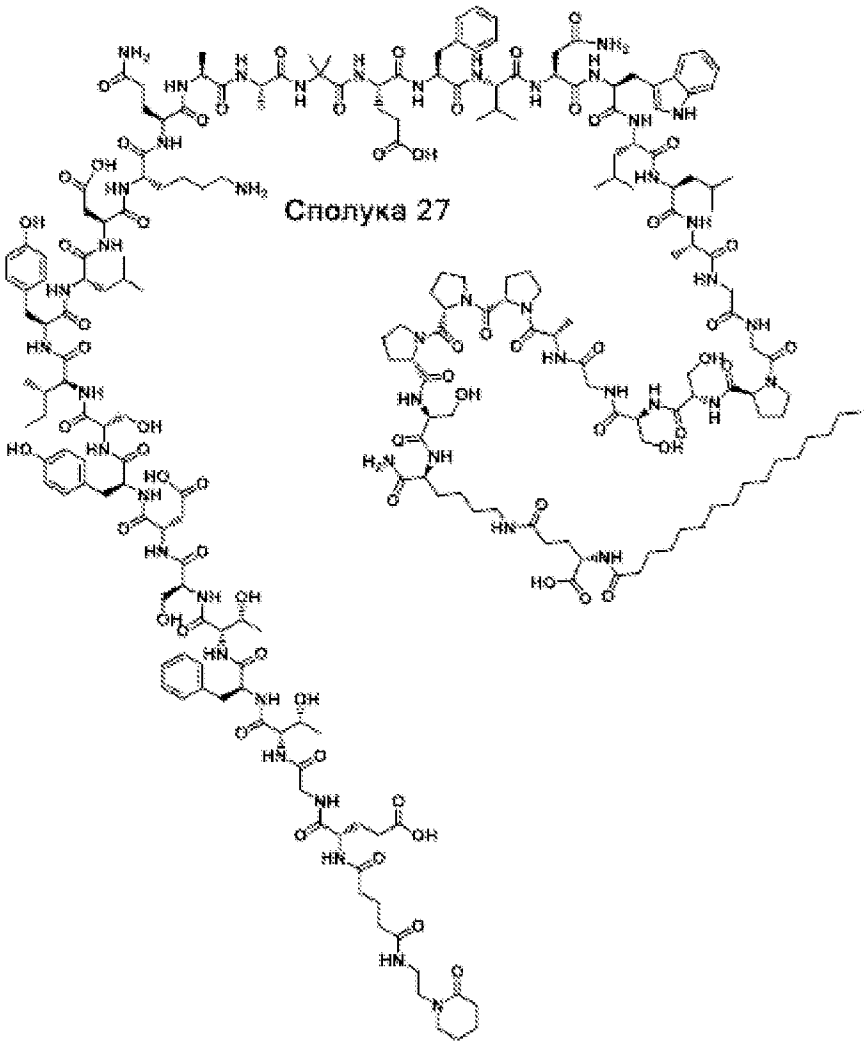
Фіг. 1 (продовження)



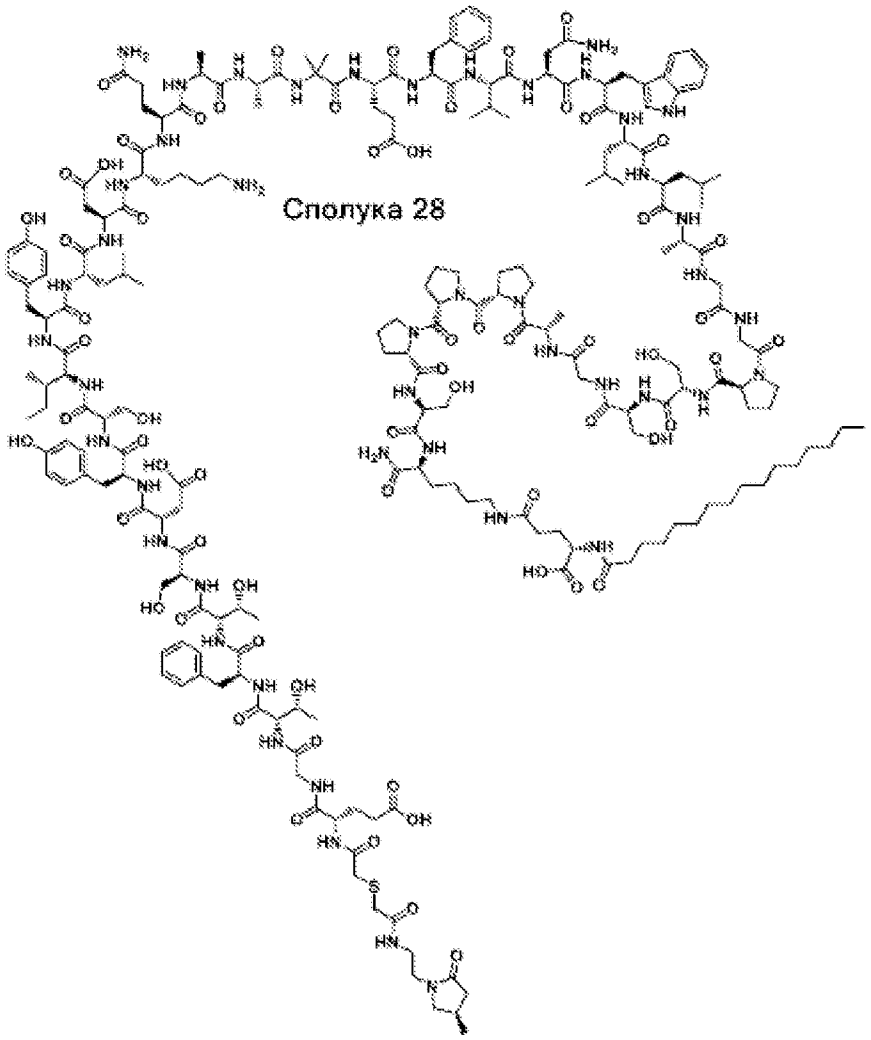
Фіг. 1 (продовження)



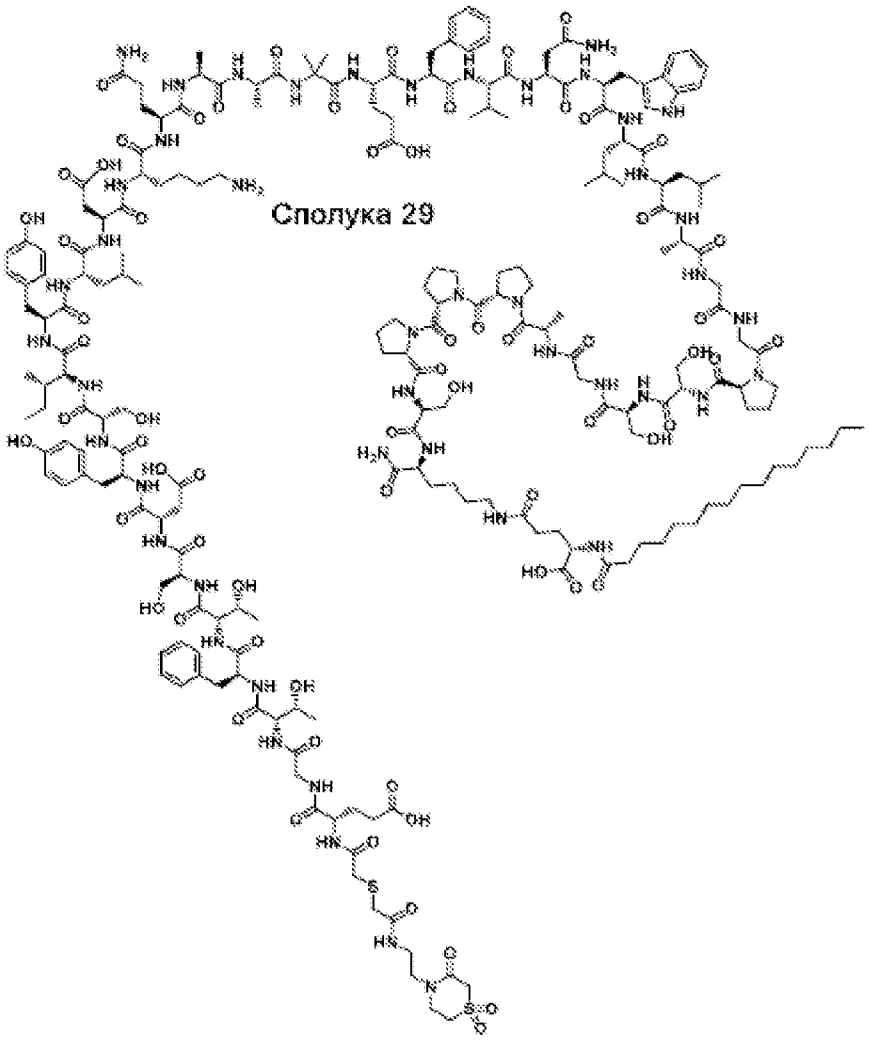
Фіг. 1 (продовження)



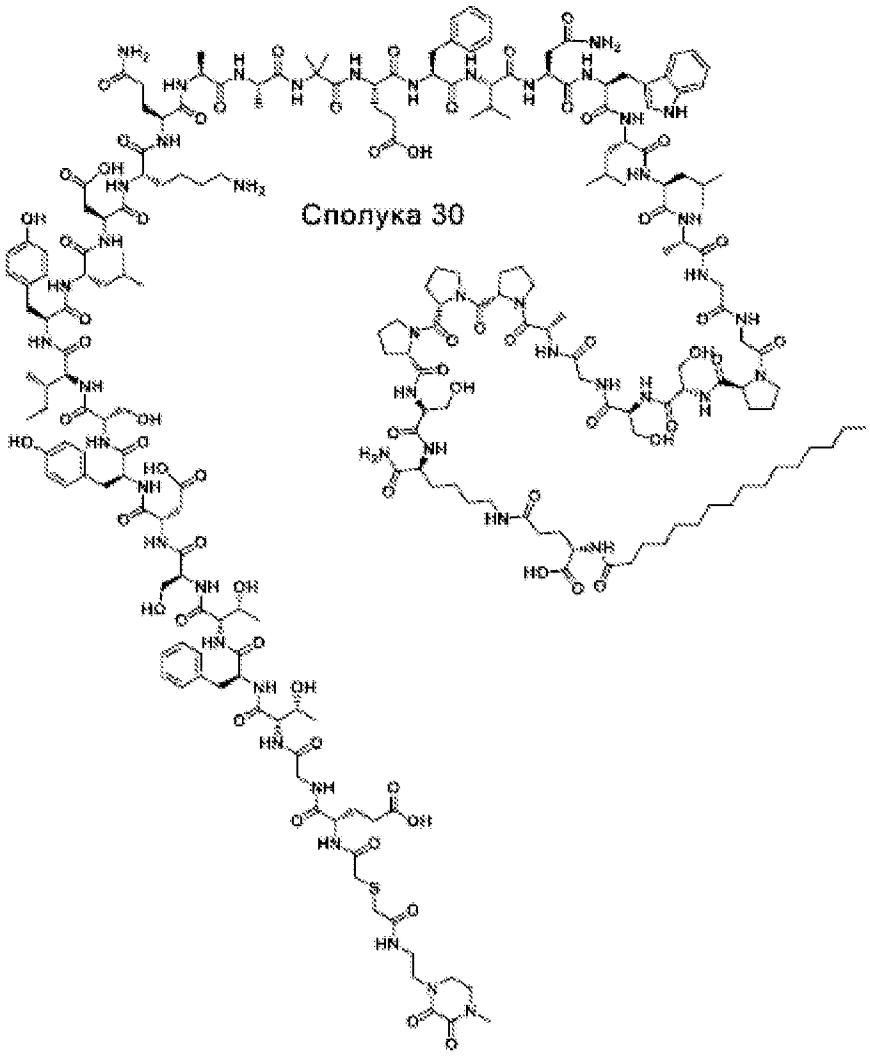
Фіг. 1 (продовження)



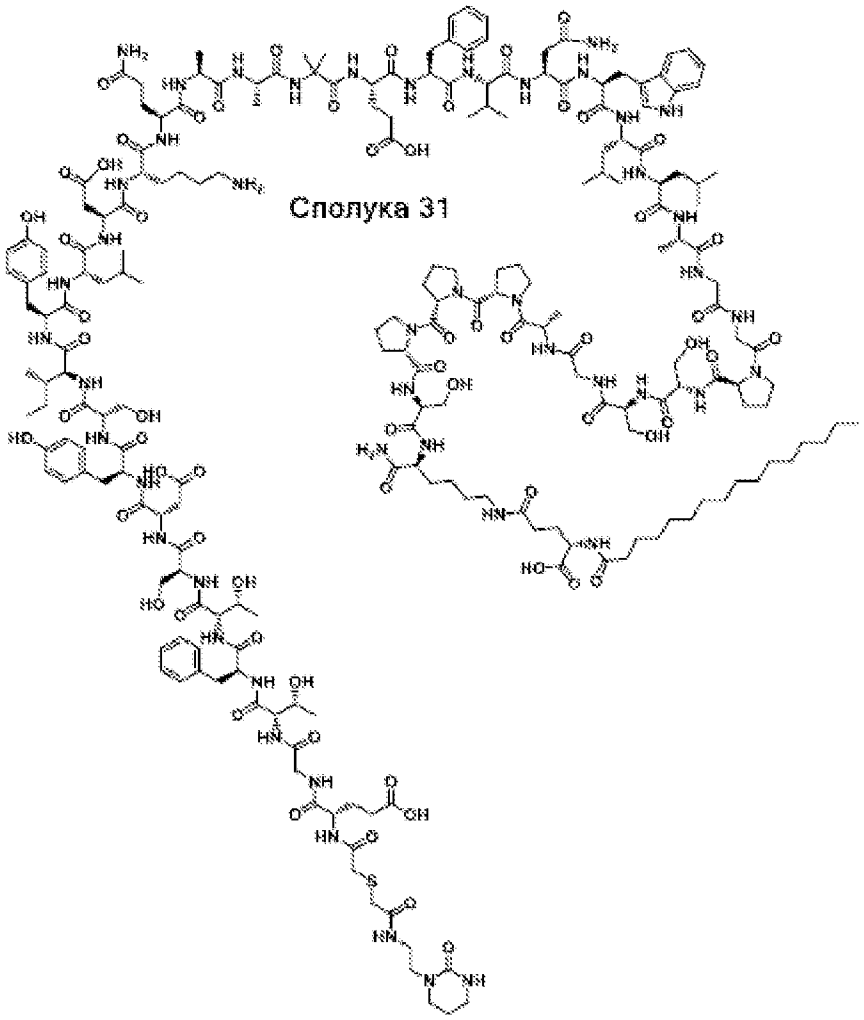
Фіг. 1 (продовження)



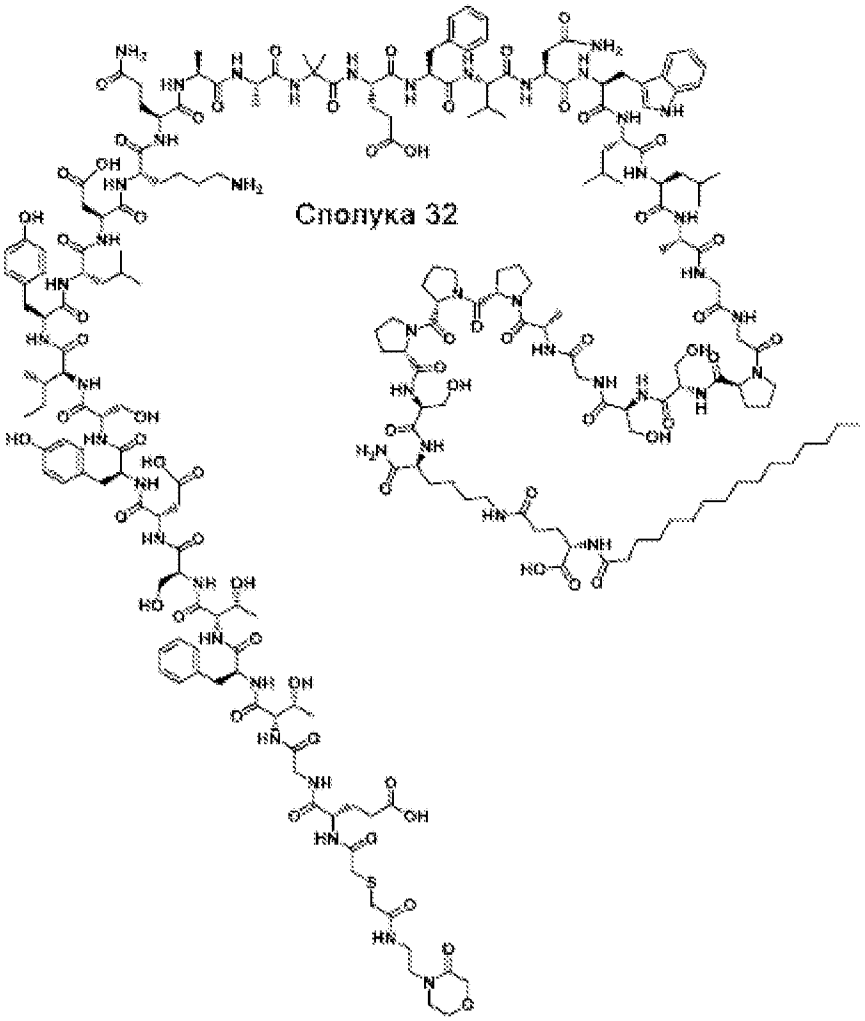
Фіг. 1 (продовження)



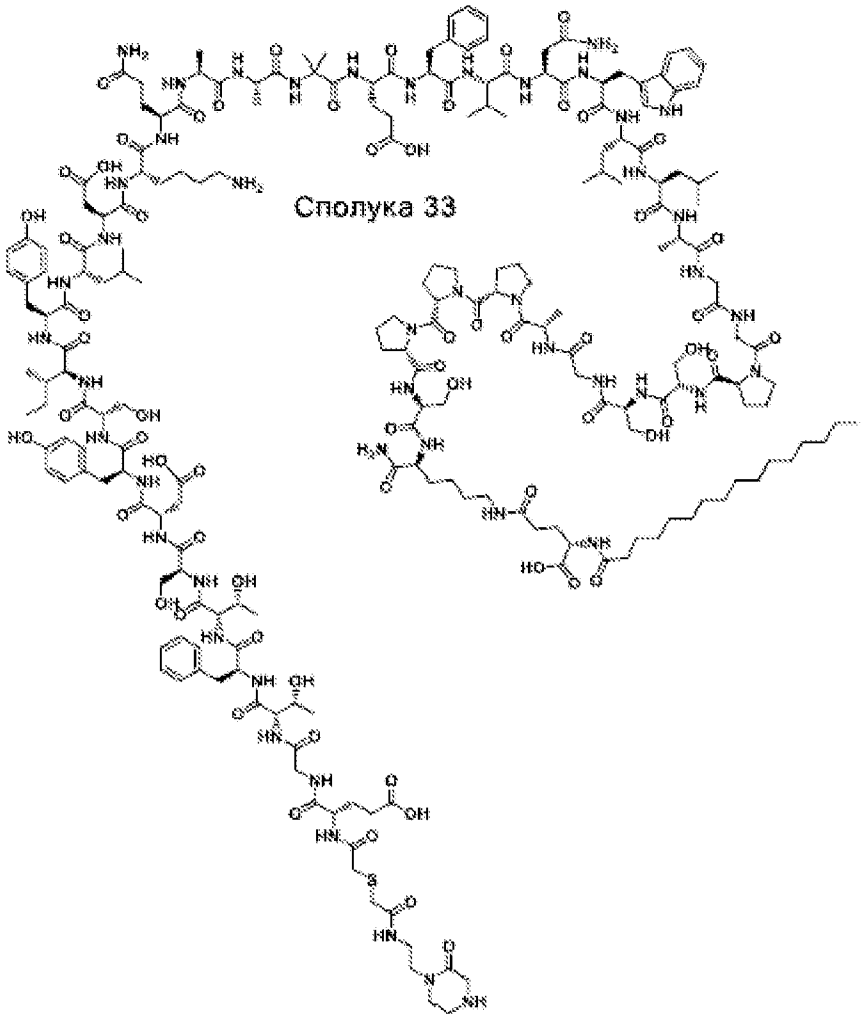
Фіг. 1 (продовження)



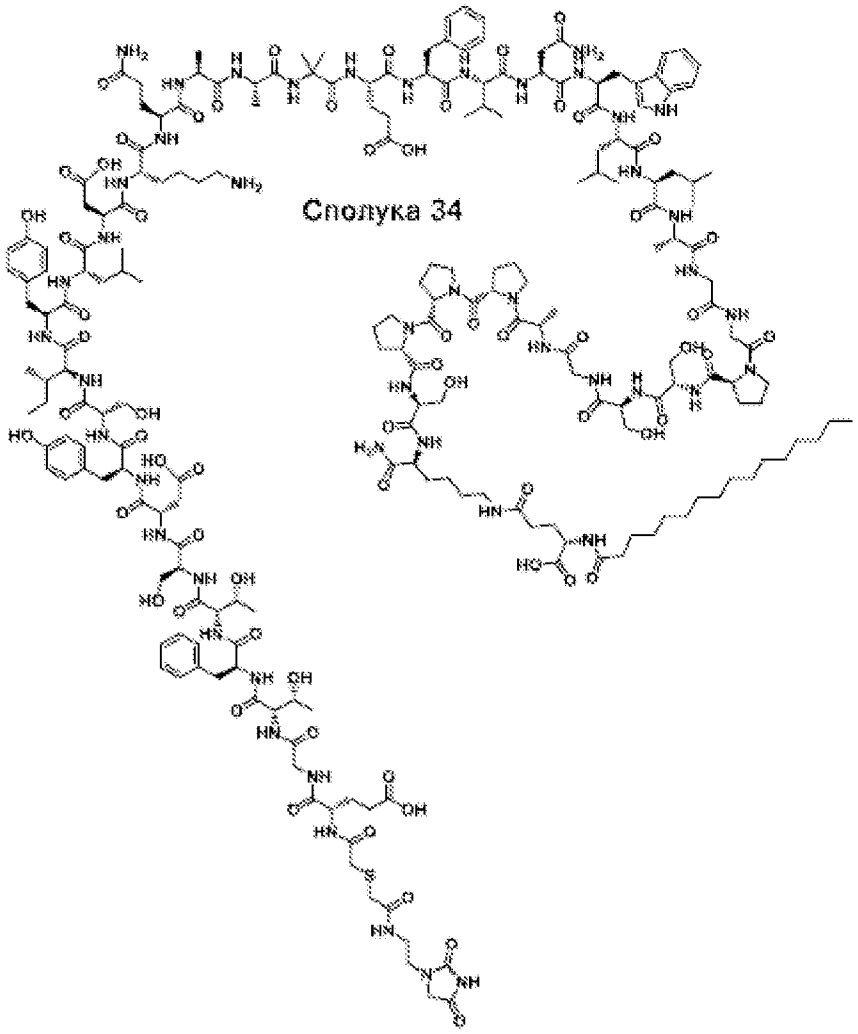
Фіг. 1 (продовження)



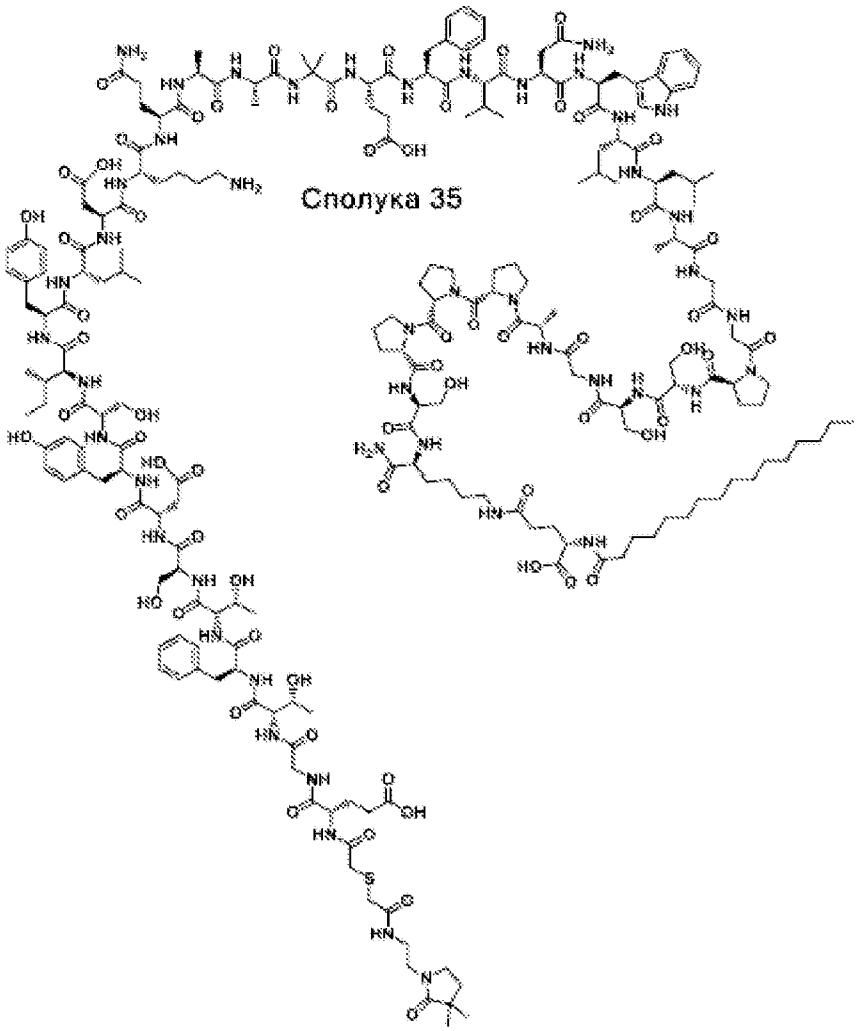
Фіг. 1 (продовження)



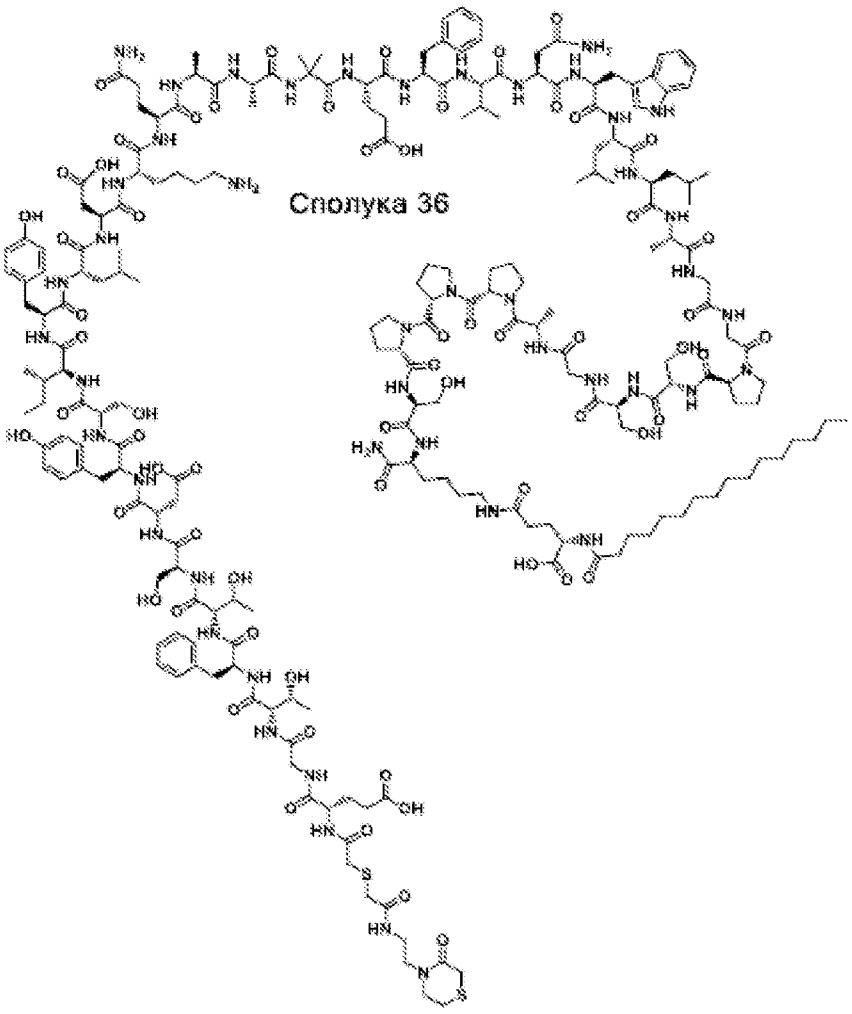
Фіг. 1 (продовження)



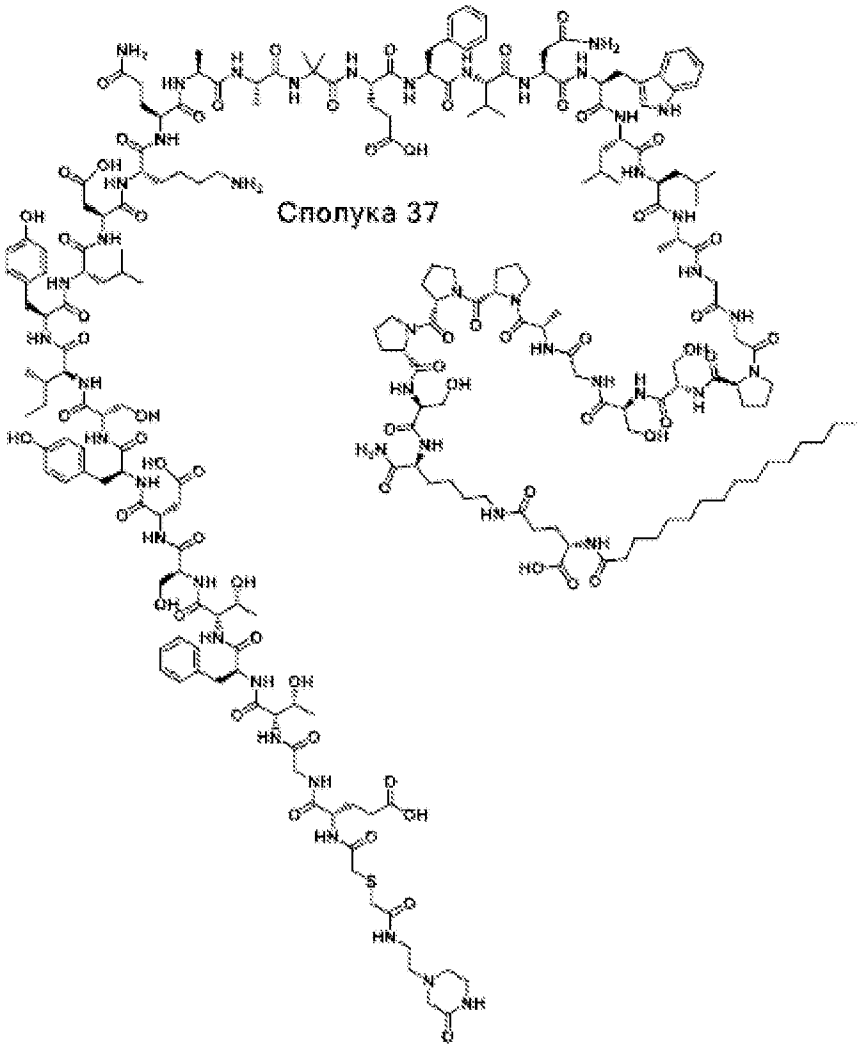
Фіг. 1 (продовження)



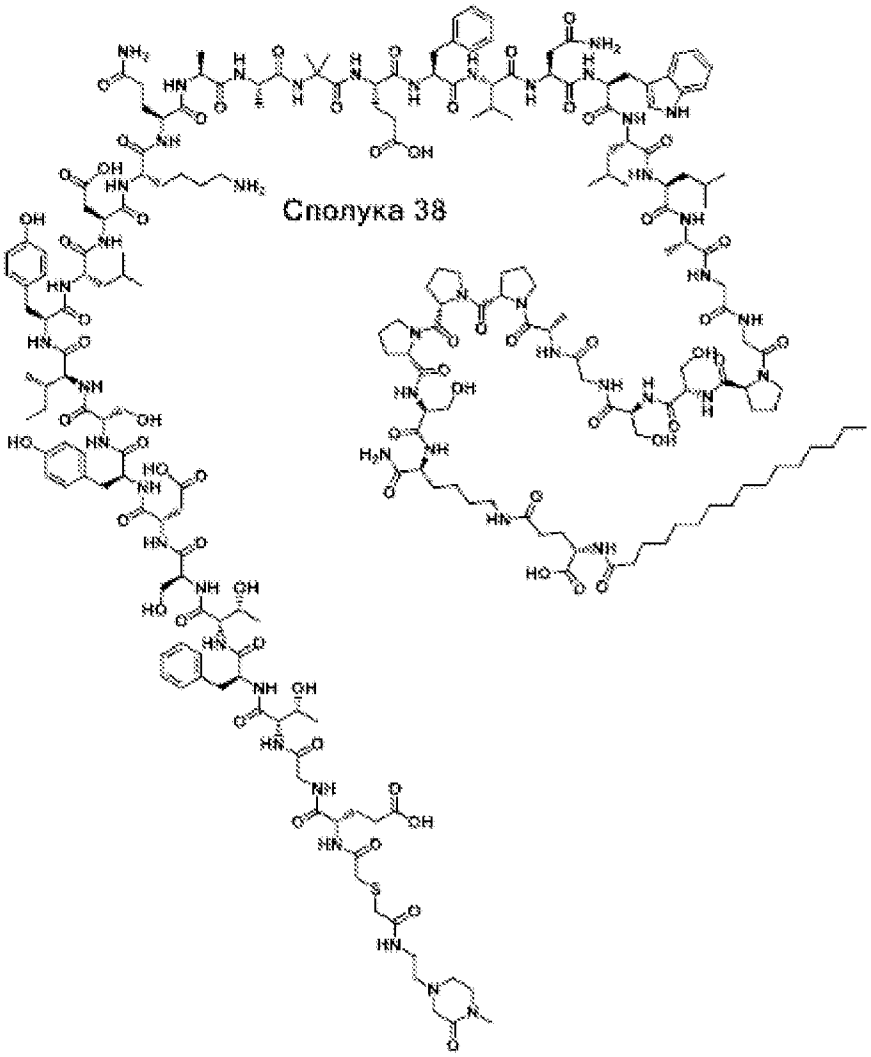
Фіг. 1 (продовження)



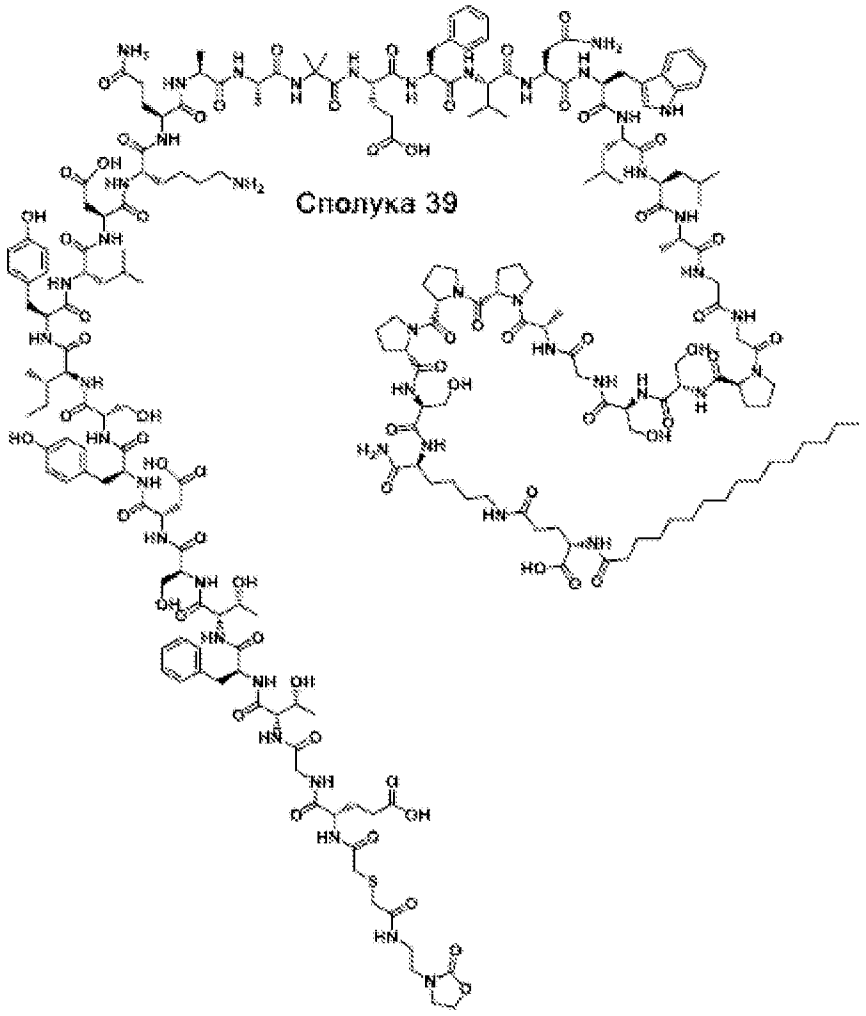
Фіг. 1 (продовження)



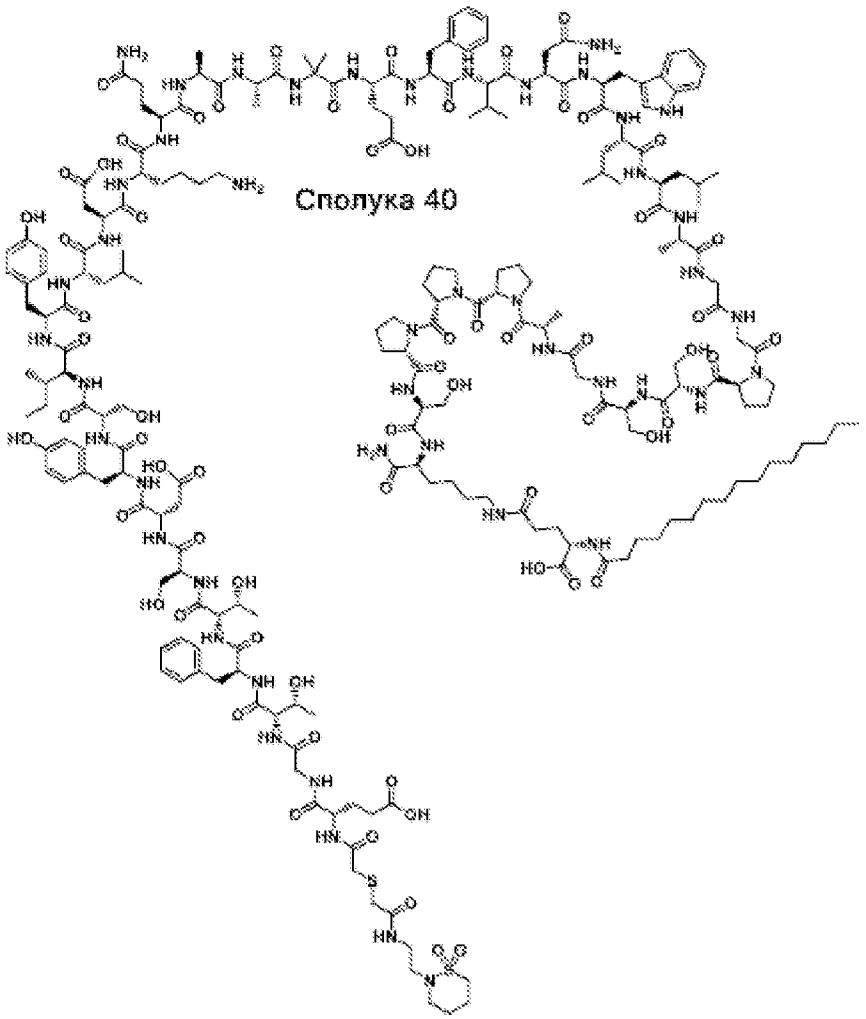
Фіг. 1 (продовження)



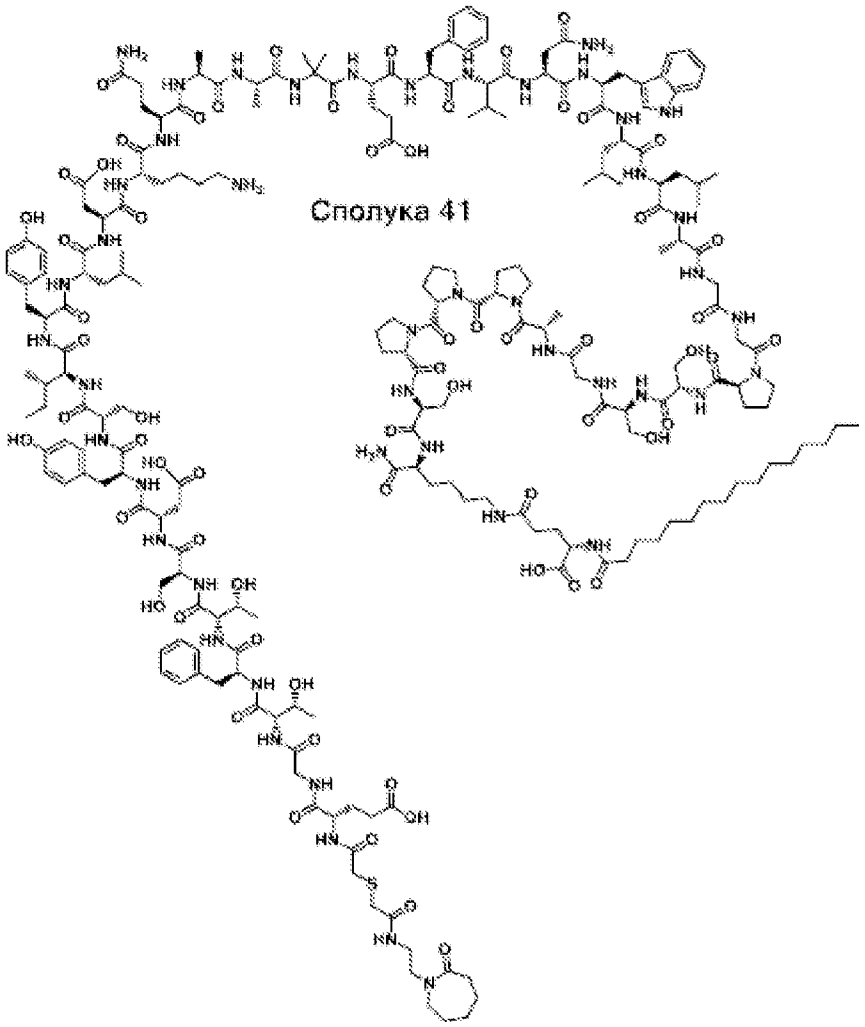
Фіг. 1 (продовження)



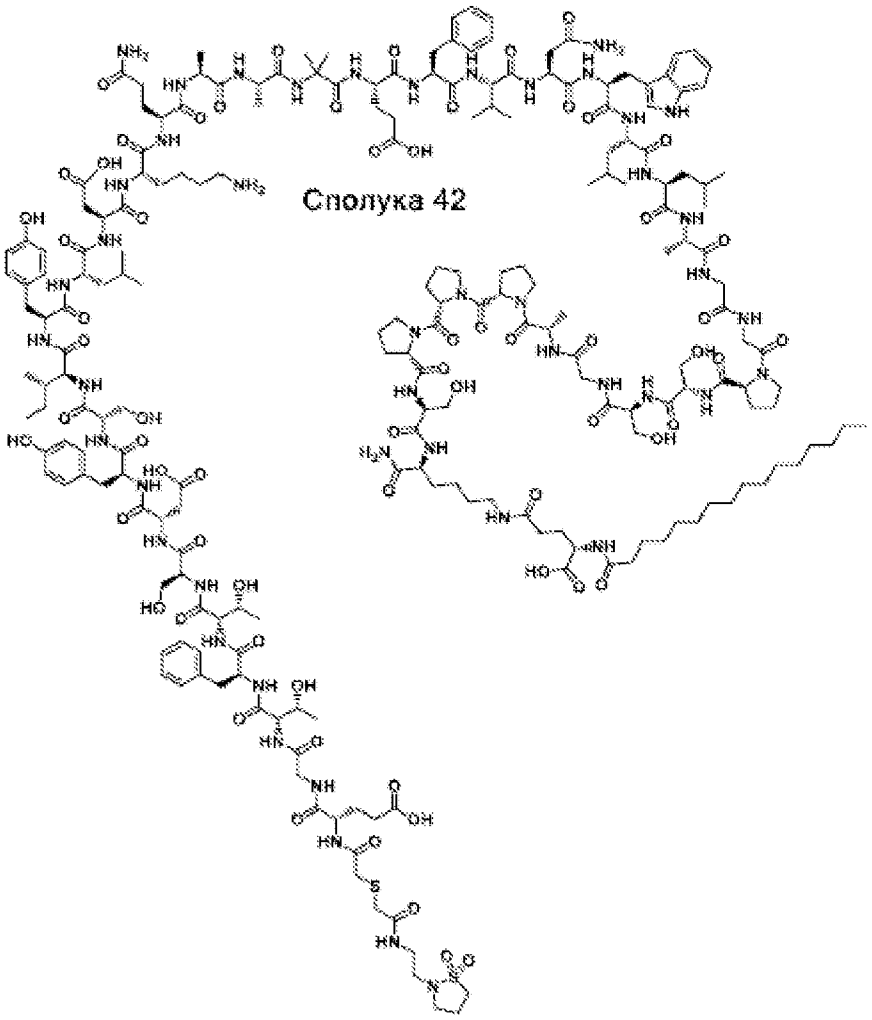
Фіг. 1 (продовження)



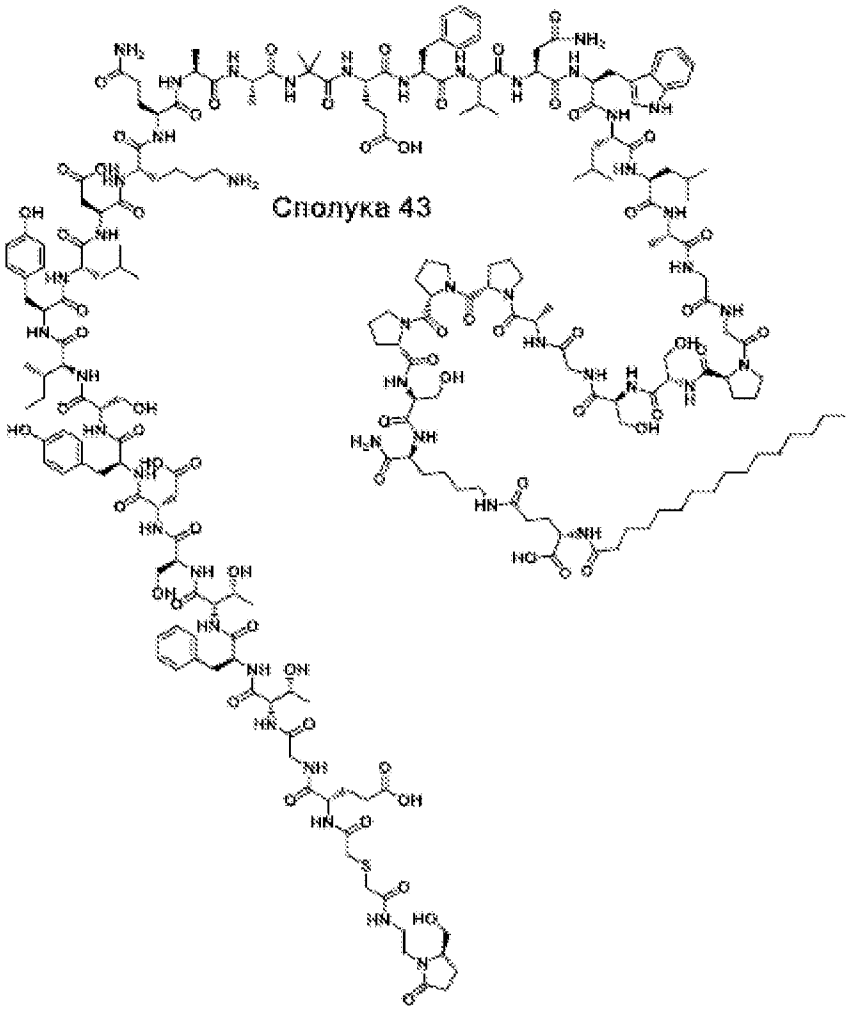
Фіг. 1 (продовження)



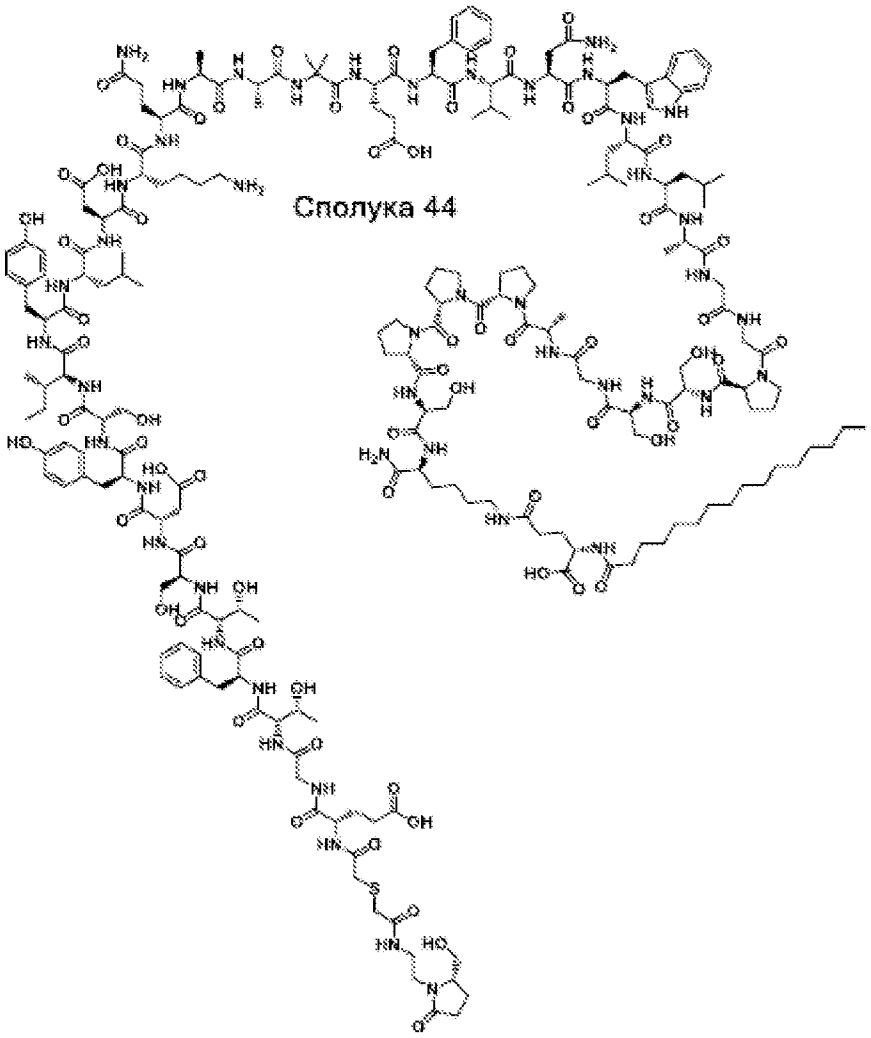
Фіг. 1 (продовження)



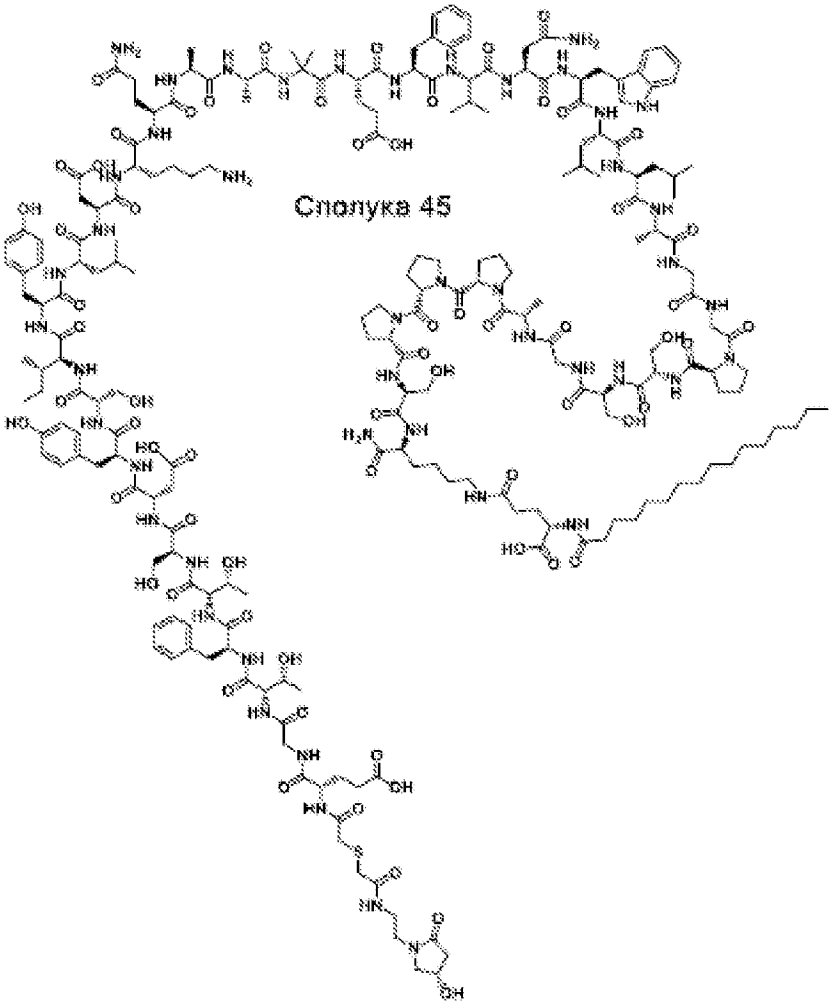
Фіг. 1 (продовження)



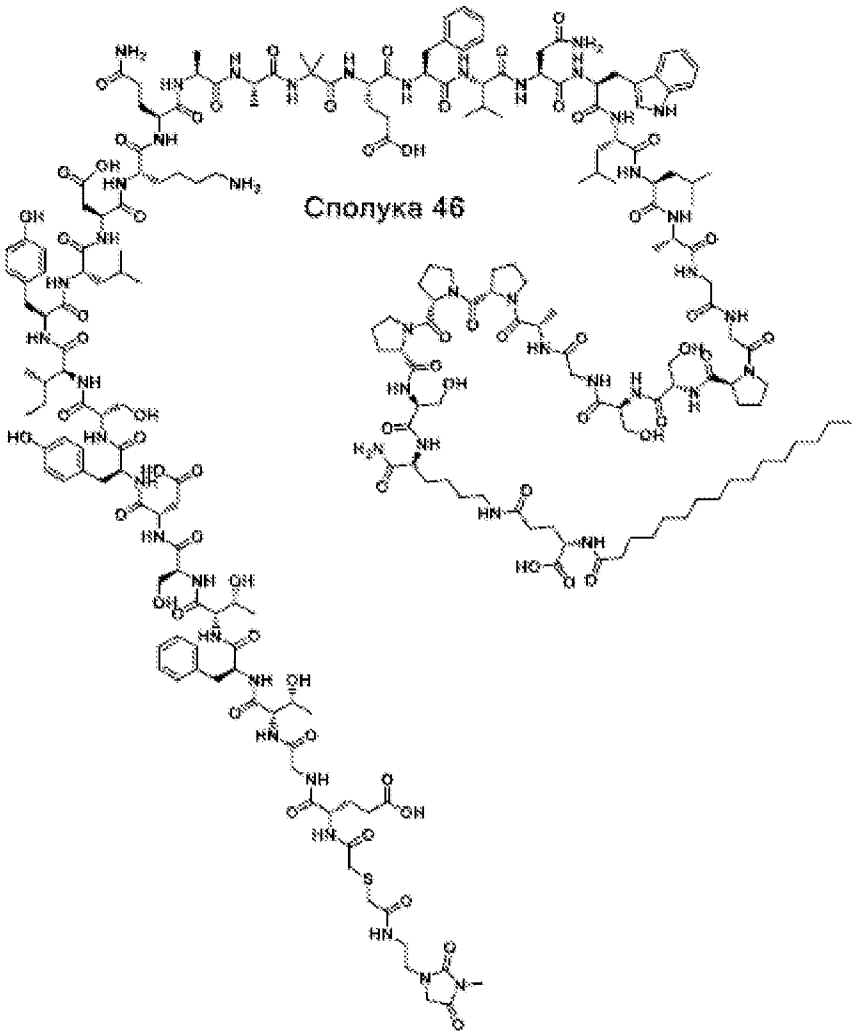
Фіг. 1 (продовження)



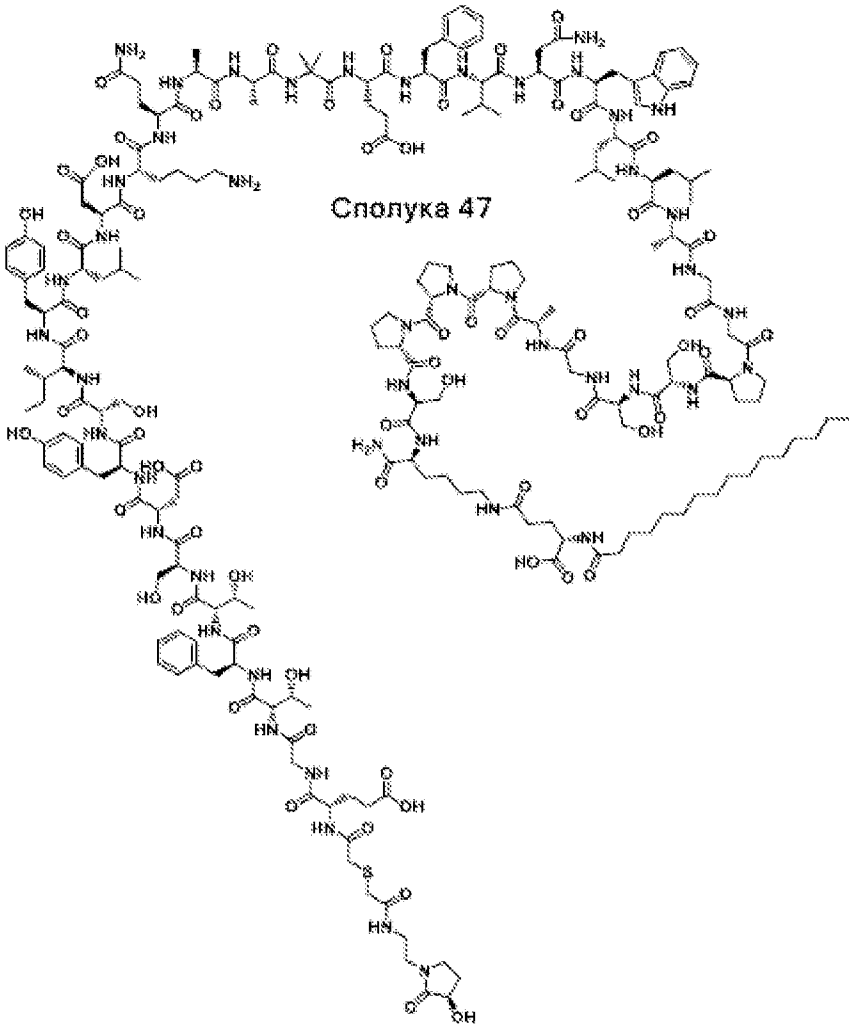
Фіг. 1 (продовження)



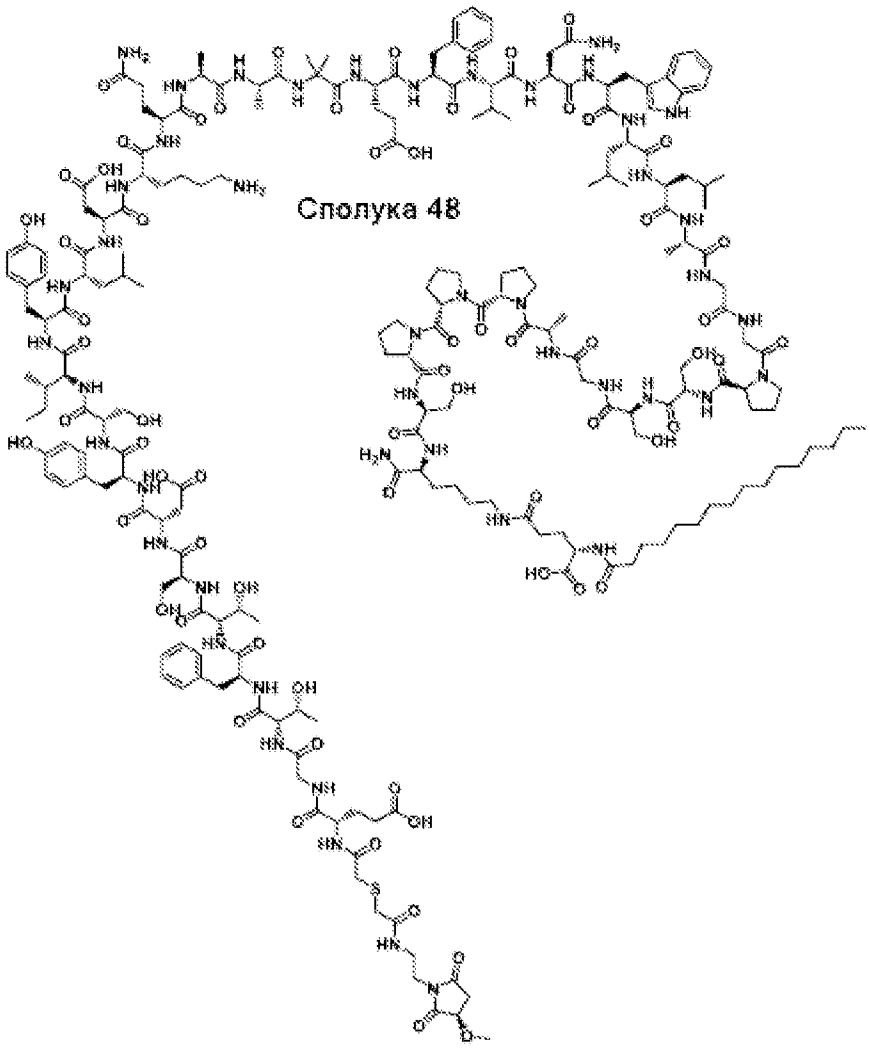
Фіг. 1 (продовження)



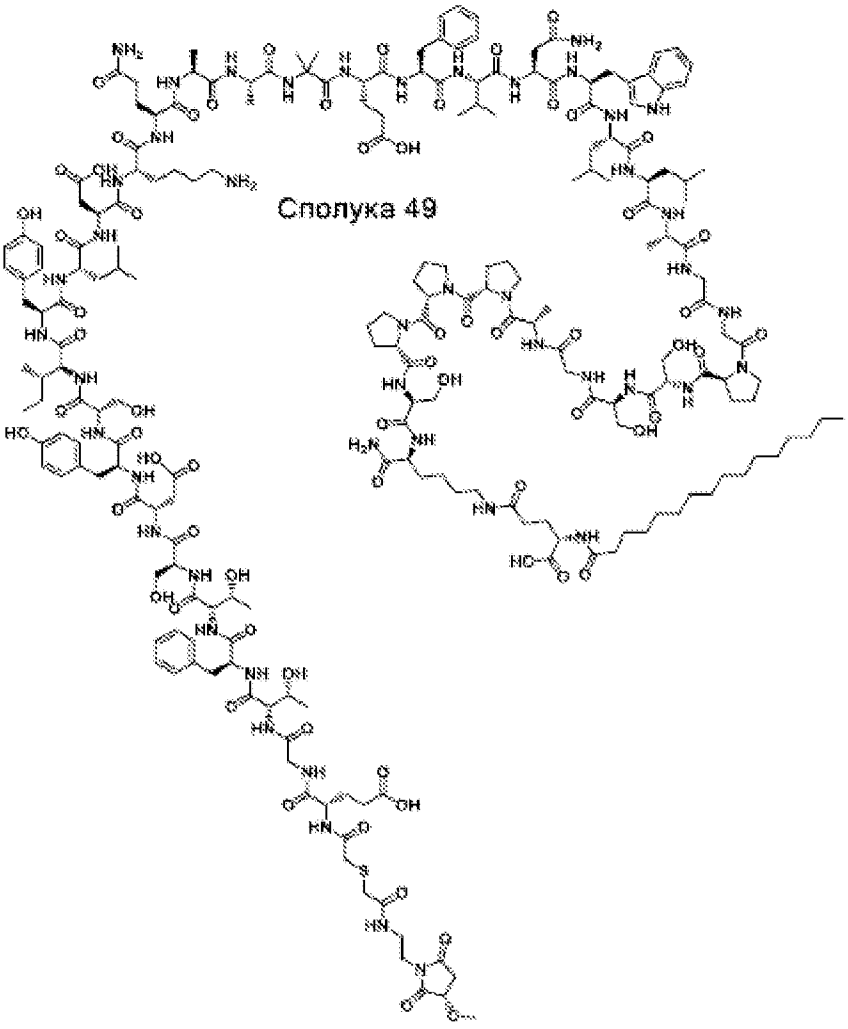
Фіг. 1 (продовження)



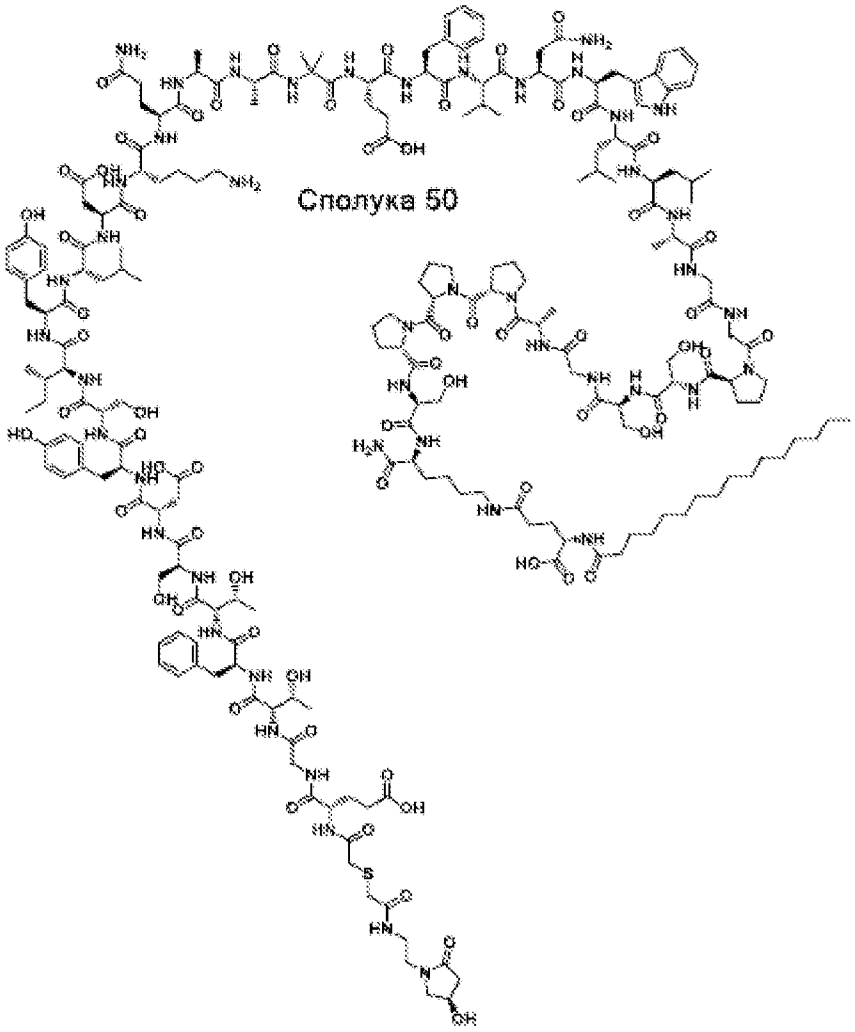
Фіг. 1 (продовження)



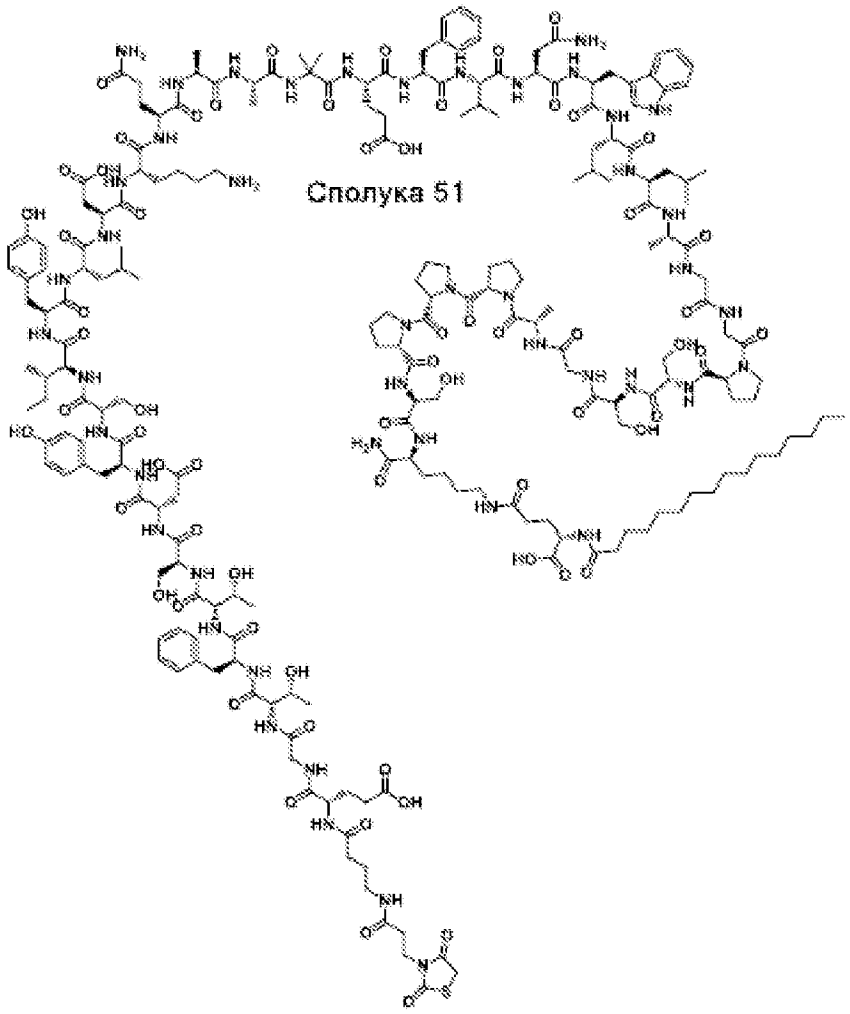
Фіг. 1 (продовження)



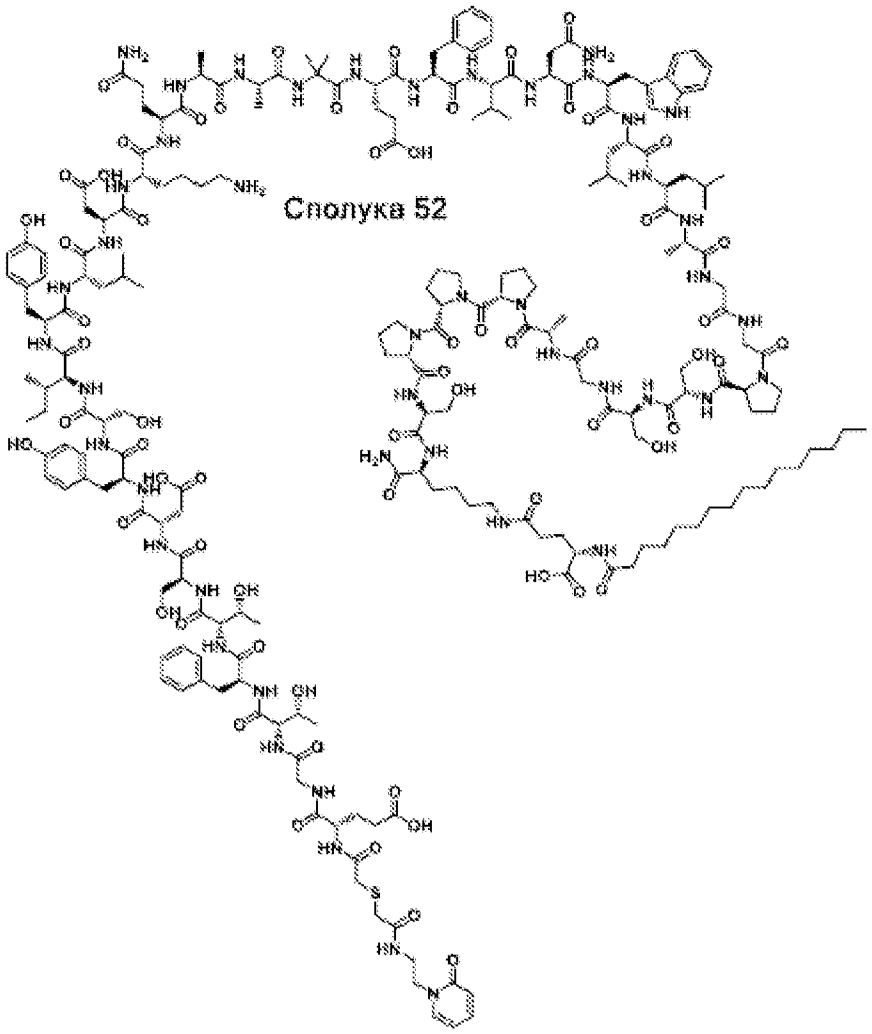
Фіг. 1 (продовження)



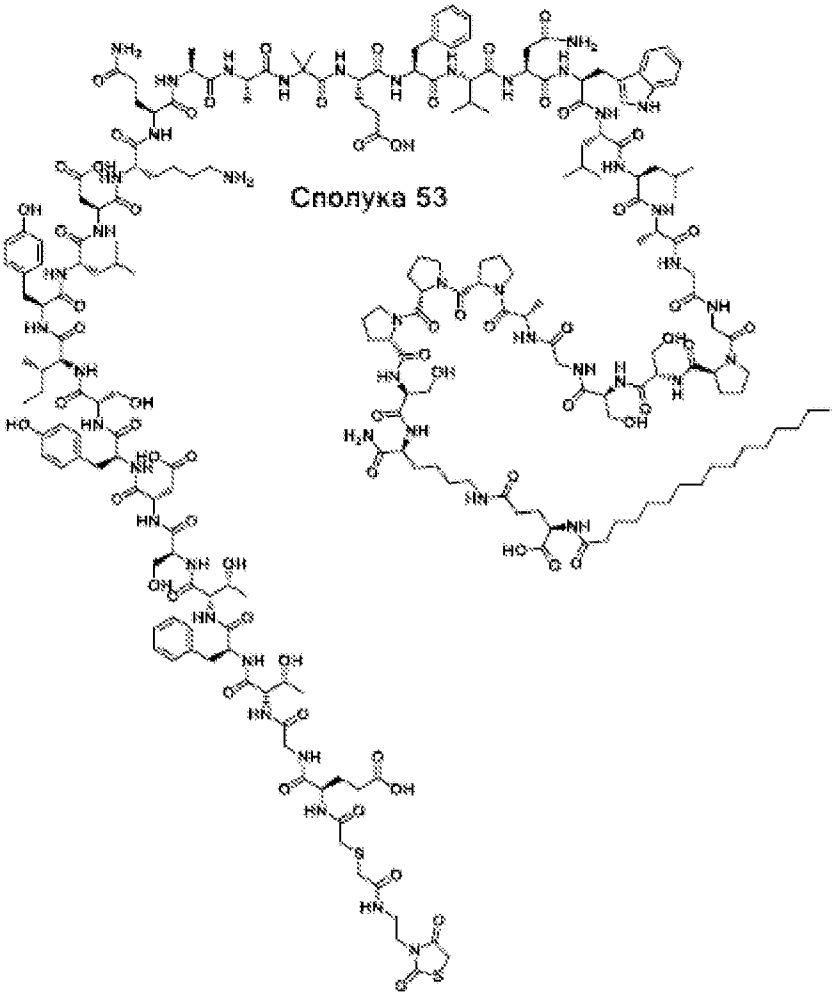
Фіг. 1 (продовження)



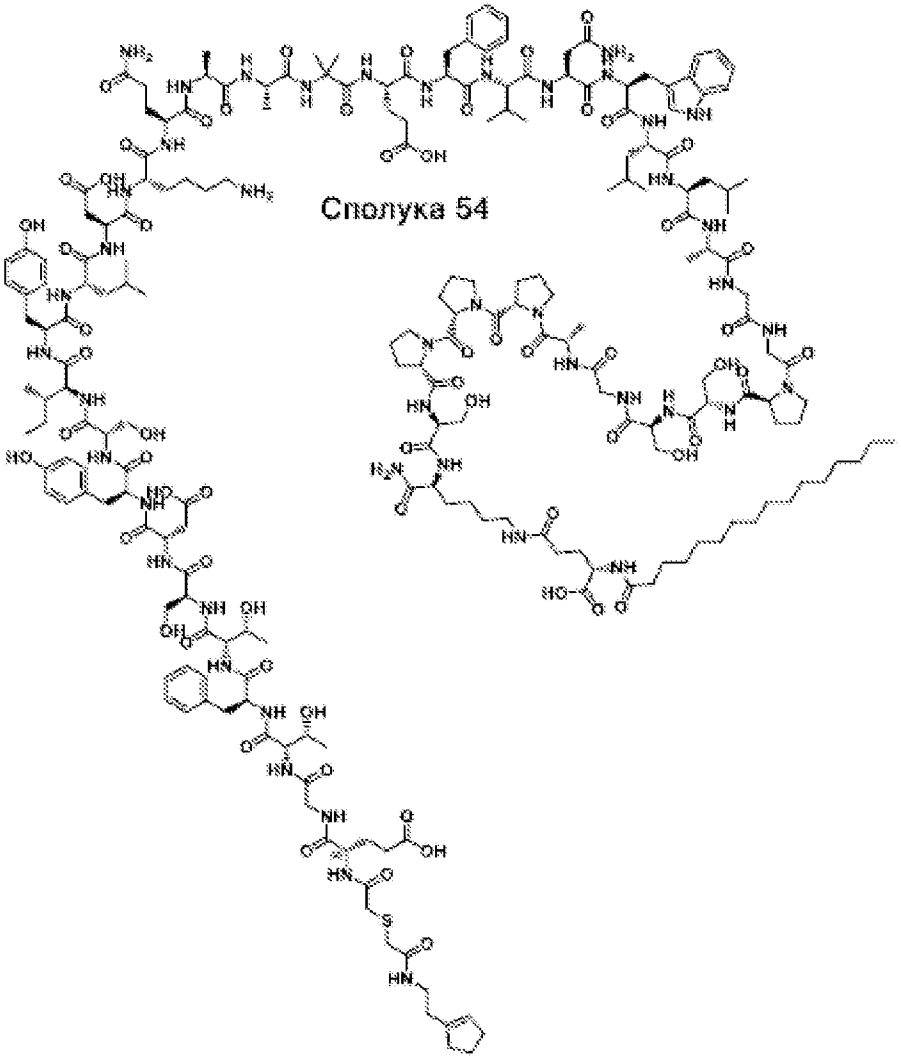
Фіг. 1 (продовження)



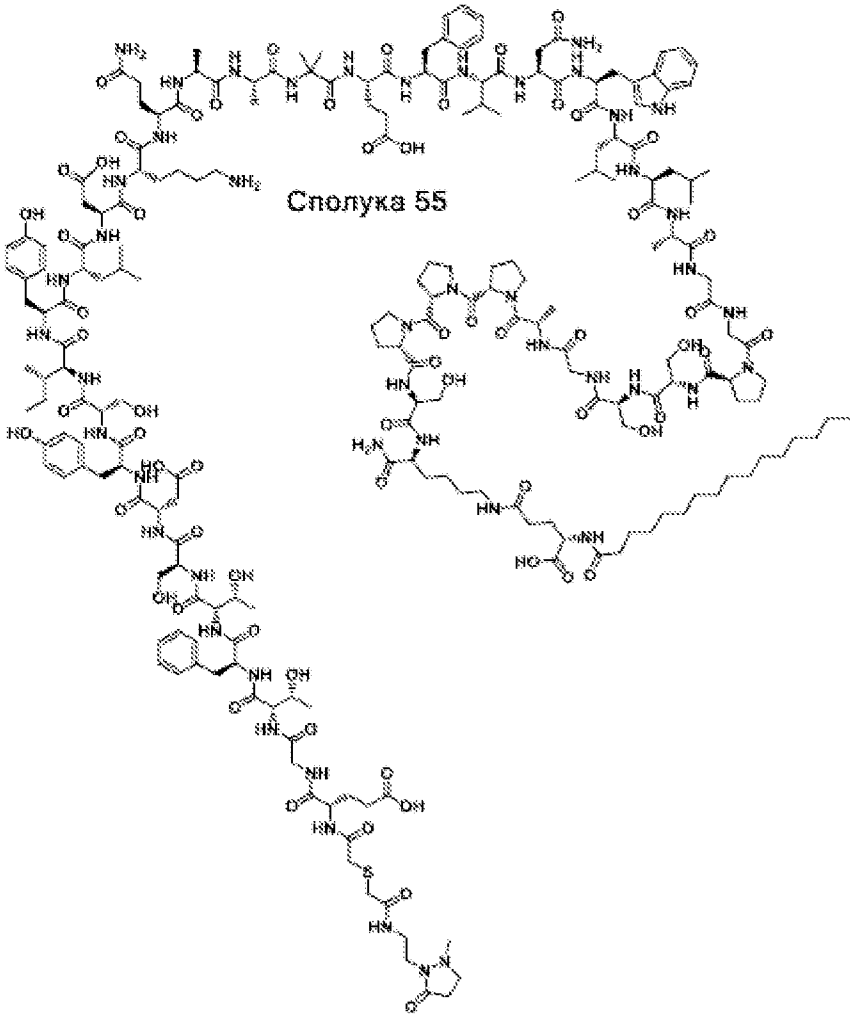
Фіг. 1 (продовження)



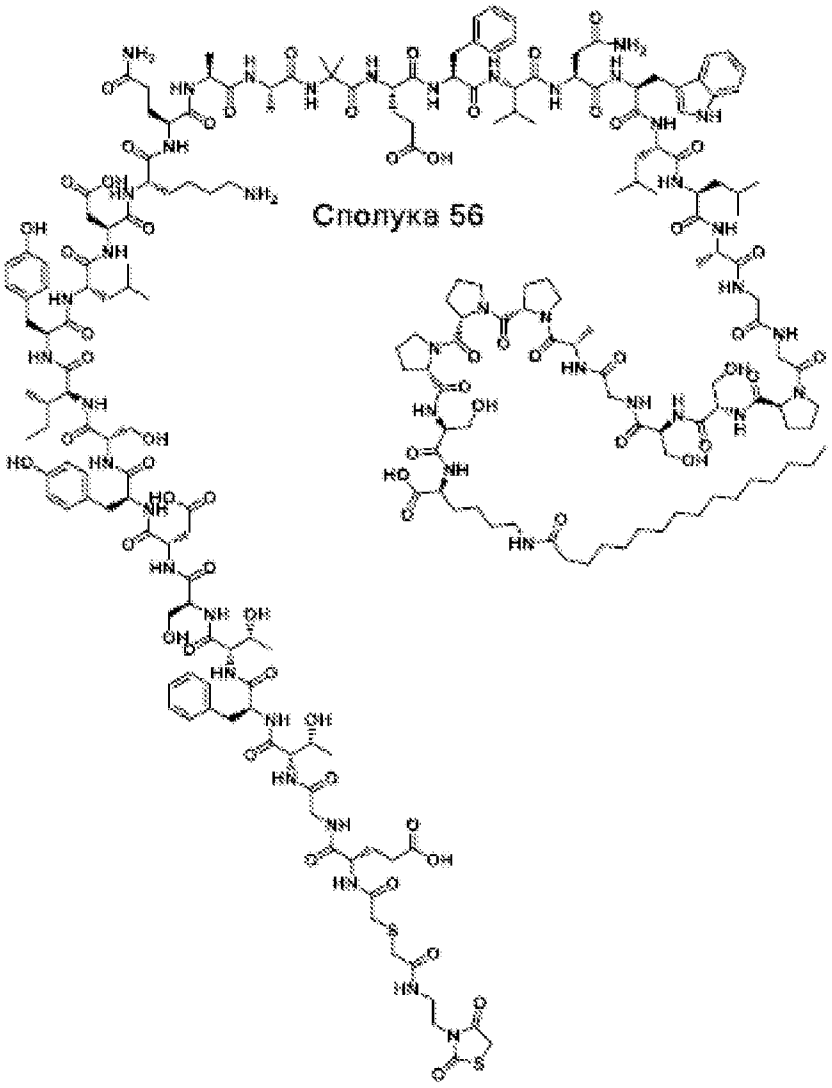
Фіг. 1 (продовження)



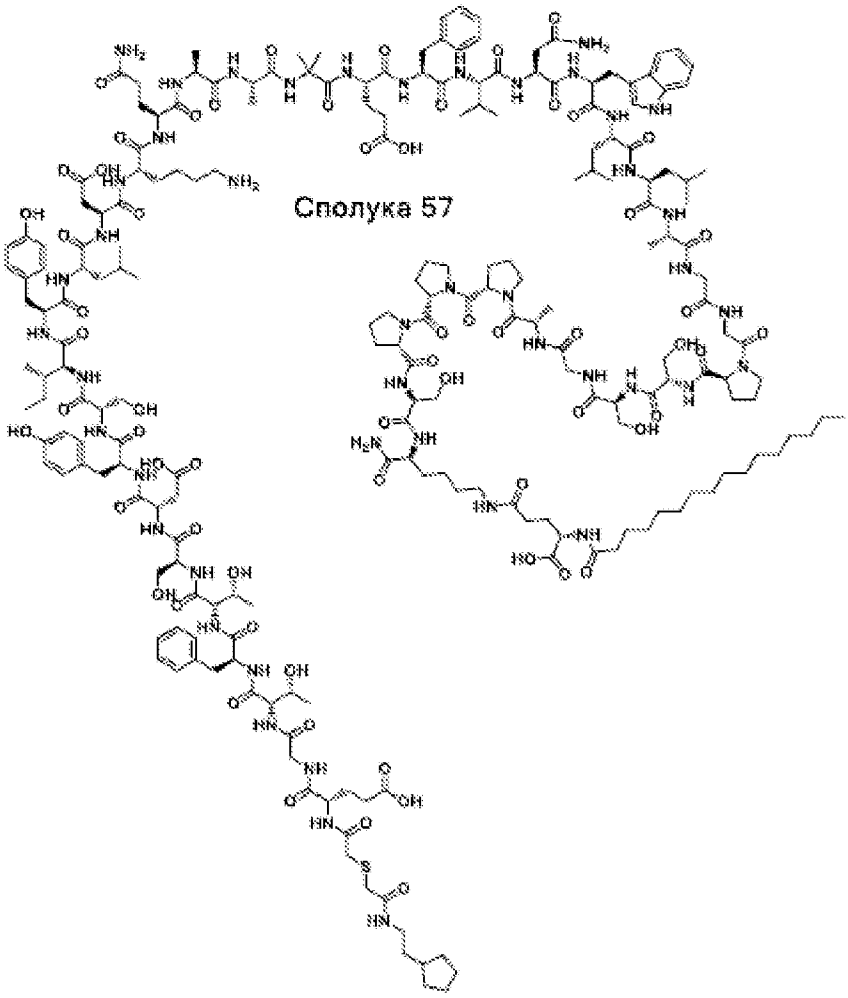
Фіг. 1 (продовження)



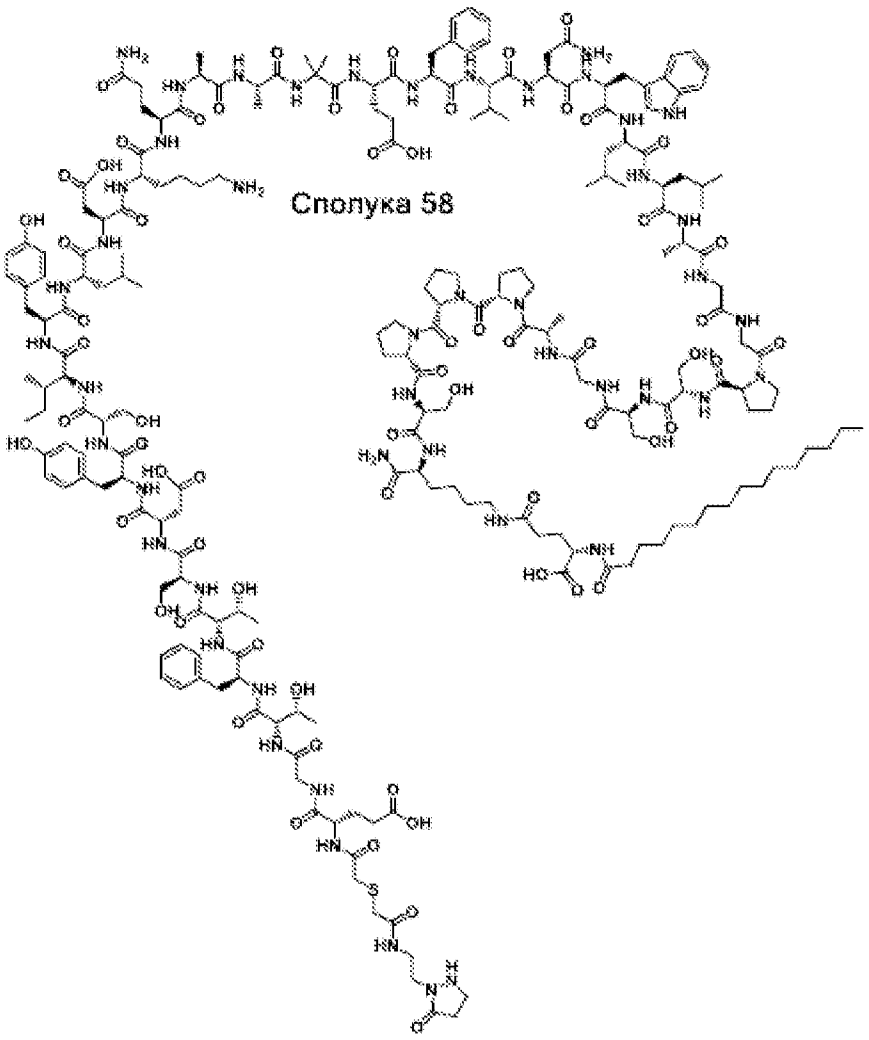
Фіг. 1 (продовження)



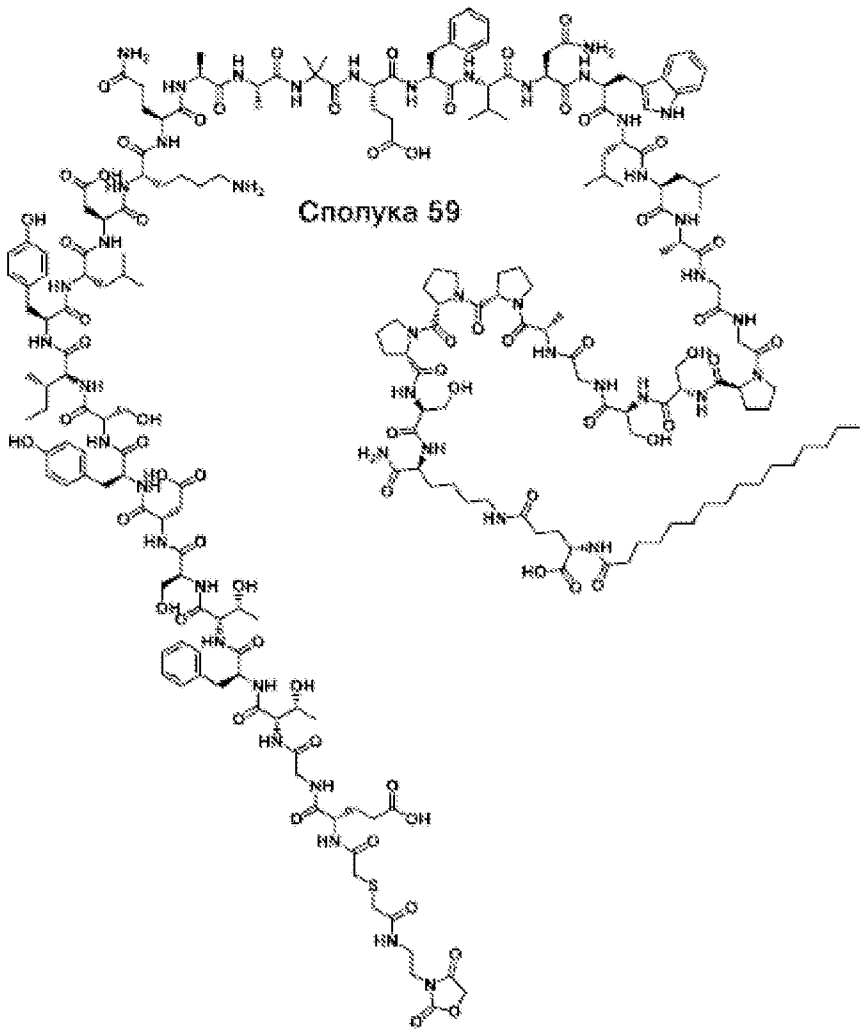
Фіг. 1 (продовження)



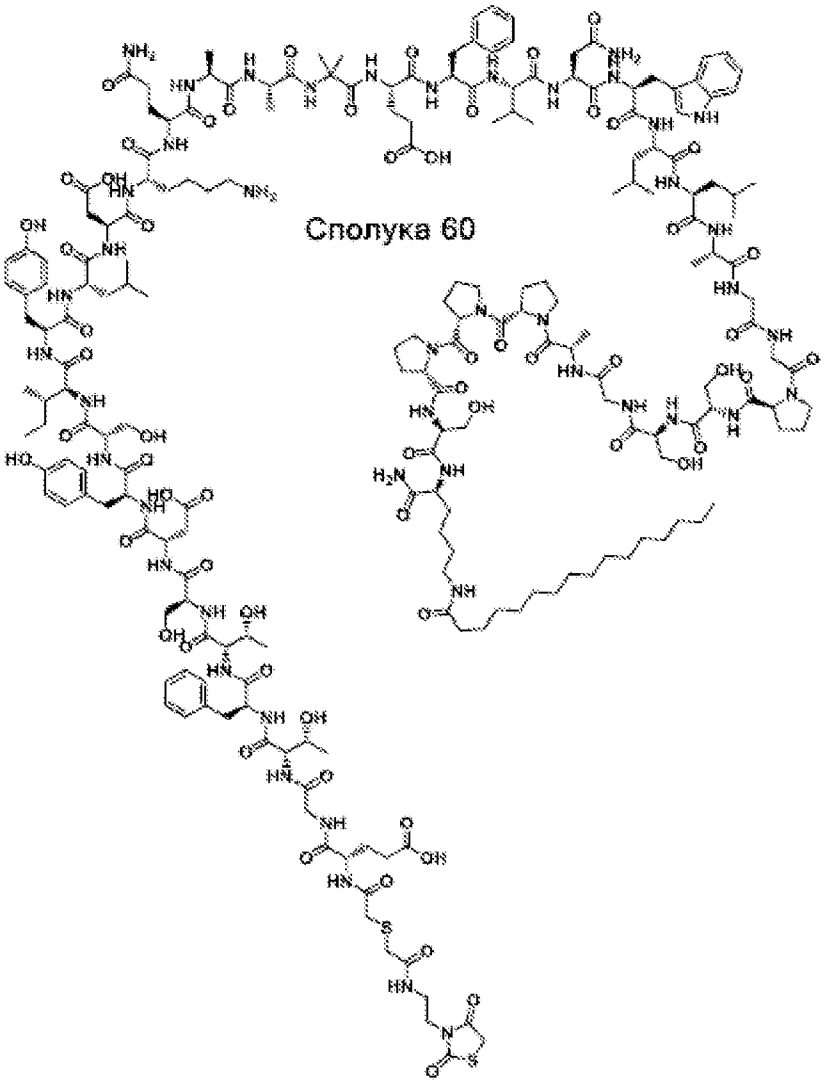
Фіг. 1 (продовження)



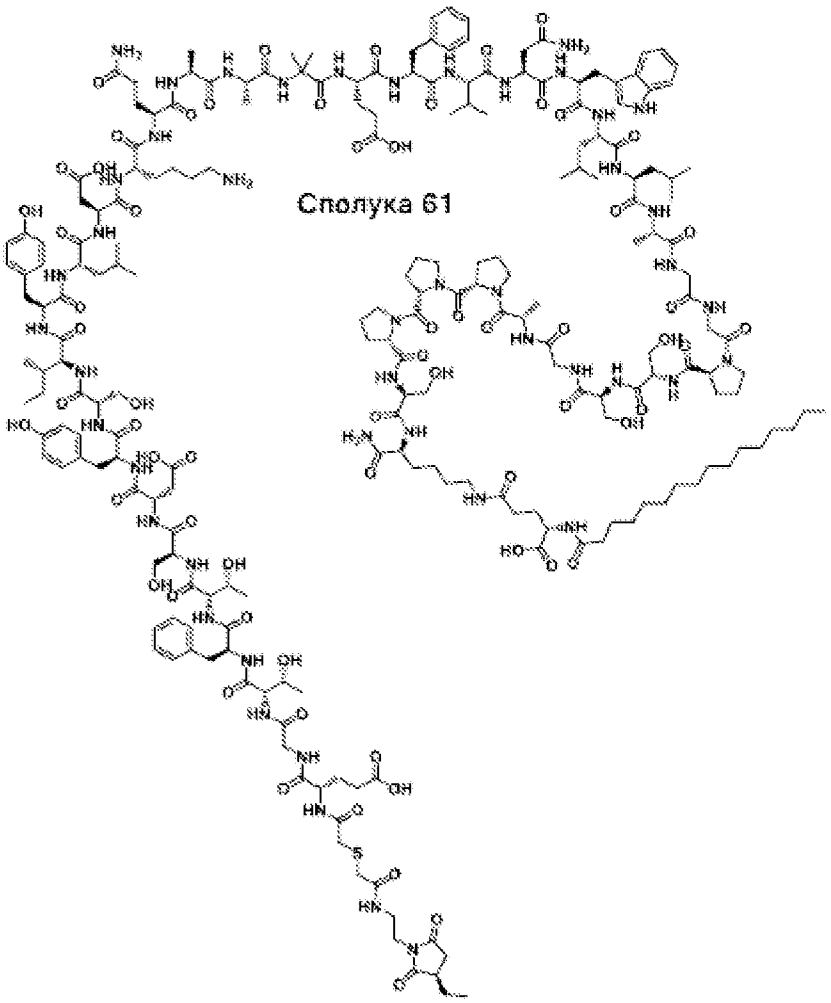
Фіг. 1 (продовження)



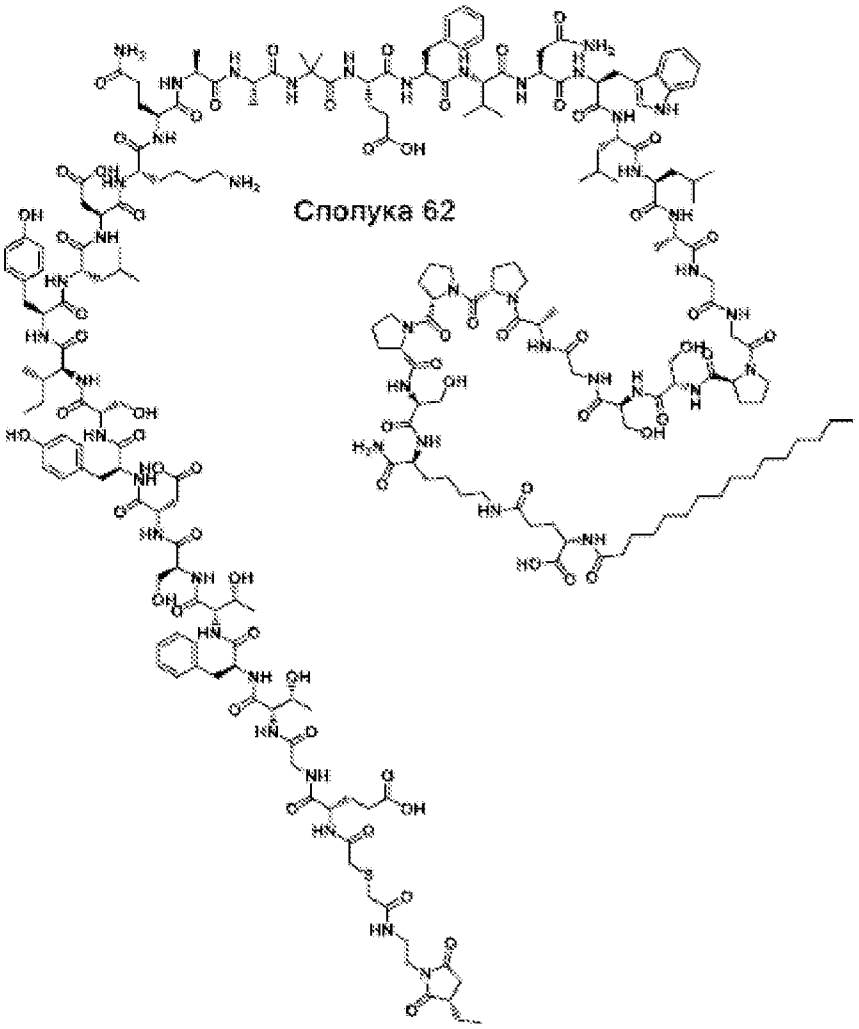
Фіг. 1 (продовження)



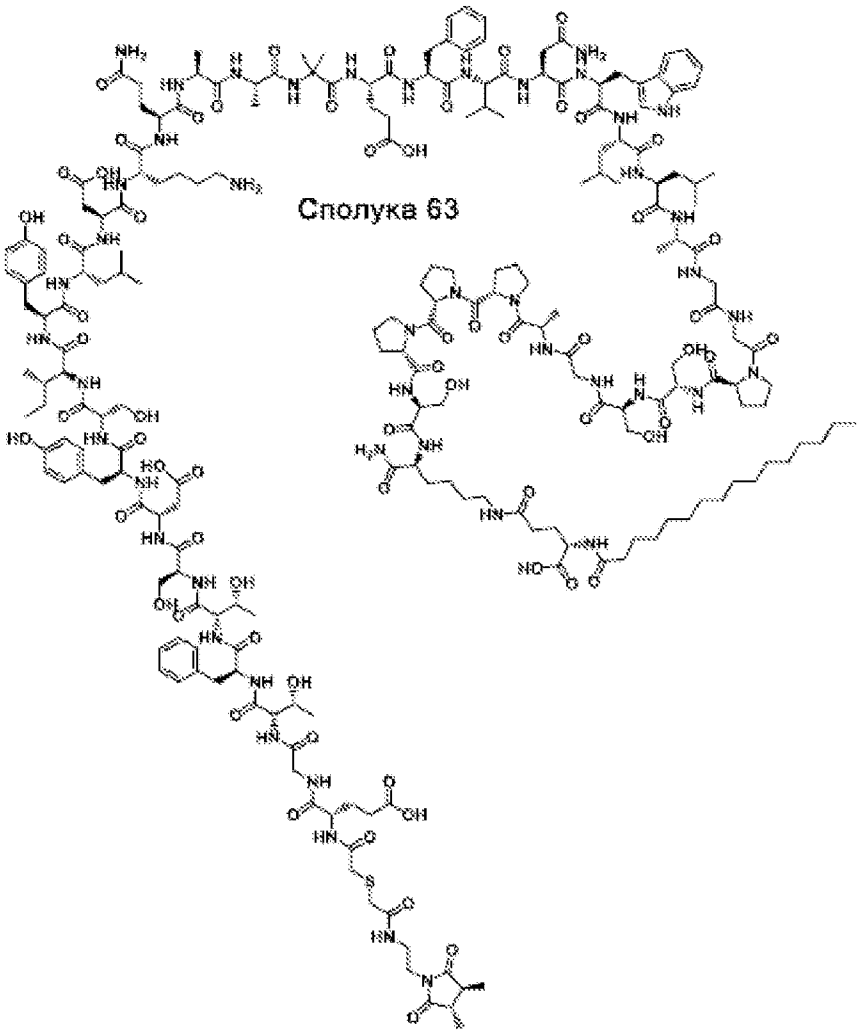
Фіг. 1 (продовження)



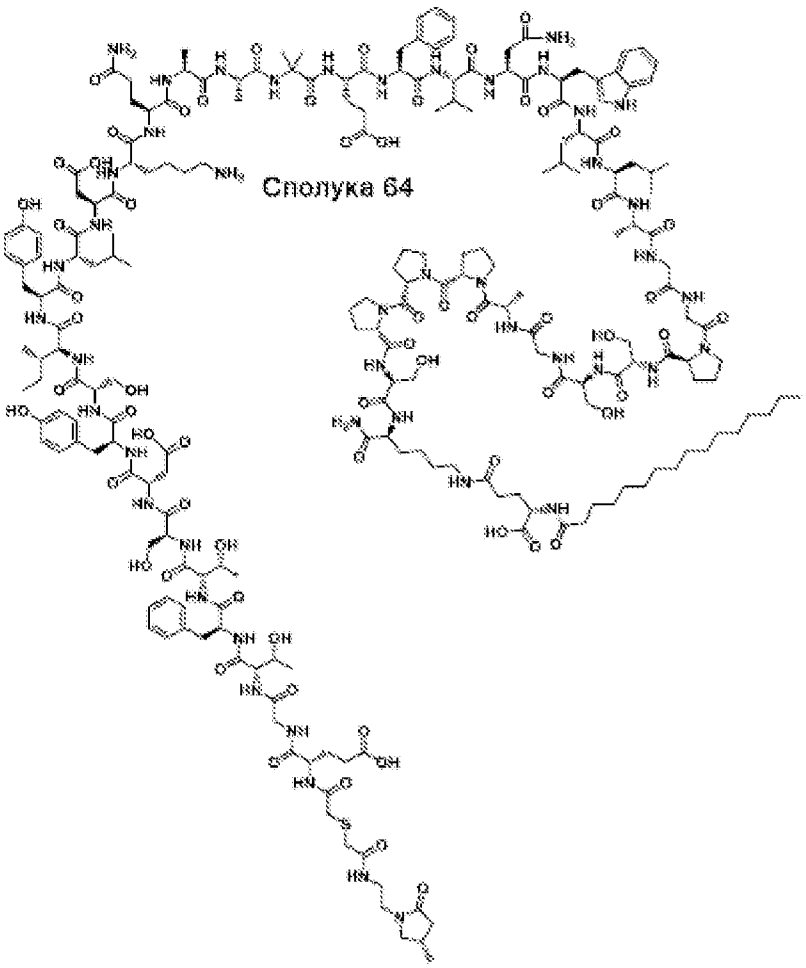
Фіг. 1 (продовження)



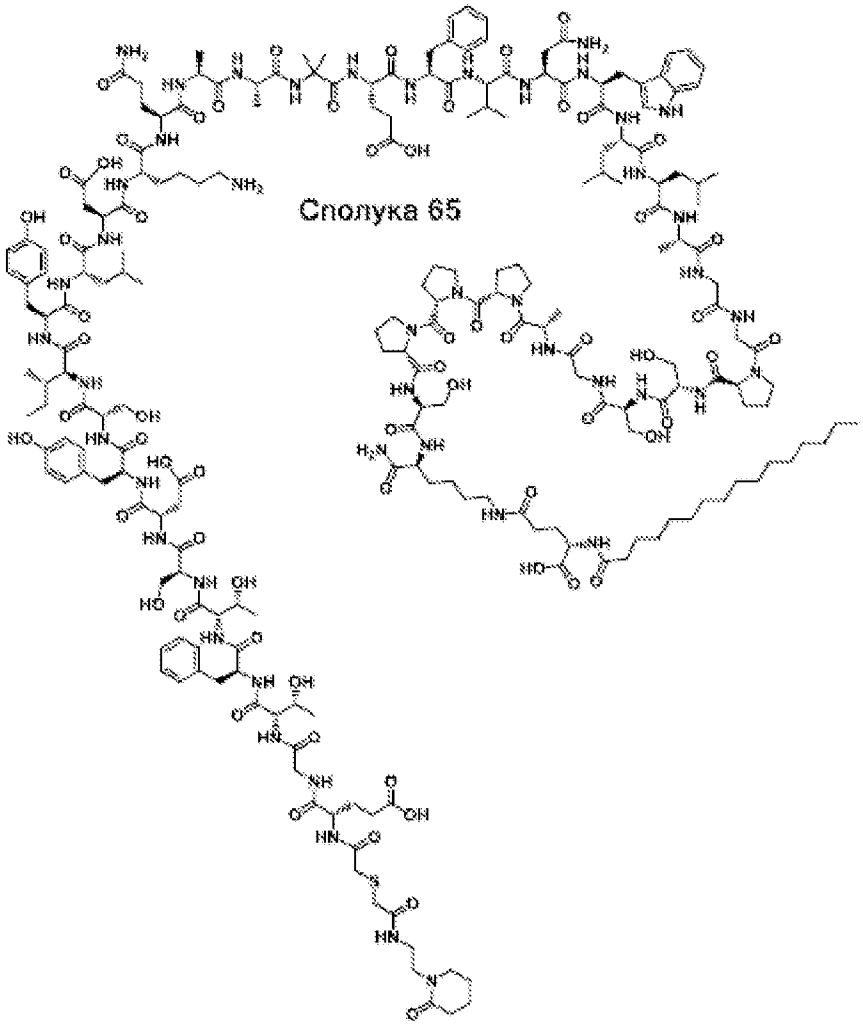
Фіг. 1 (продовження)



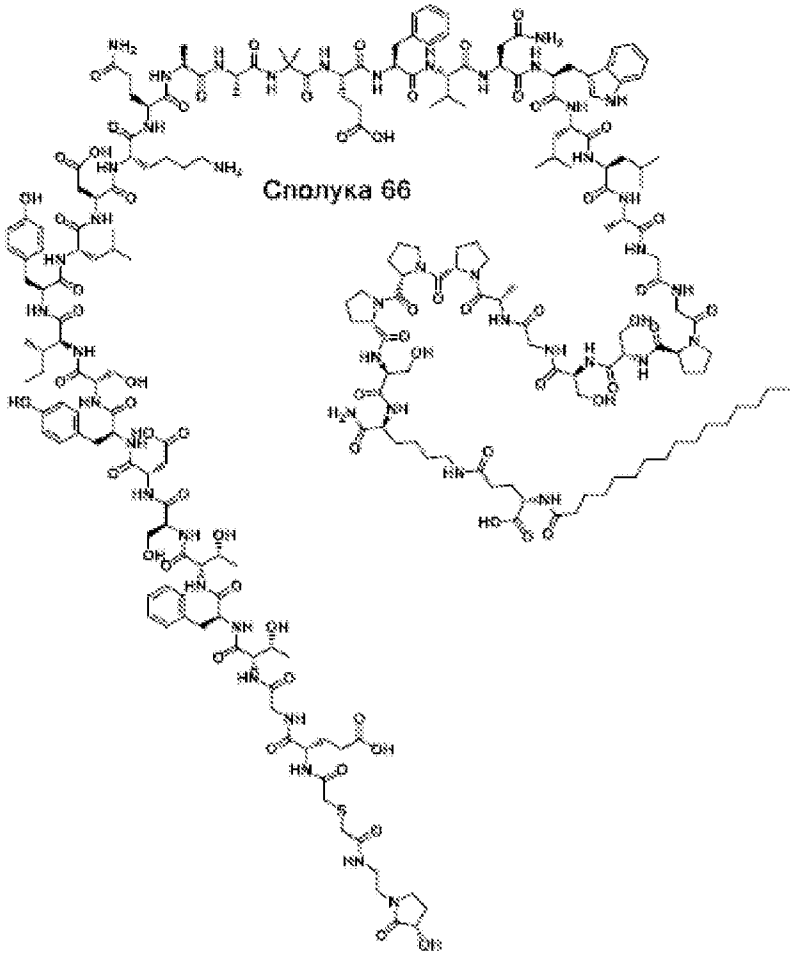
Фіг. 1 (продовження)



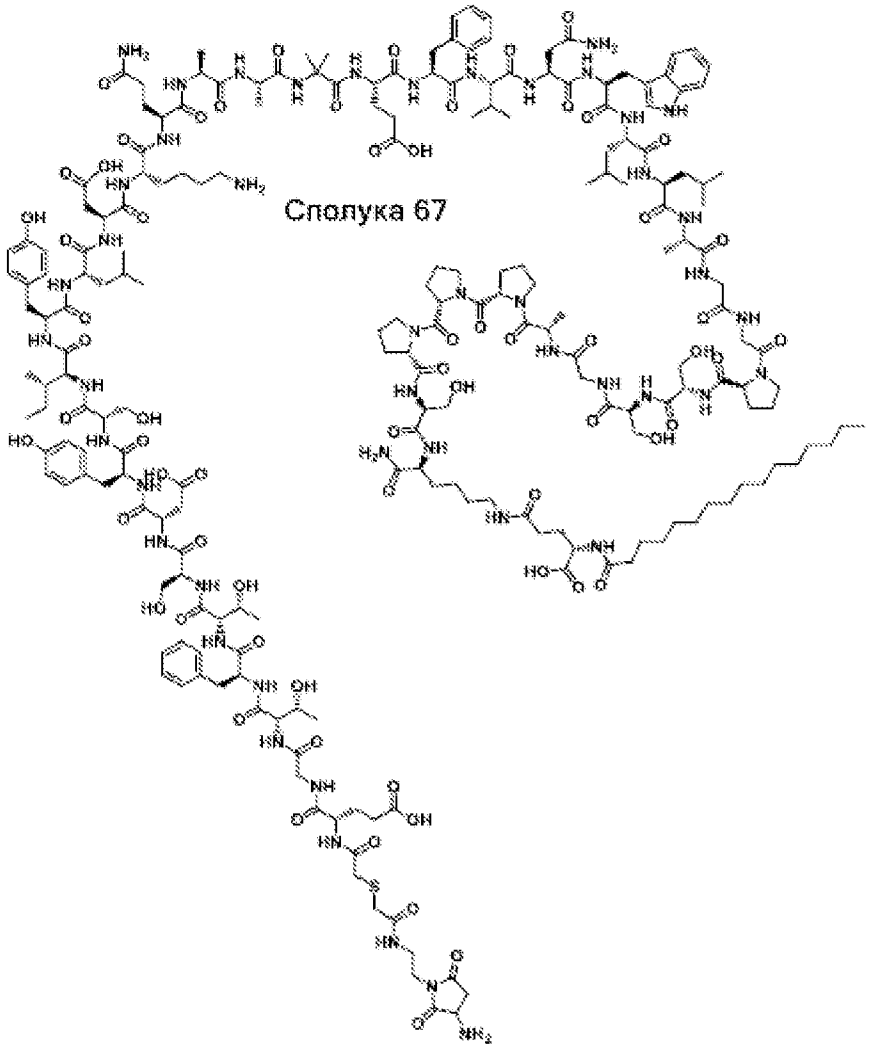
Фіг. 1 (продовження)



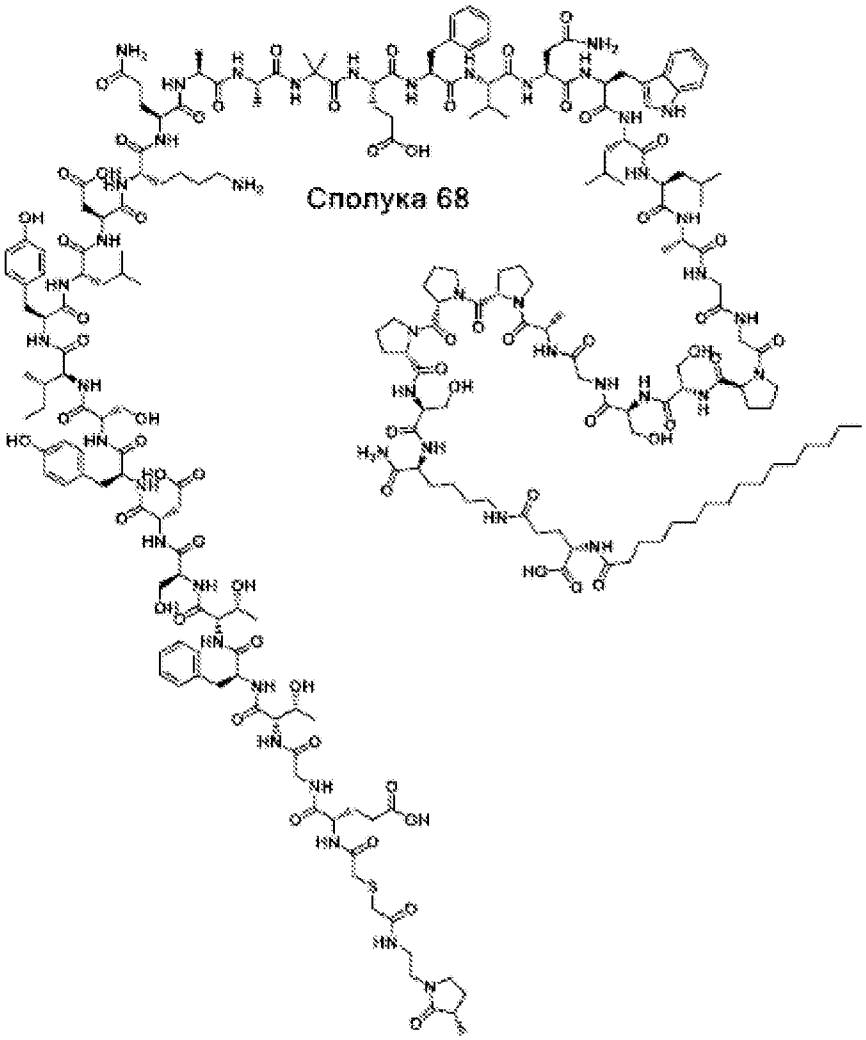
Фіг. 1 (продовження)



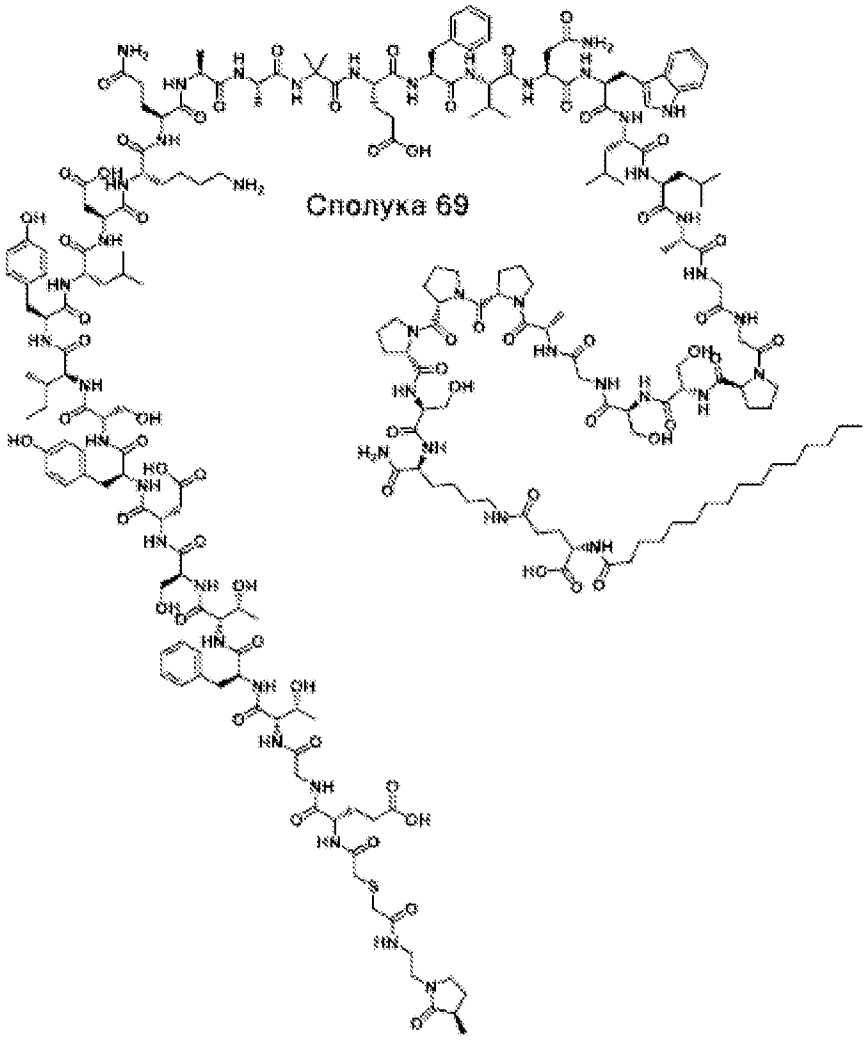
Фіг. 1 (продовження)



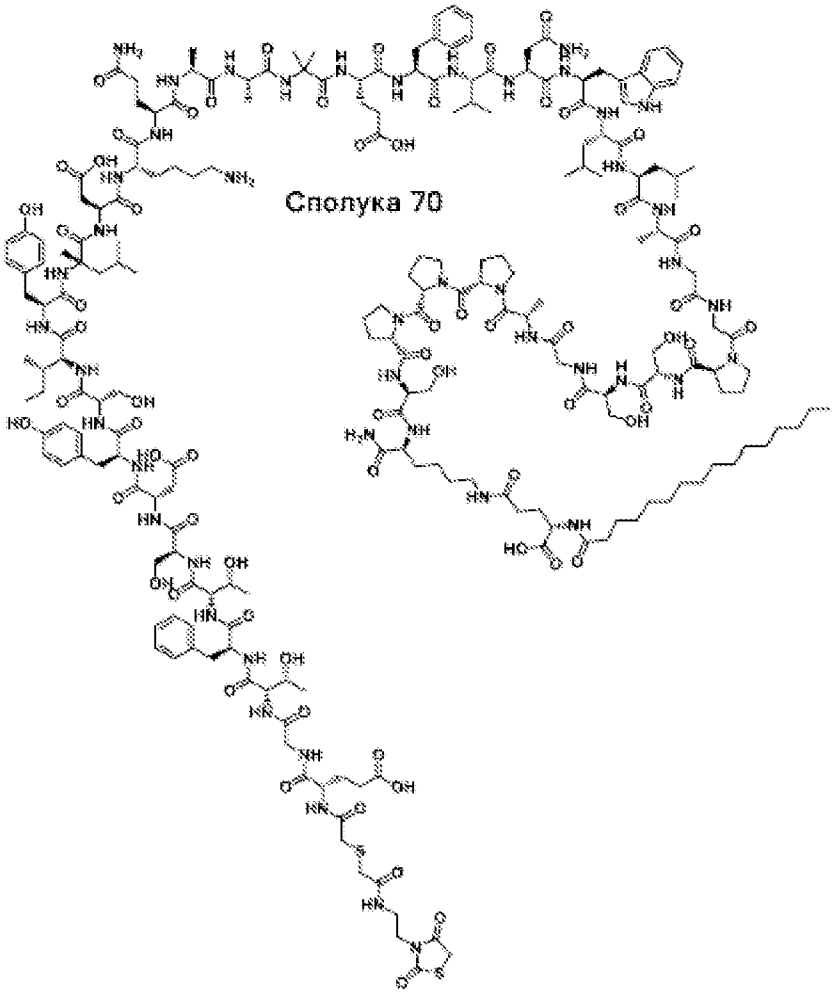
Фіг. 1 (продовження)



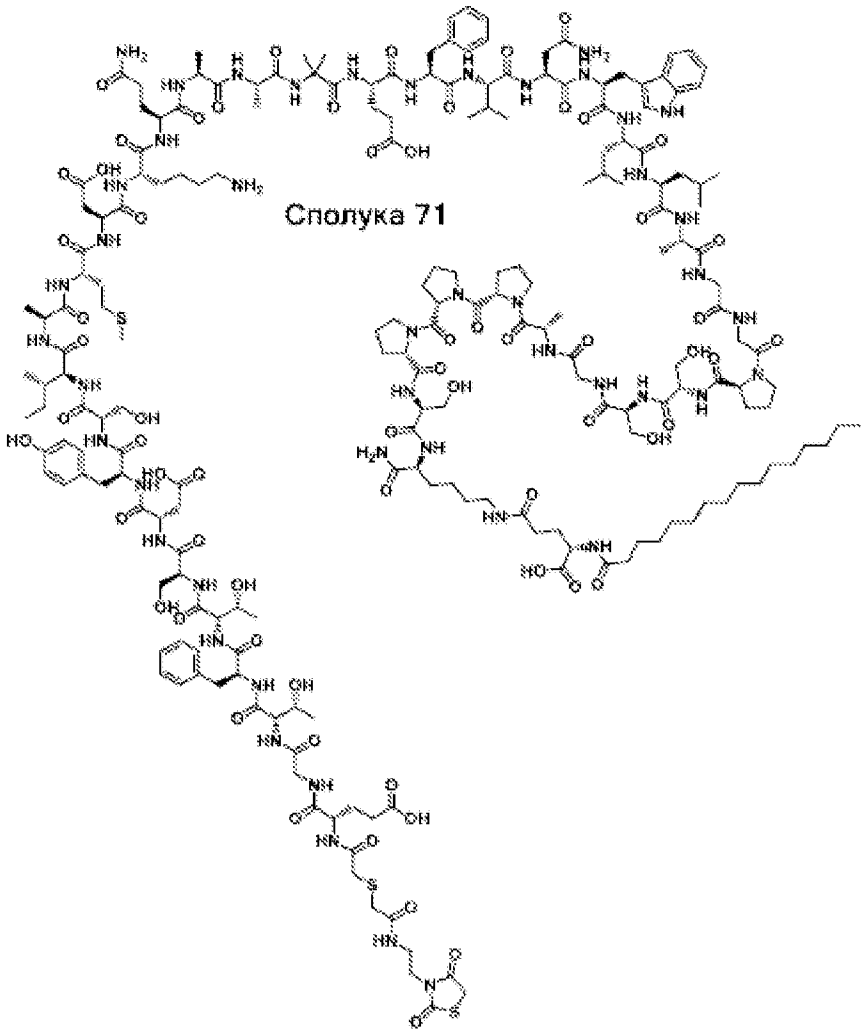
Фіг. 1 (продовження)



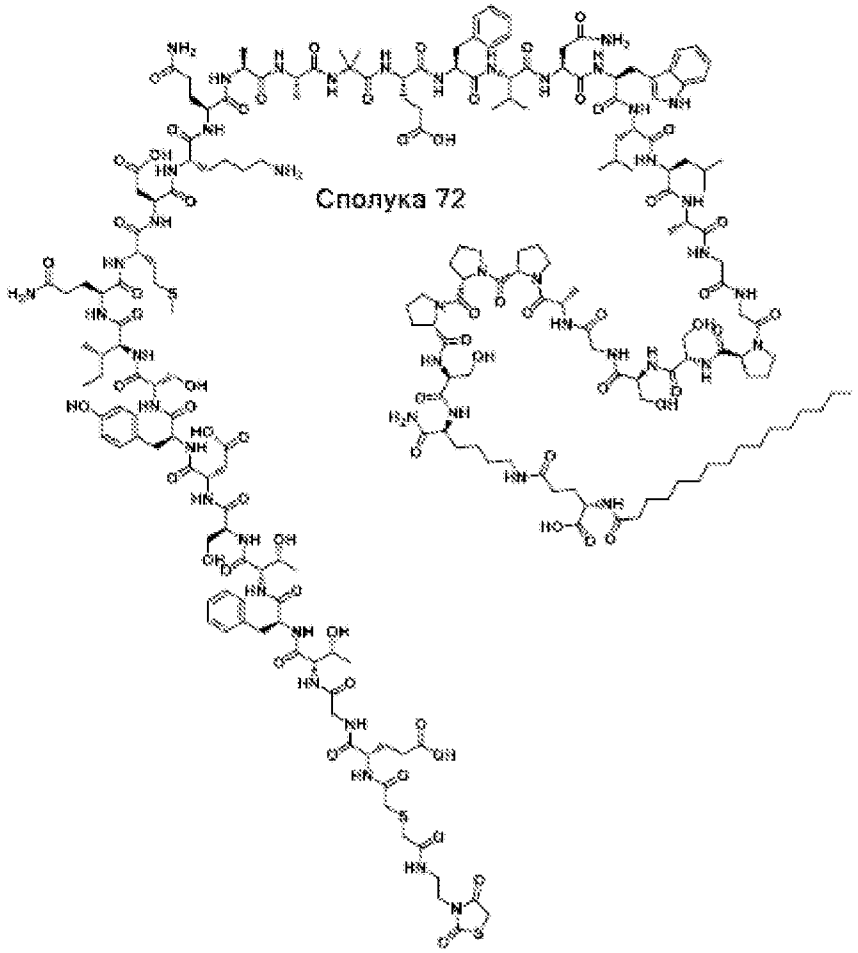
Фіг. 1 (продовження)



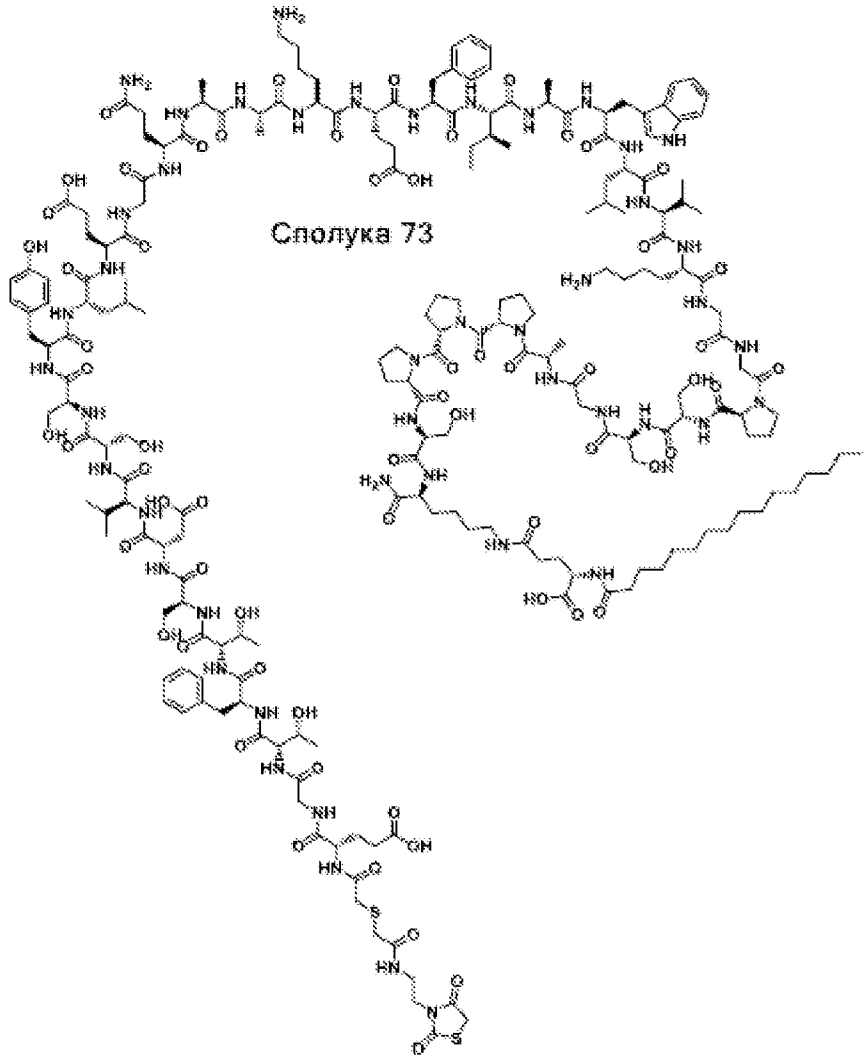
Фіг. 1 (продовження)



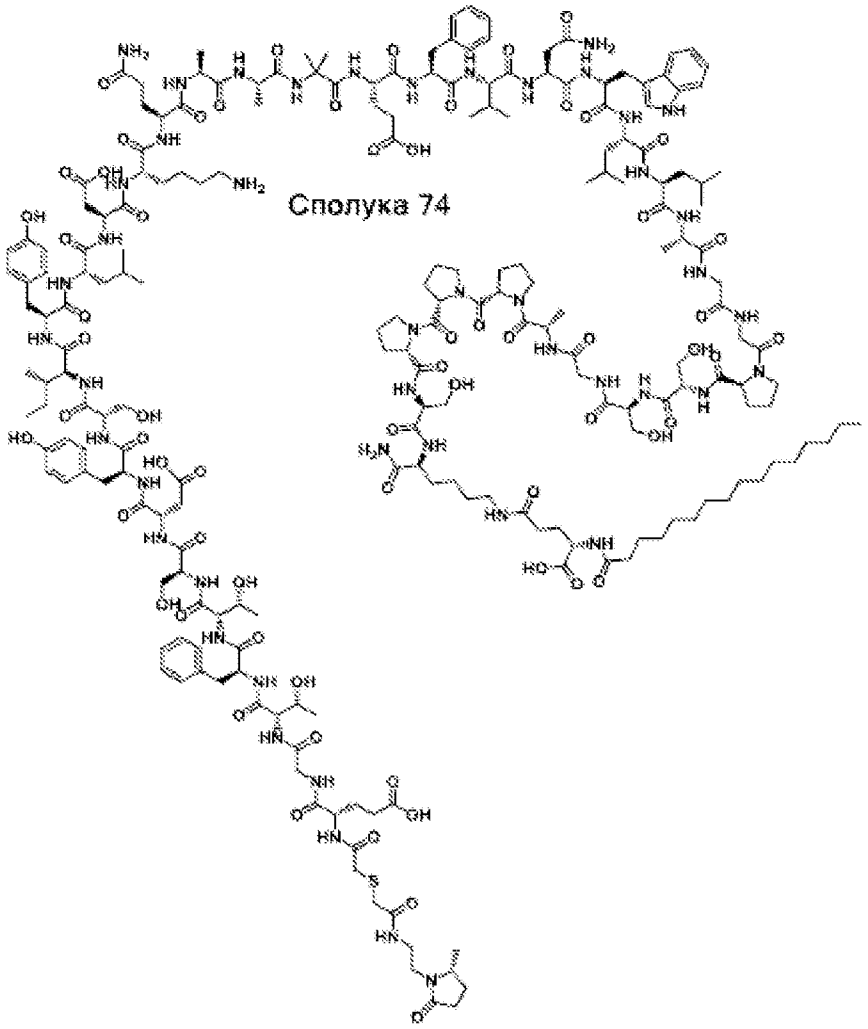
Фіг. 1 (продовження)



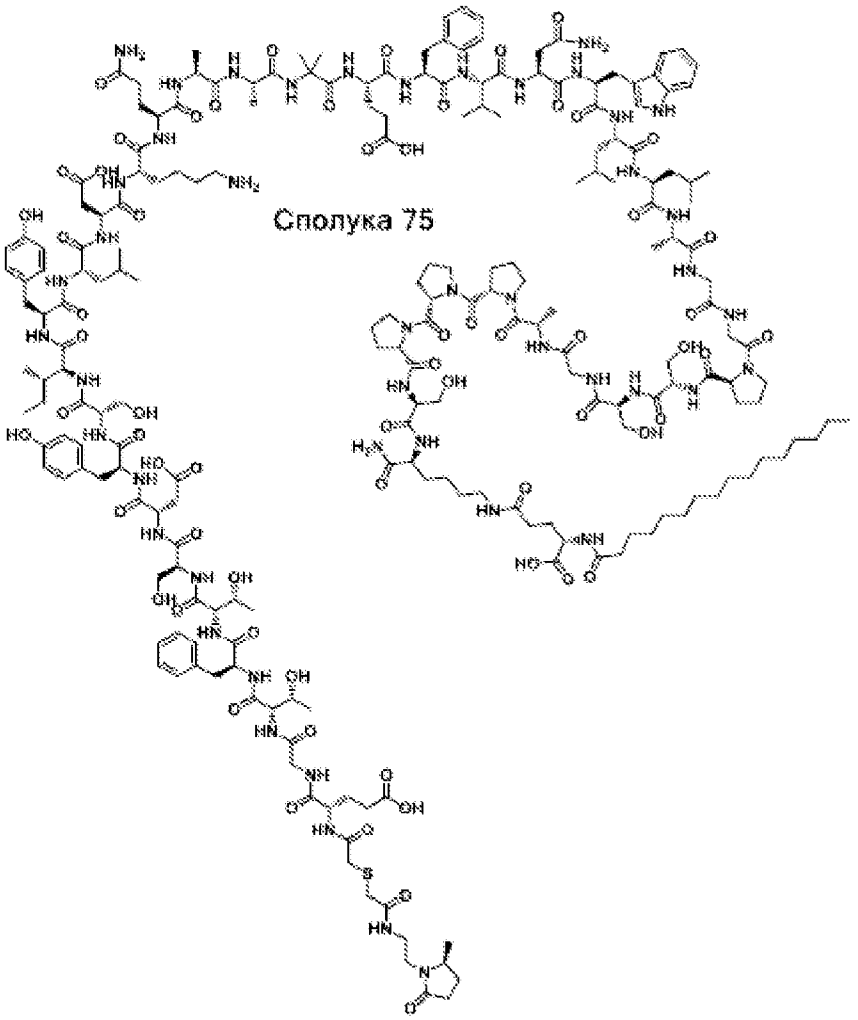
Фіг. 1 (продовження)



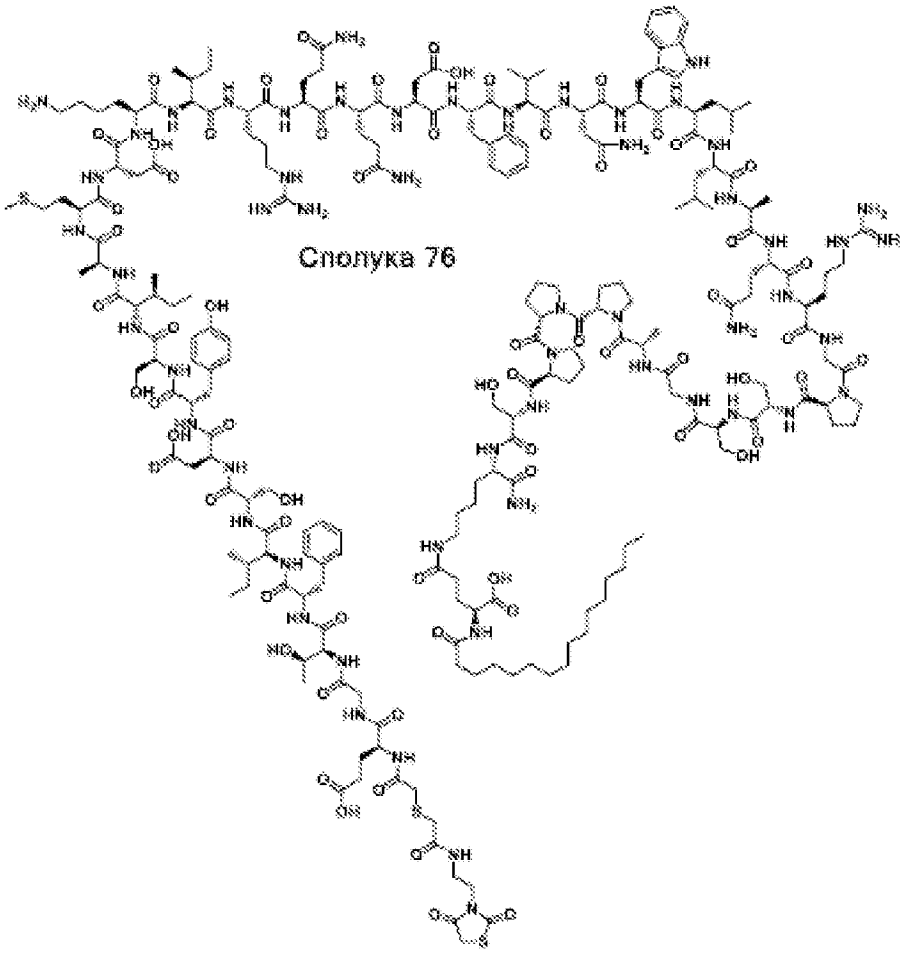
Фіг. 1 (продовження)



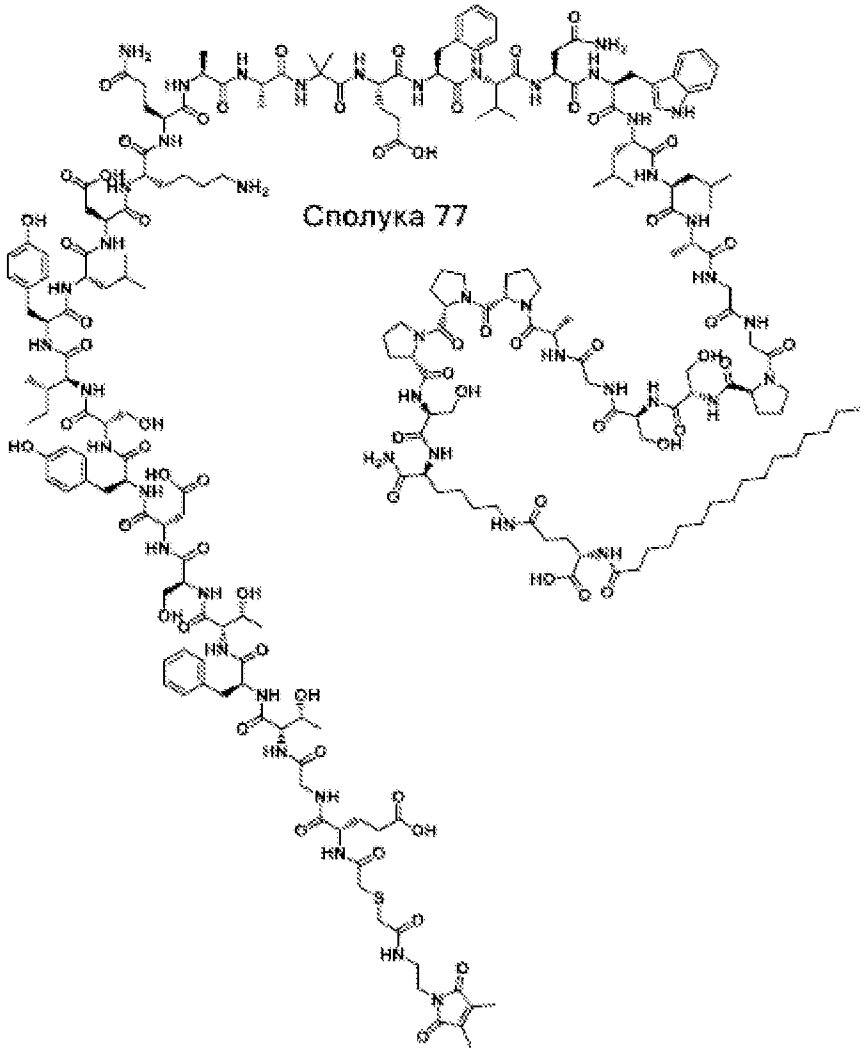
Фіг. 1 (продовження)



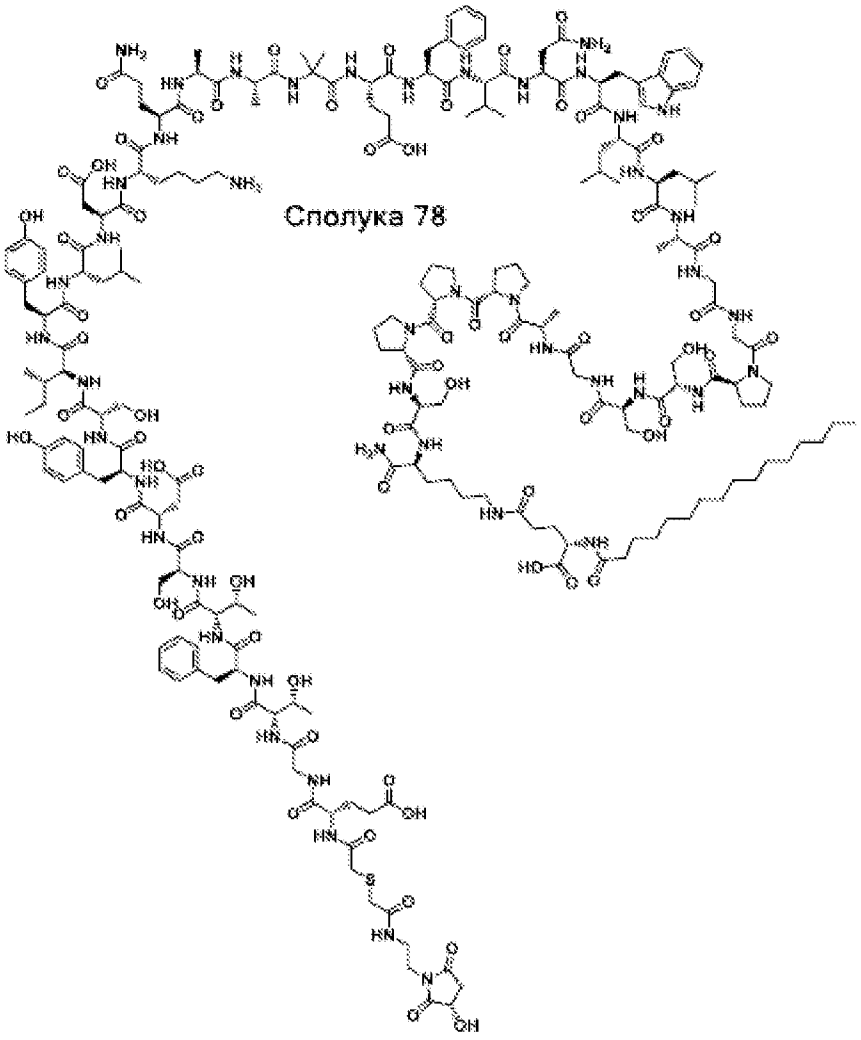
Фіг. 1 (продовження)



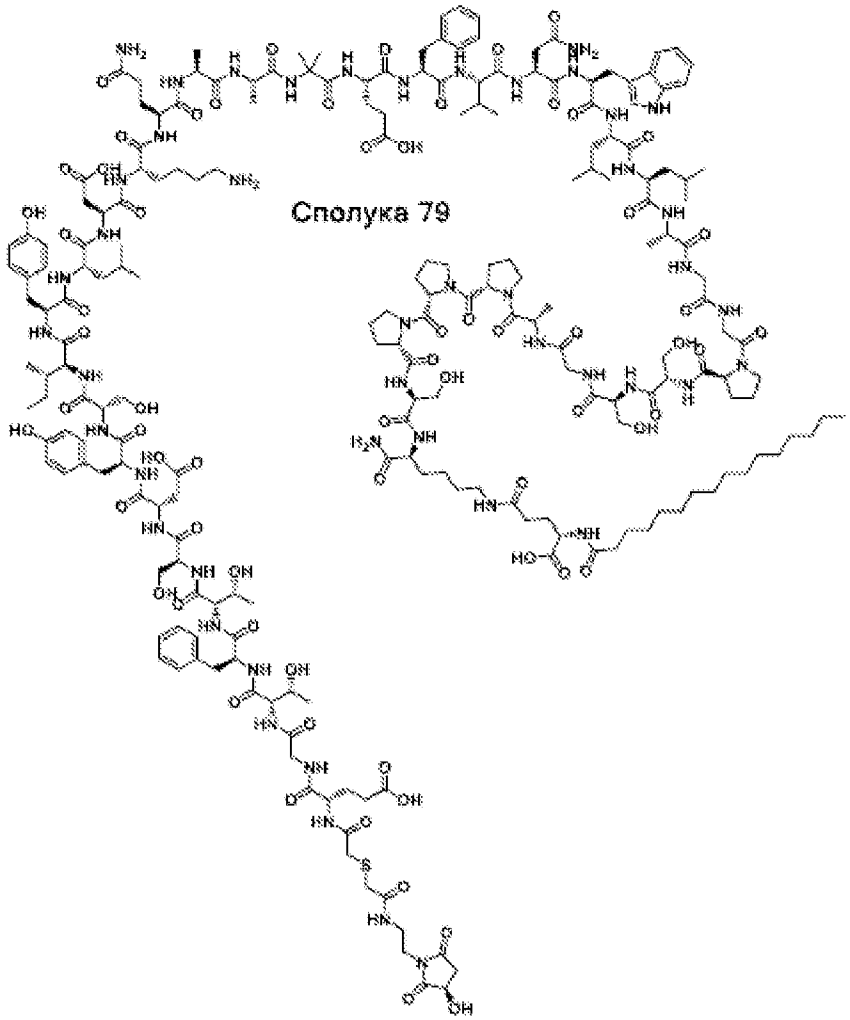
Фіг. 1 (продовження)



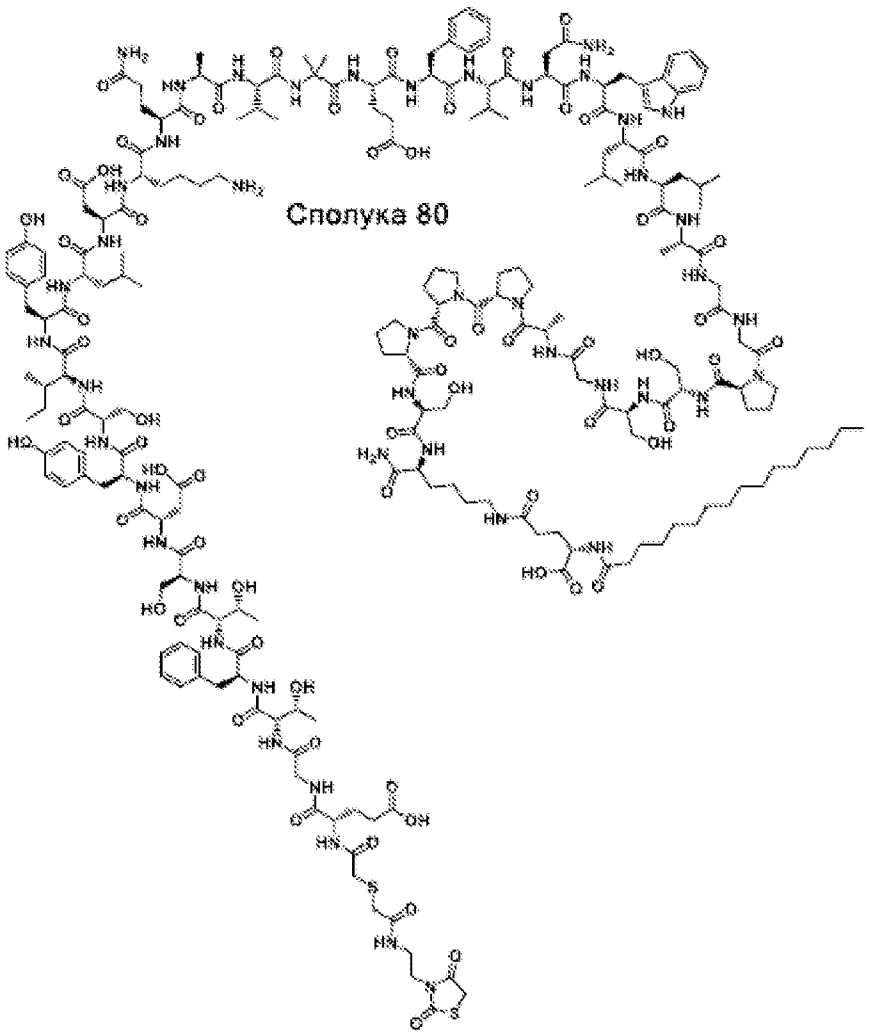
Фіг. 1 (продовження)



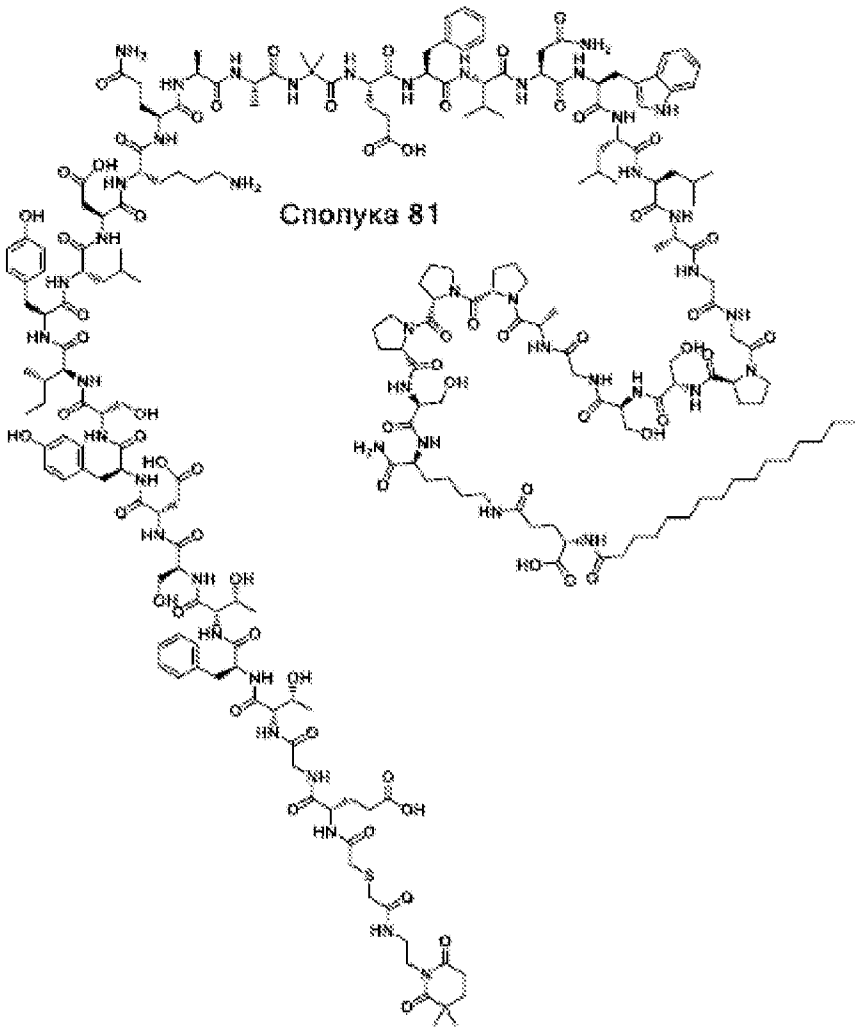
Фіг. 1 (продовження)



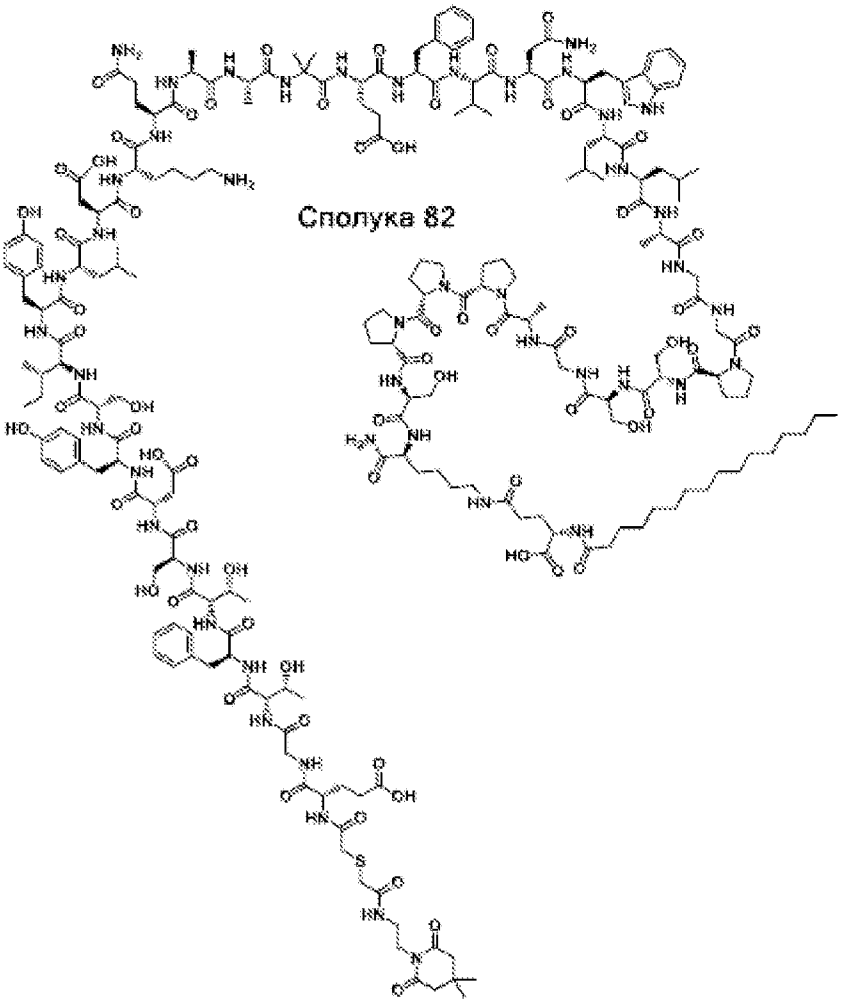
Фіг. 1 (продовження)



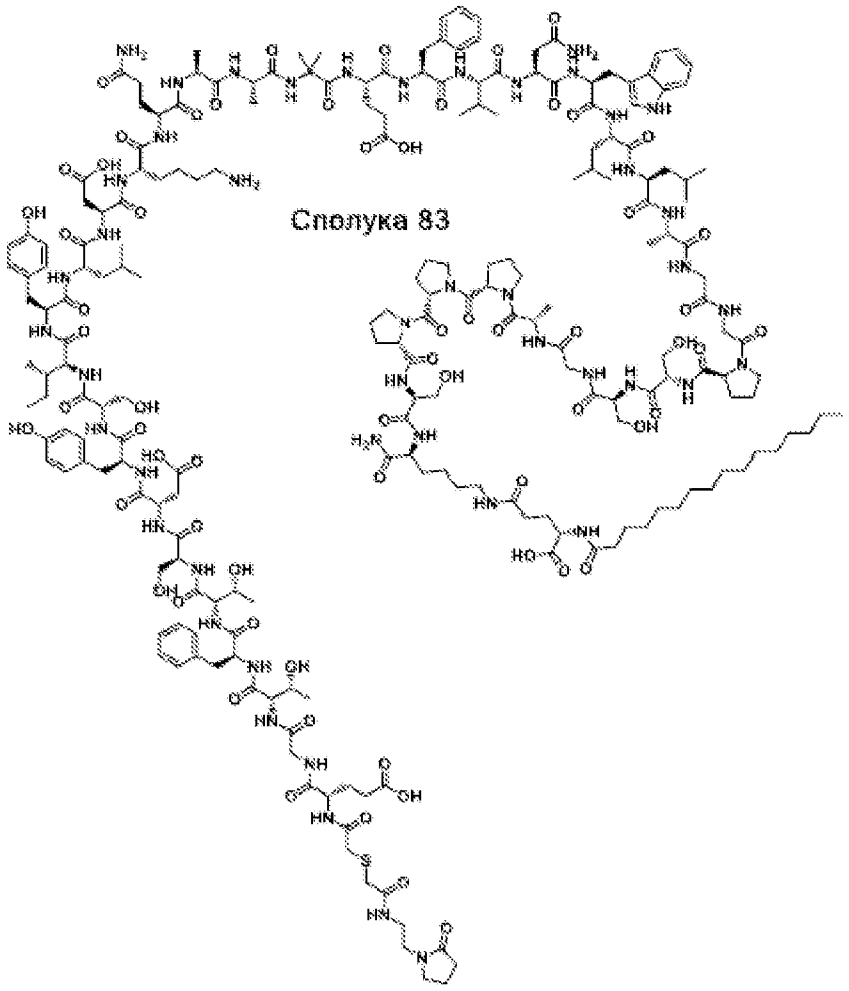
Фіг. 1 (продовження)



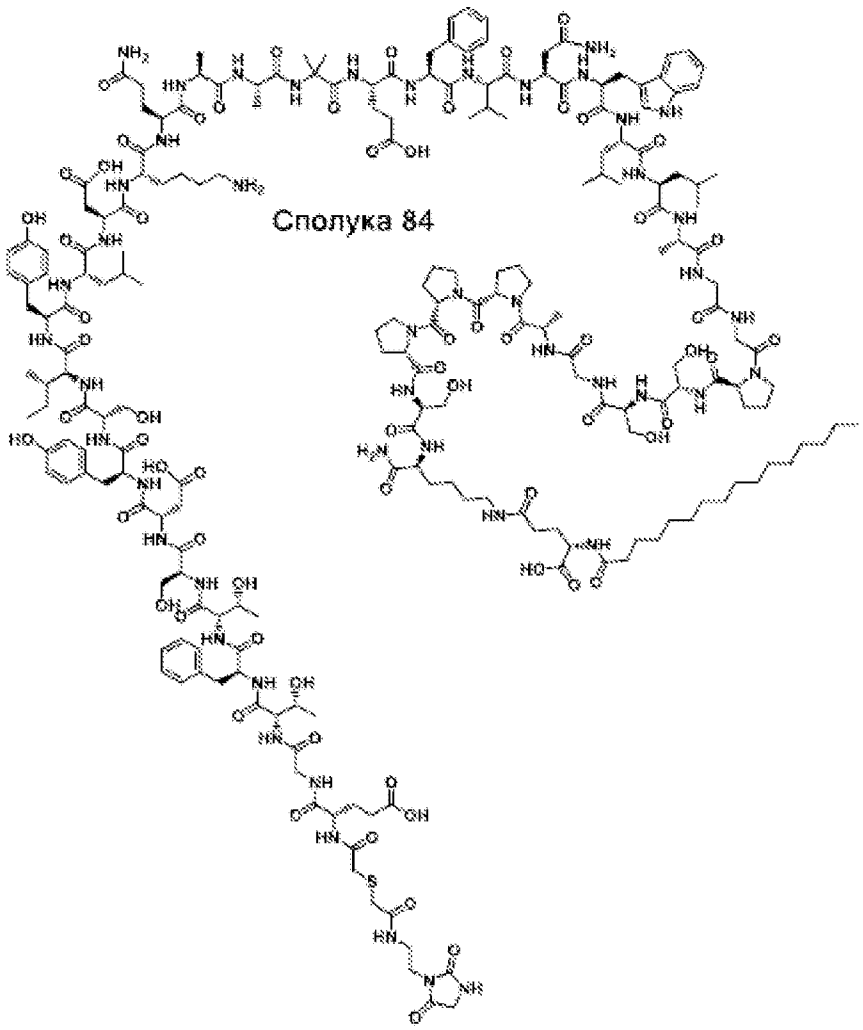
Фіг. 1 (продовження)



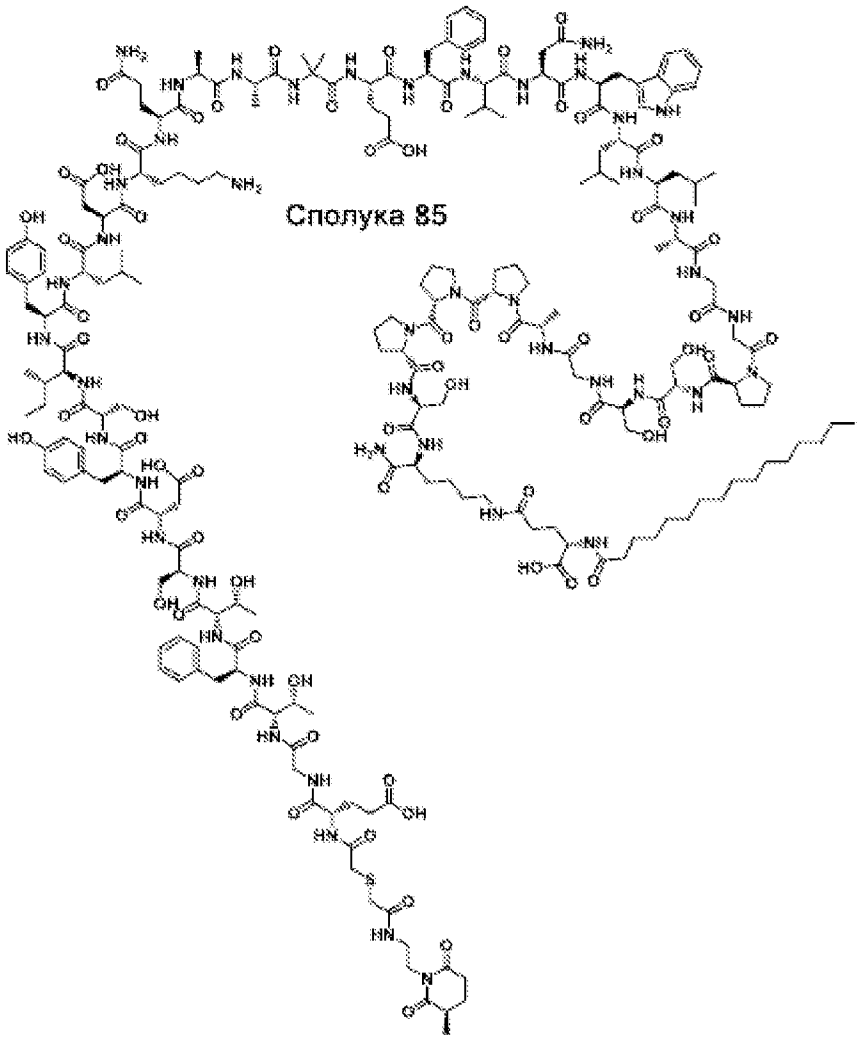
Фіг. 1 (продовження)



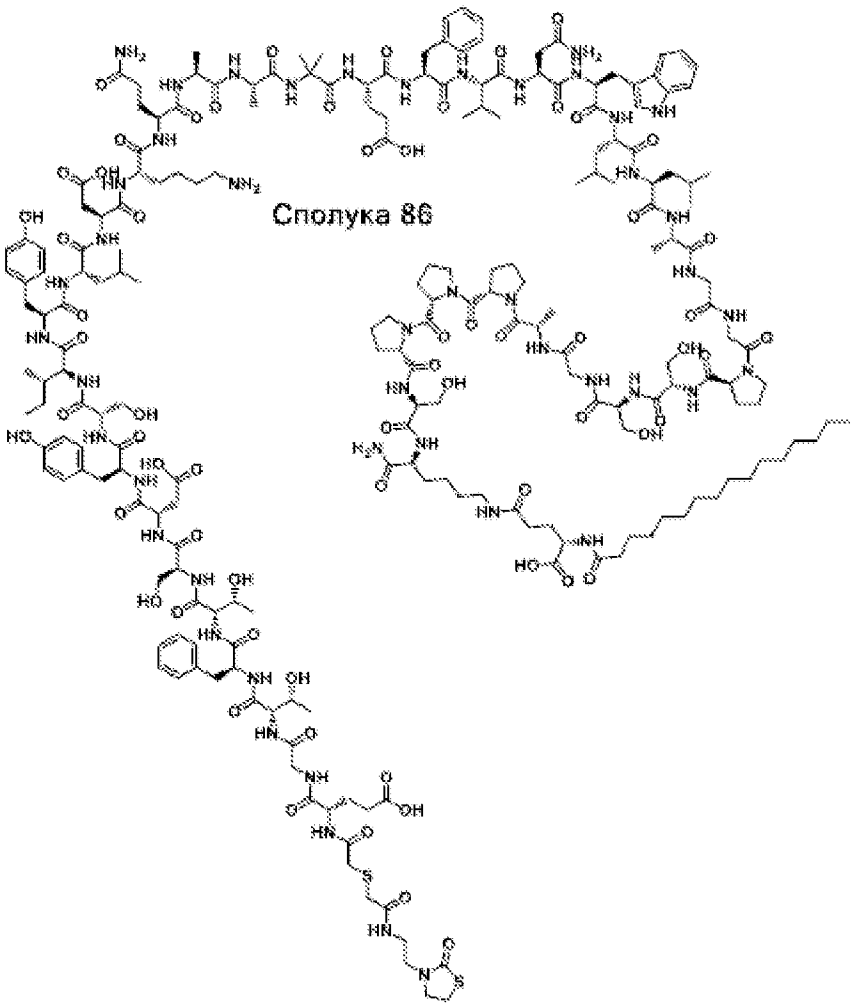
Фіг. 1 (продовження)



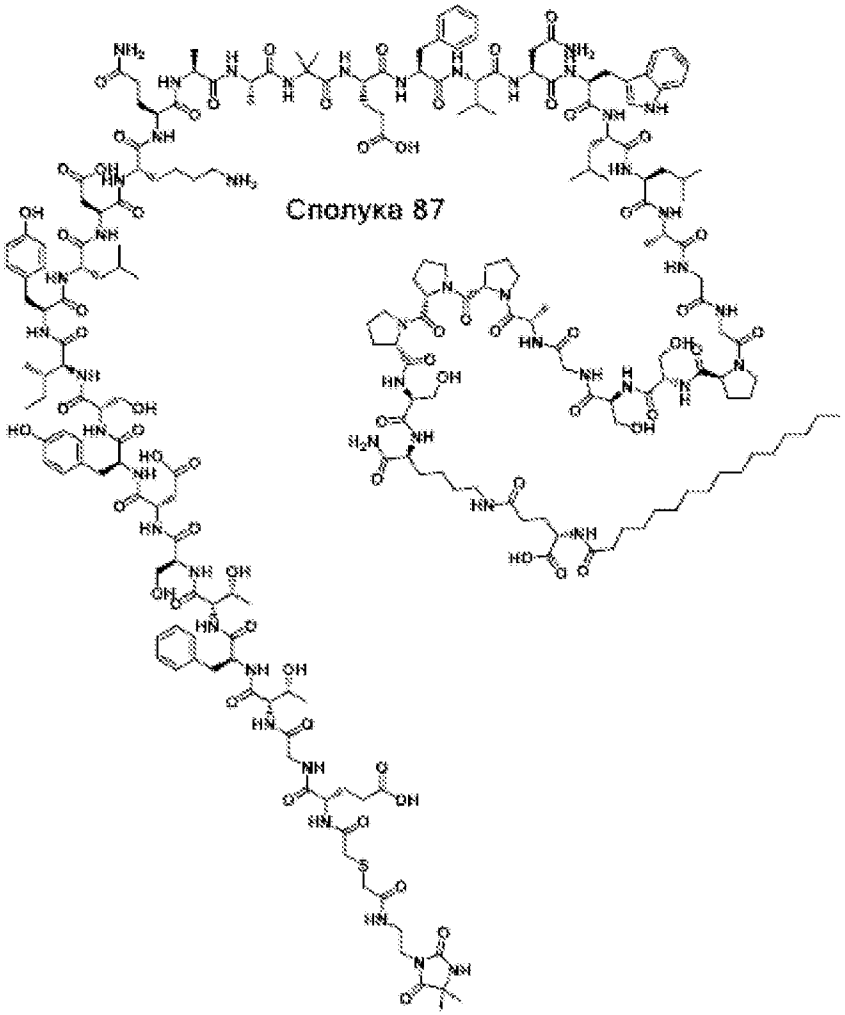
Фіг. 1 (продовження)



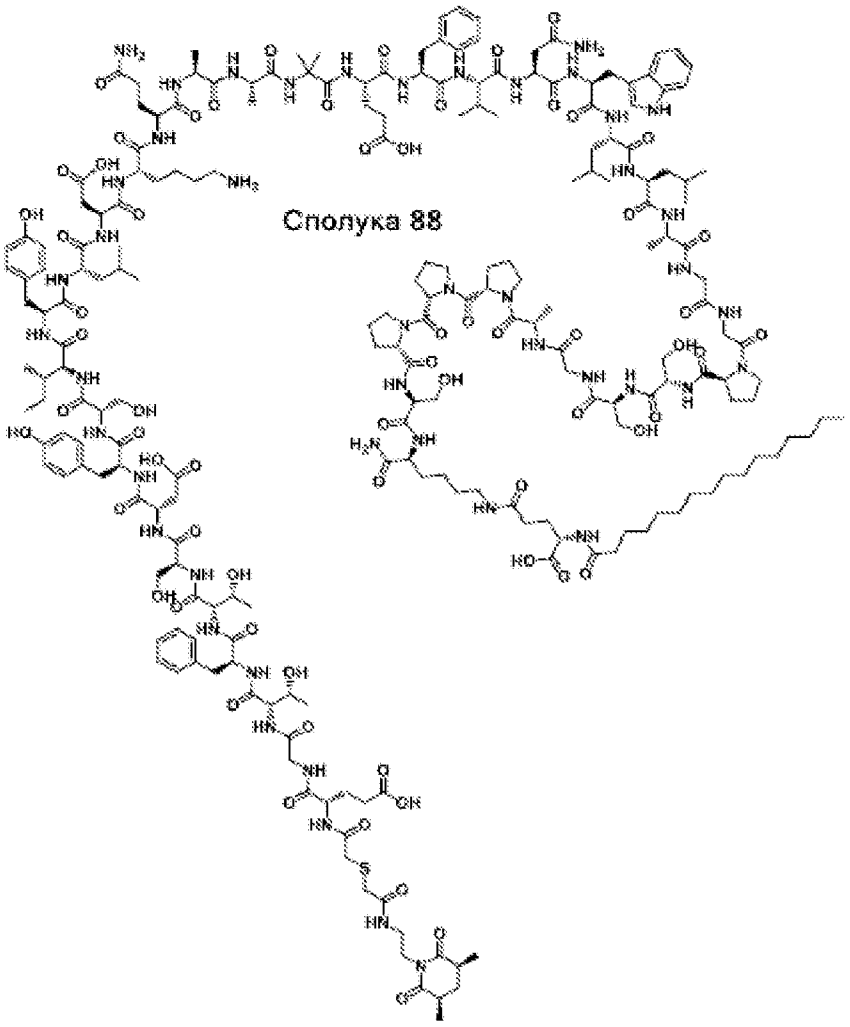
Фіг. 1 (продовження)



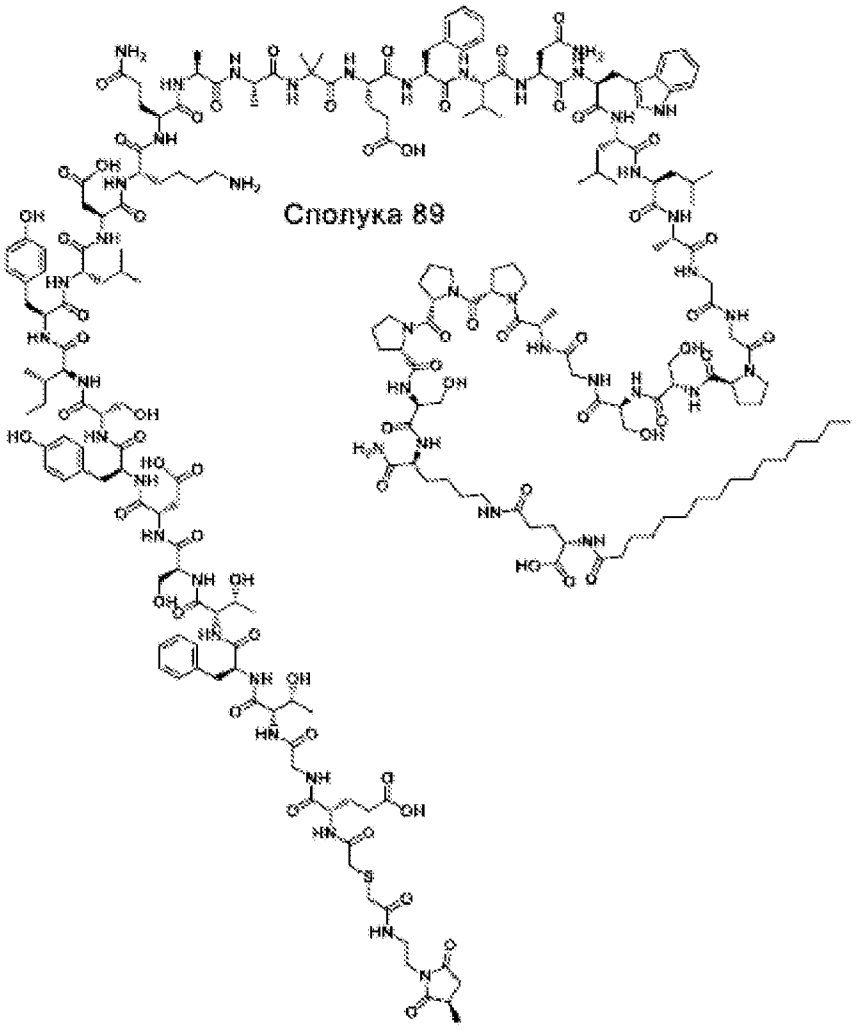
Фіг. 1 (продовження)



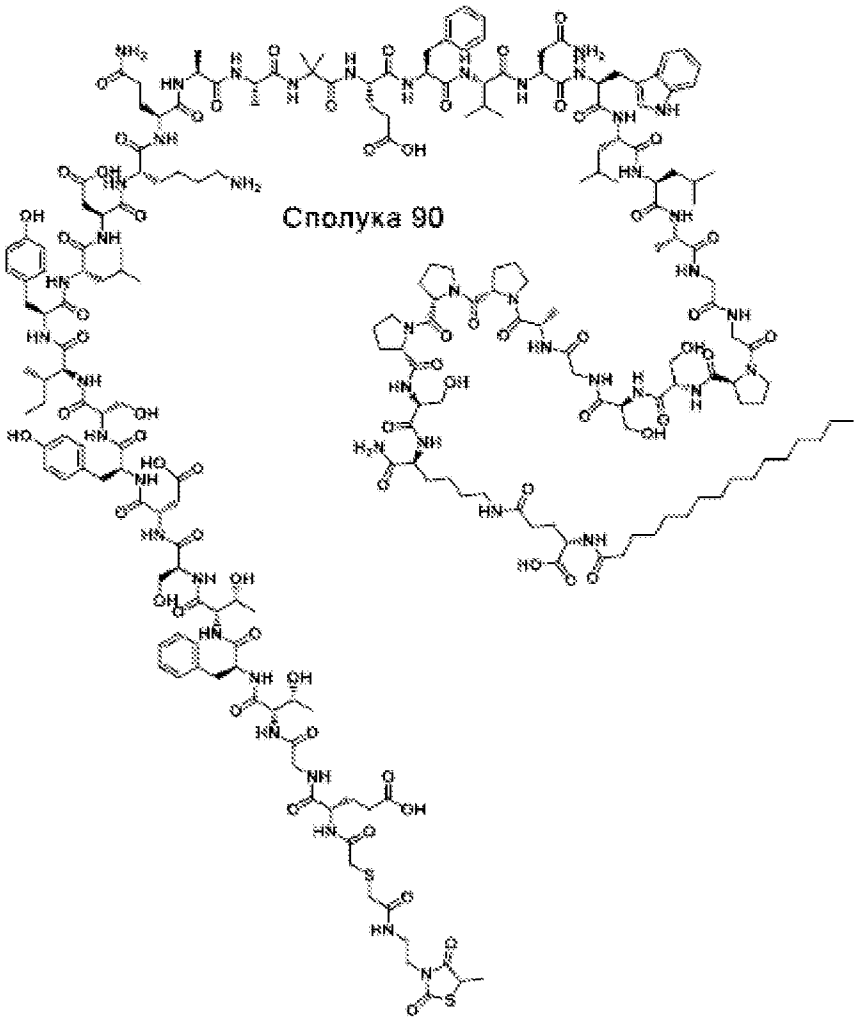
Фіг. 1 (продовження)



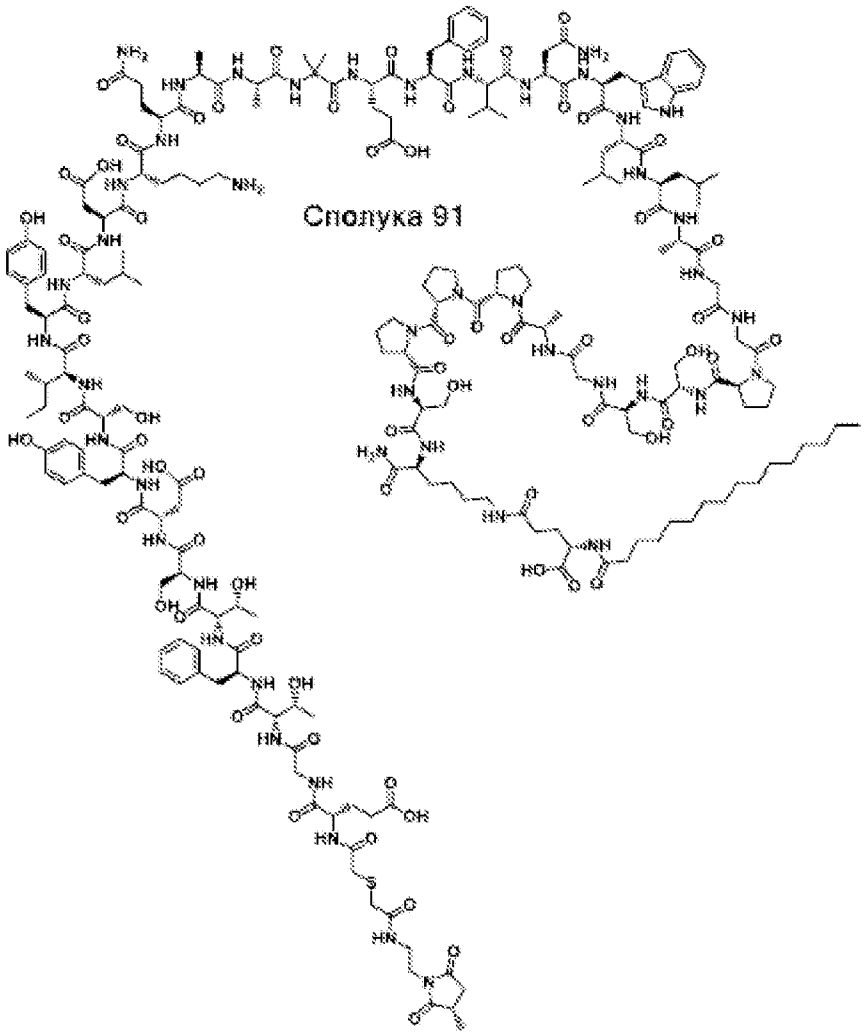
Фіг. 1 (продовження)



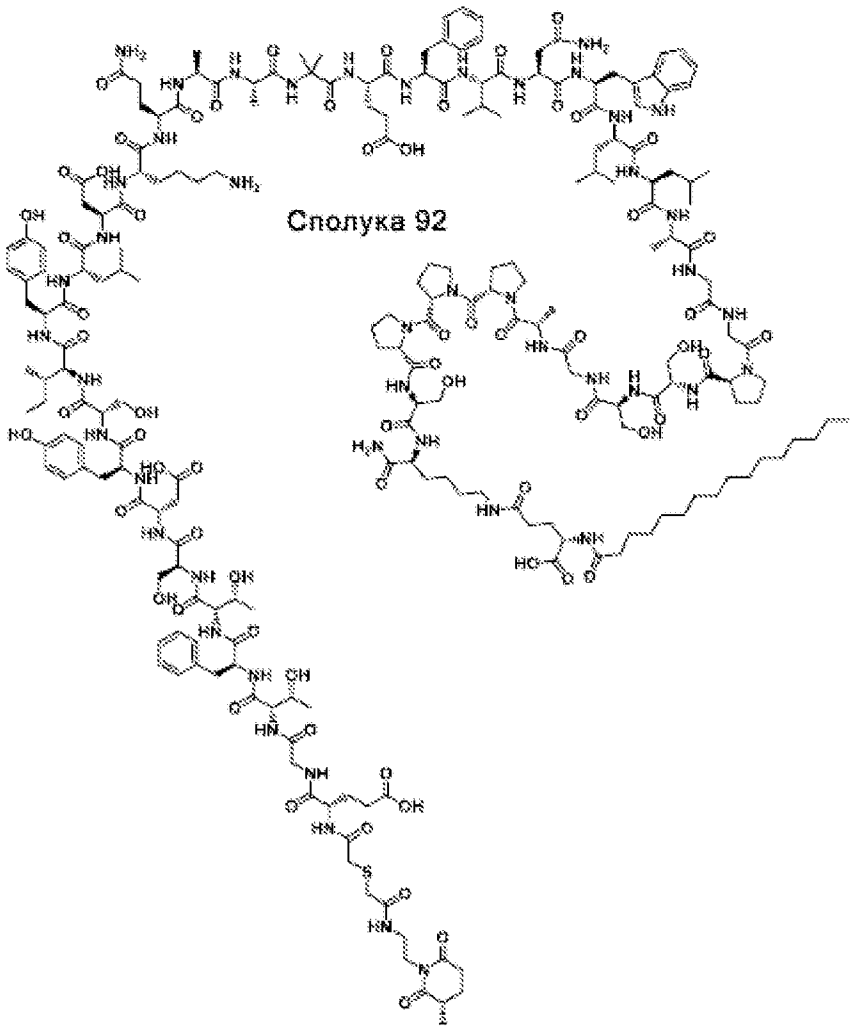
Фіг. 1 (продовження)



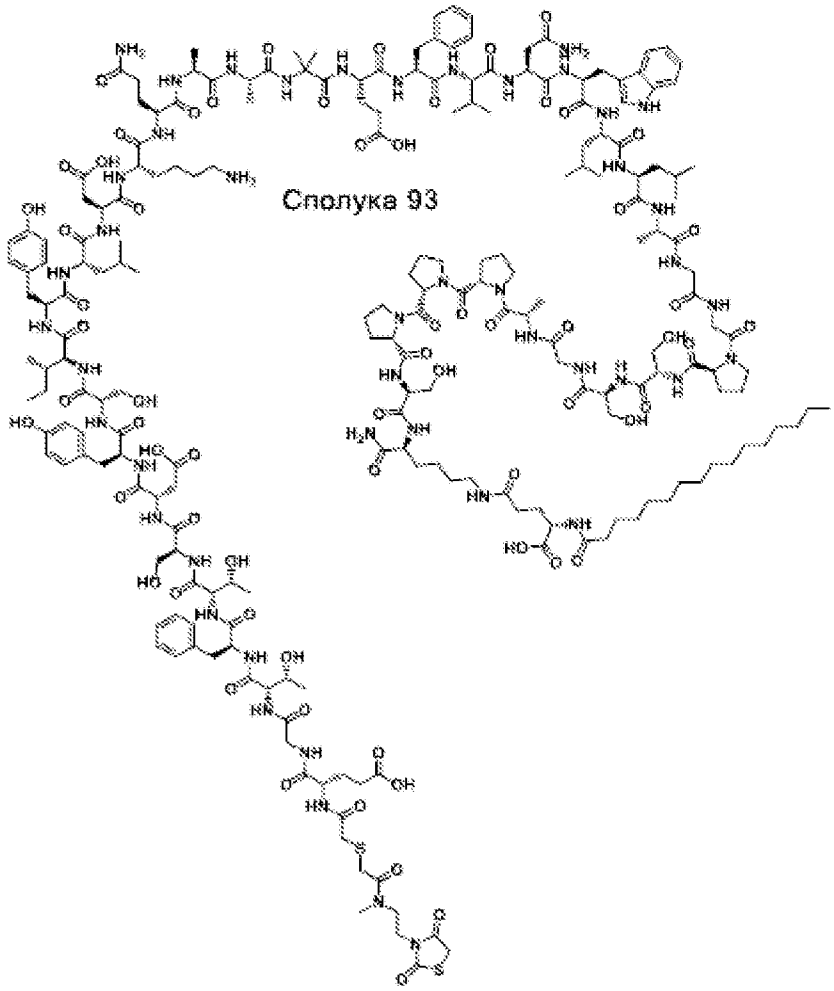
Фіг. 1 (продовження)



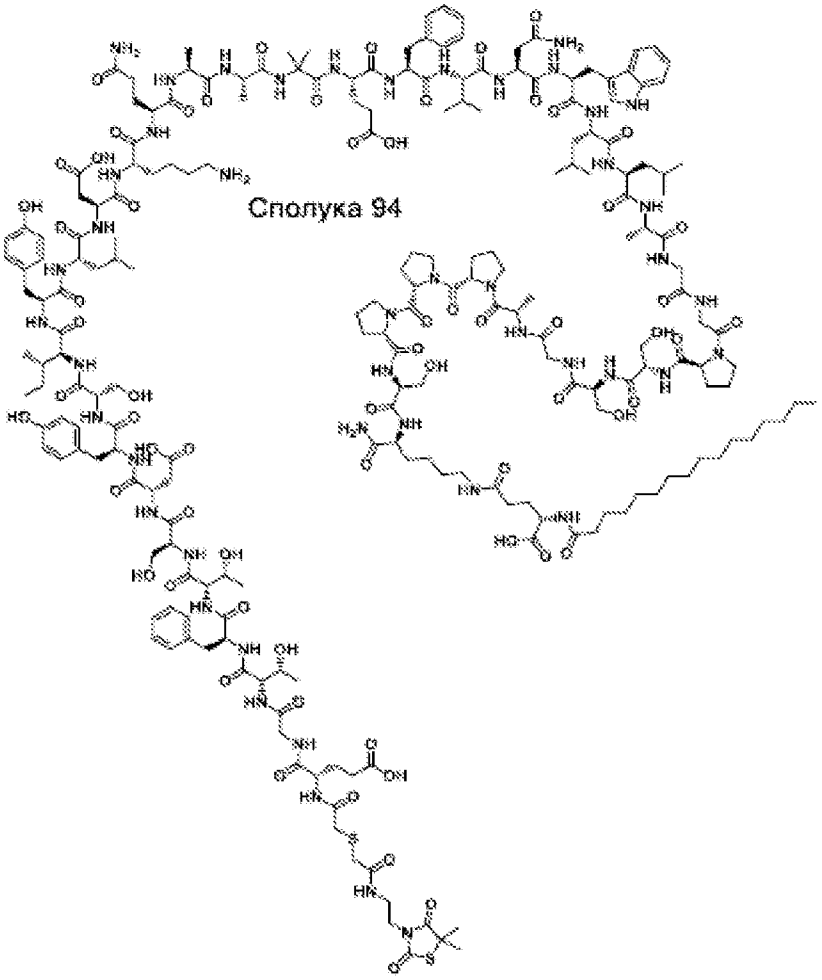
Фіг. 1 (продовження)



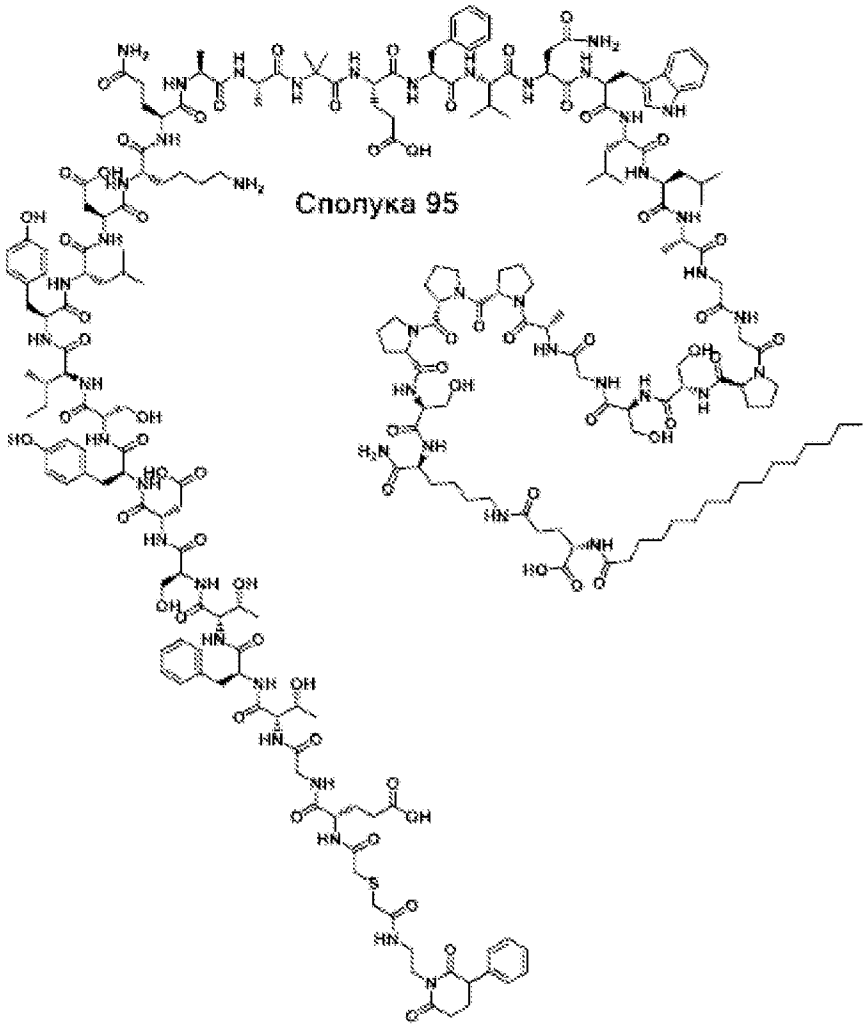
Фіг. 1 (продовження)



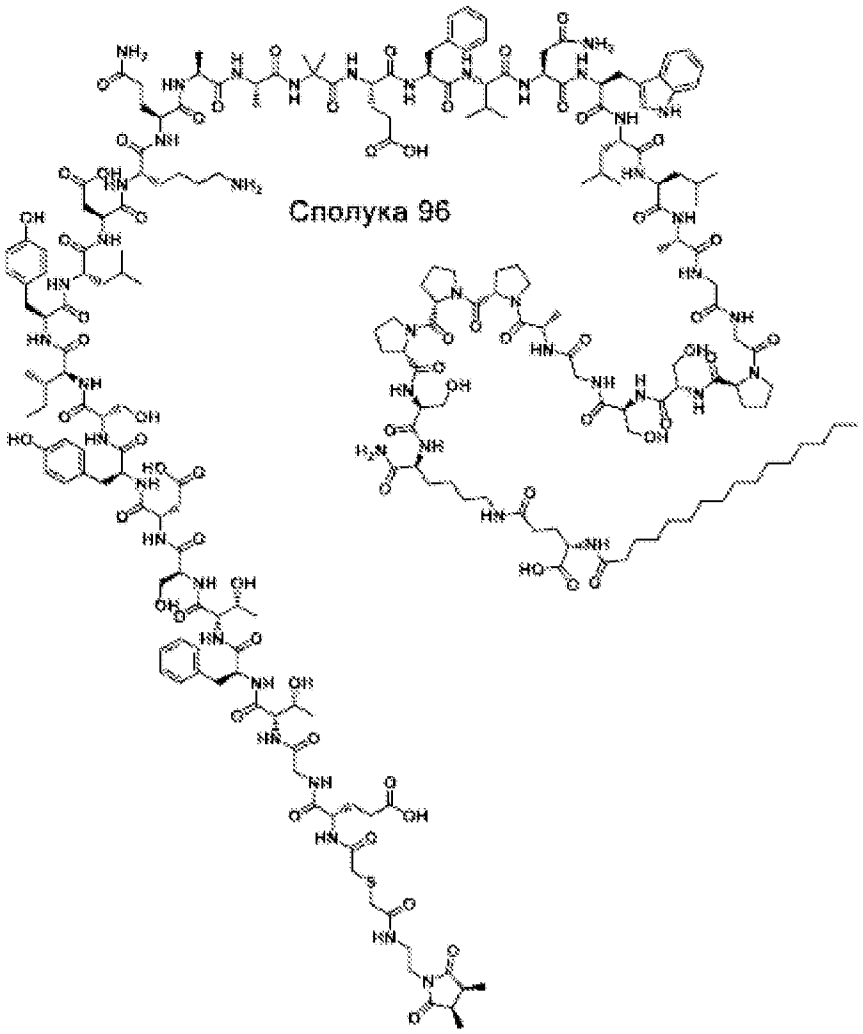
Фіг. 1 (продовження)



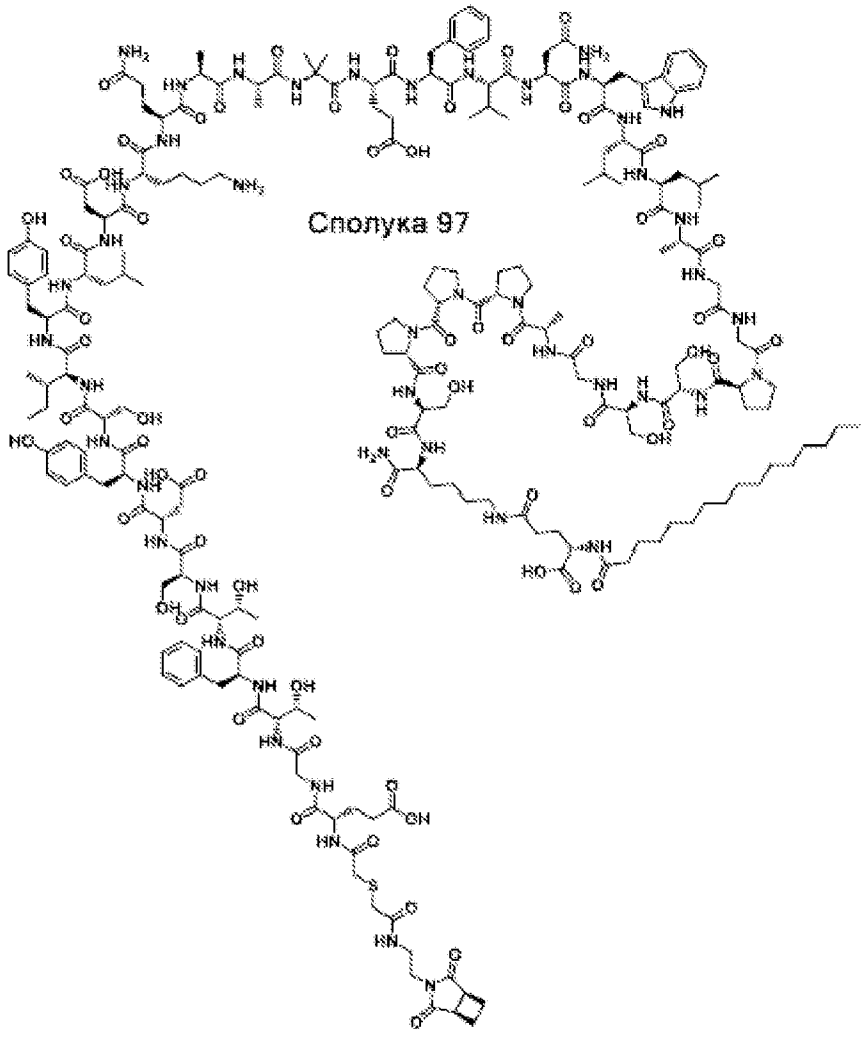
Фіг. 1 (продовження)



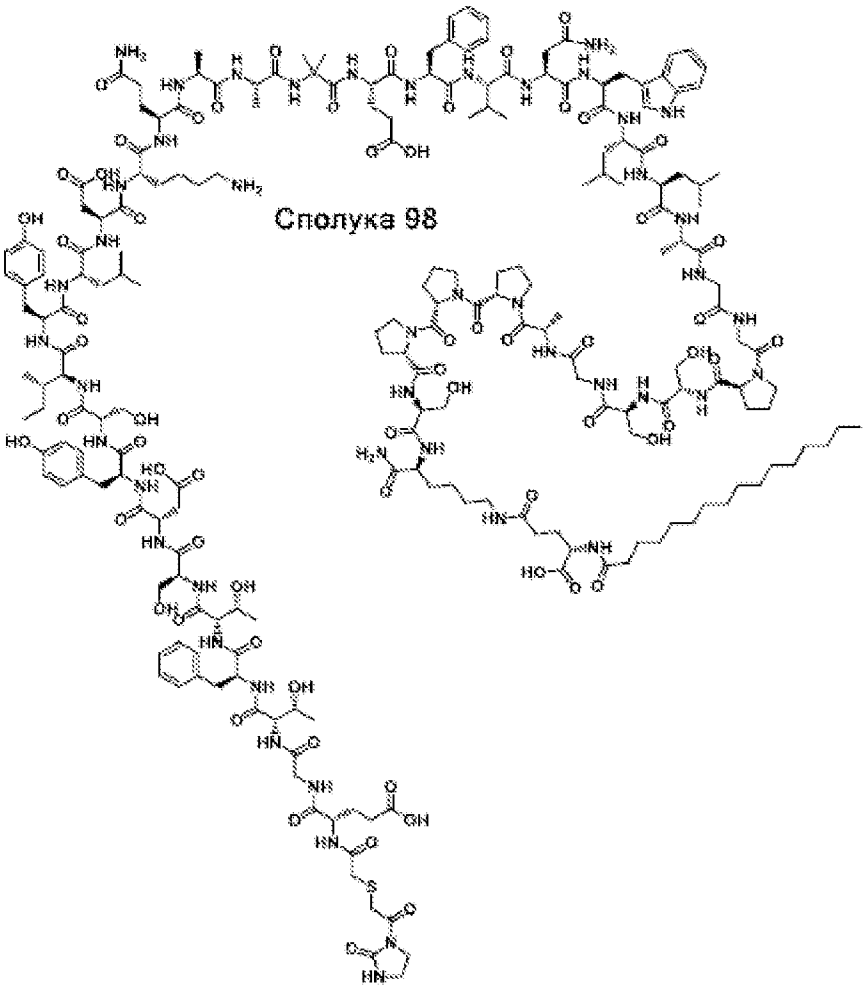
Фіг. 1 (продовження)



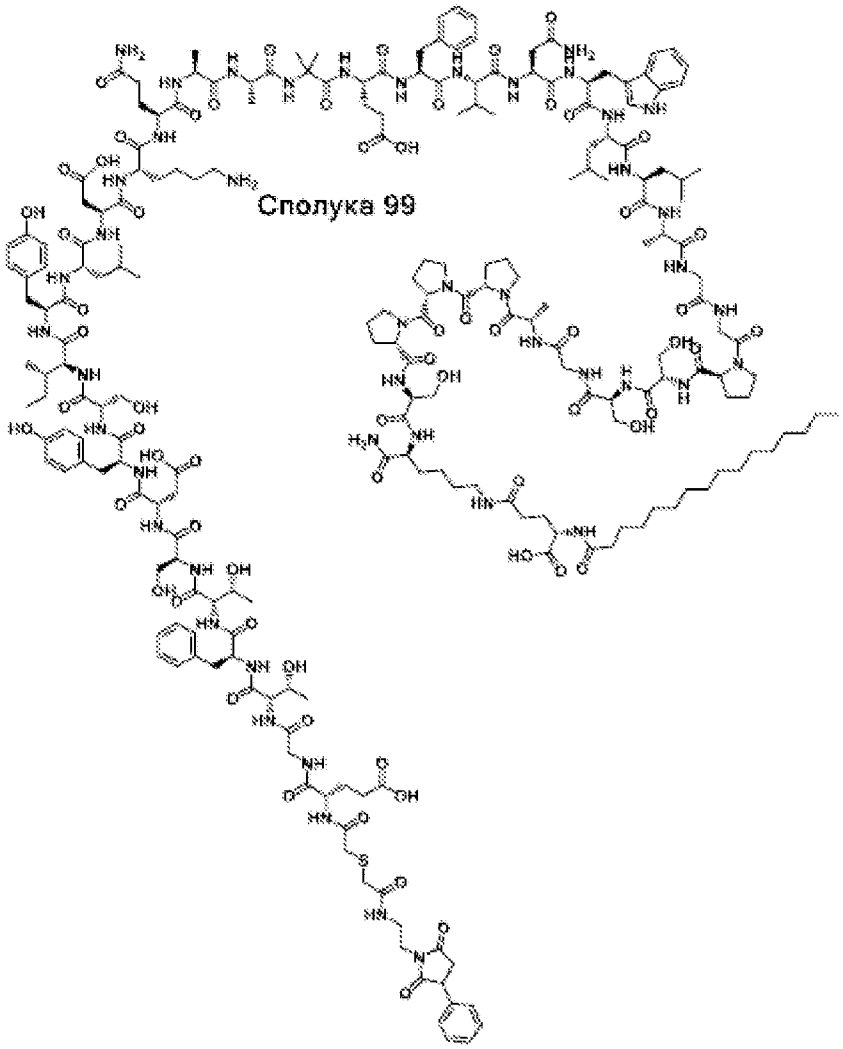
Фіг. 1 (продовження)



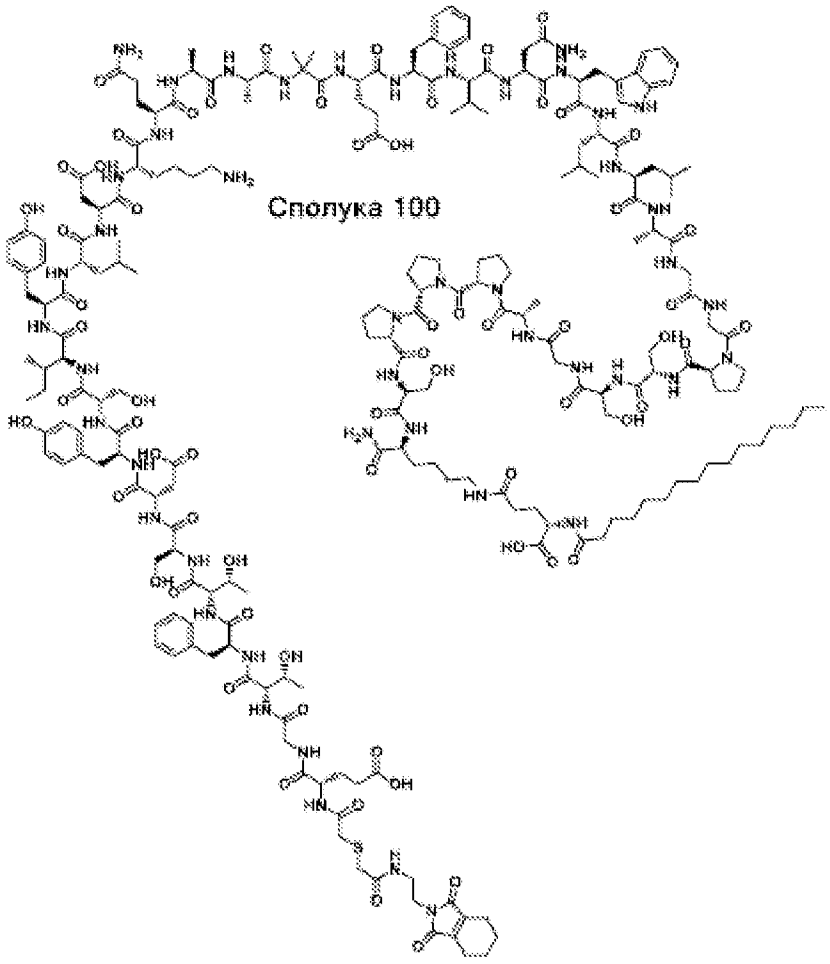
Фіг. 1 (продовження)



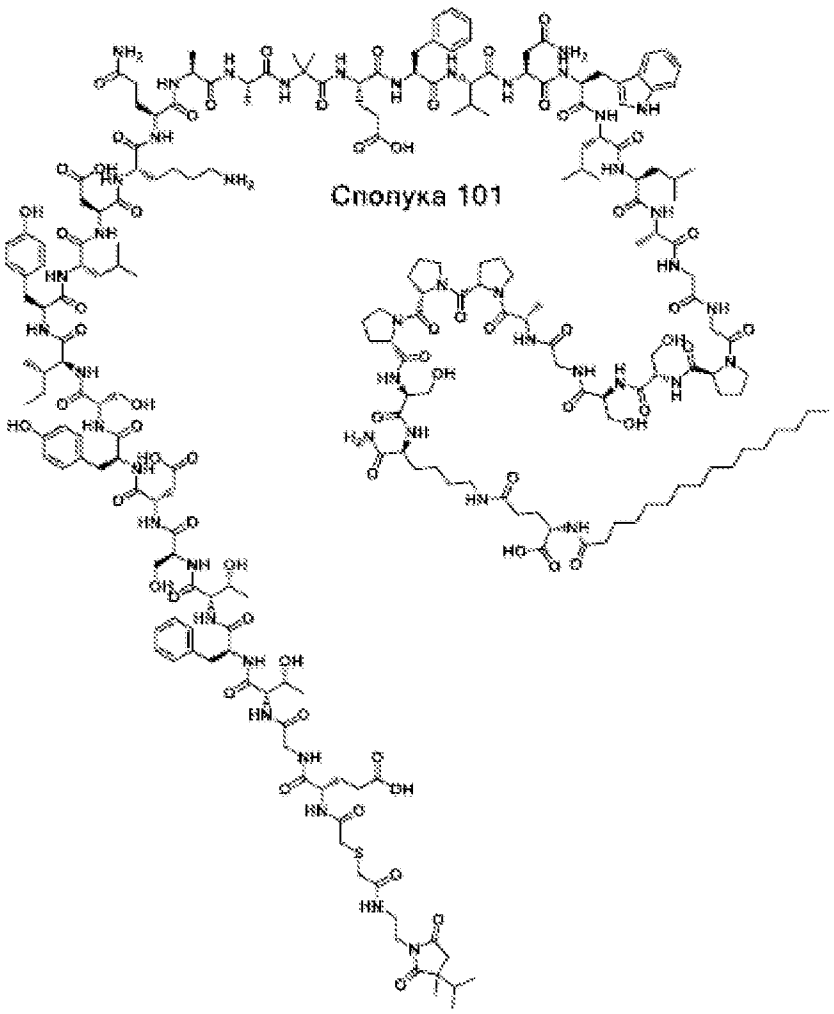
Фіг. 1 (продовження)



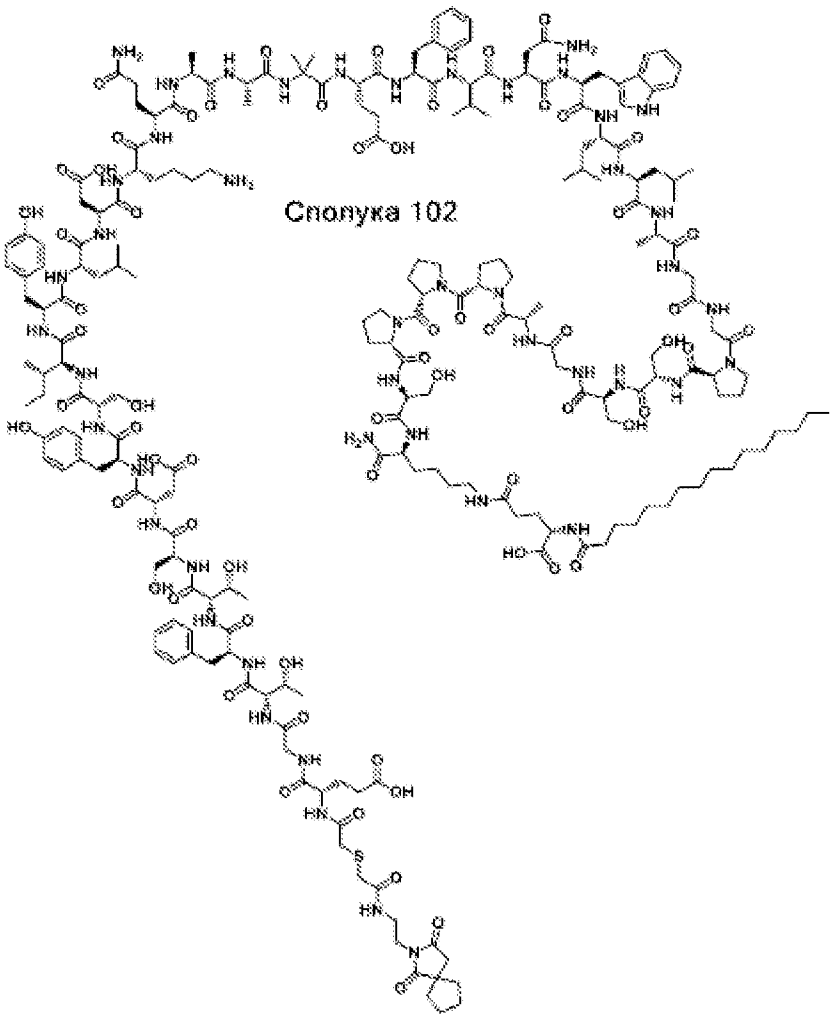
Фіг. 1 (продовження)



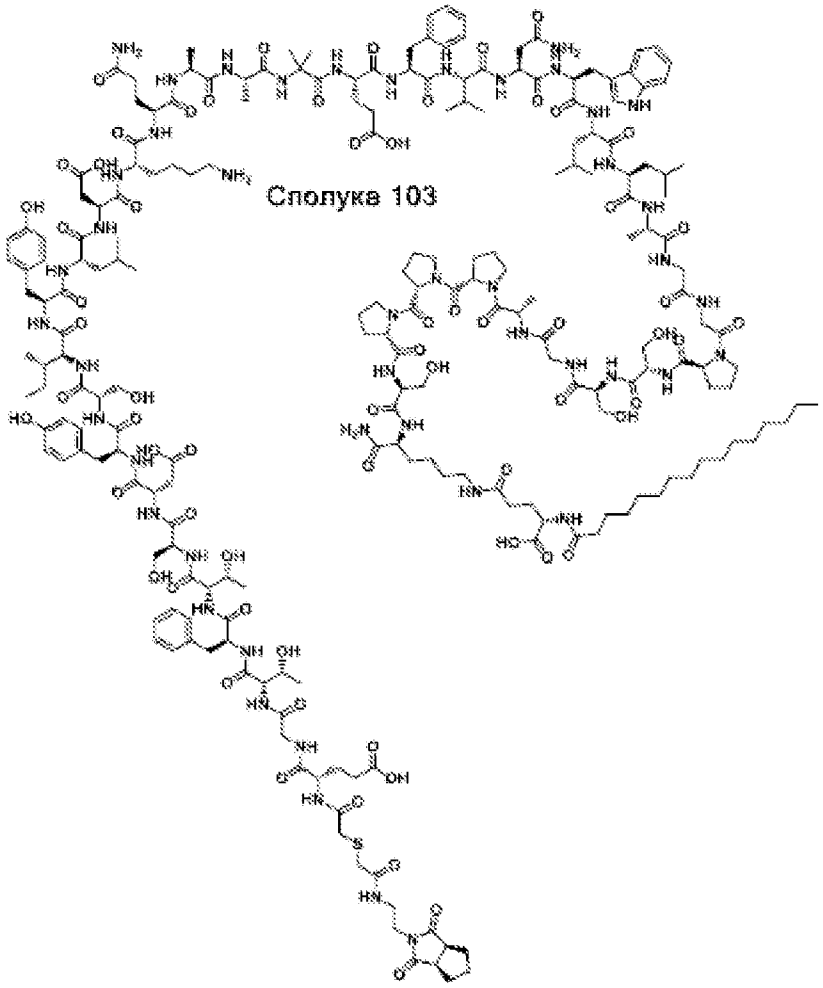
Фіг. 1 (продовження)



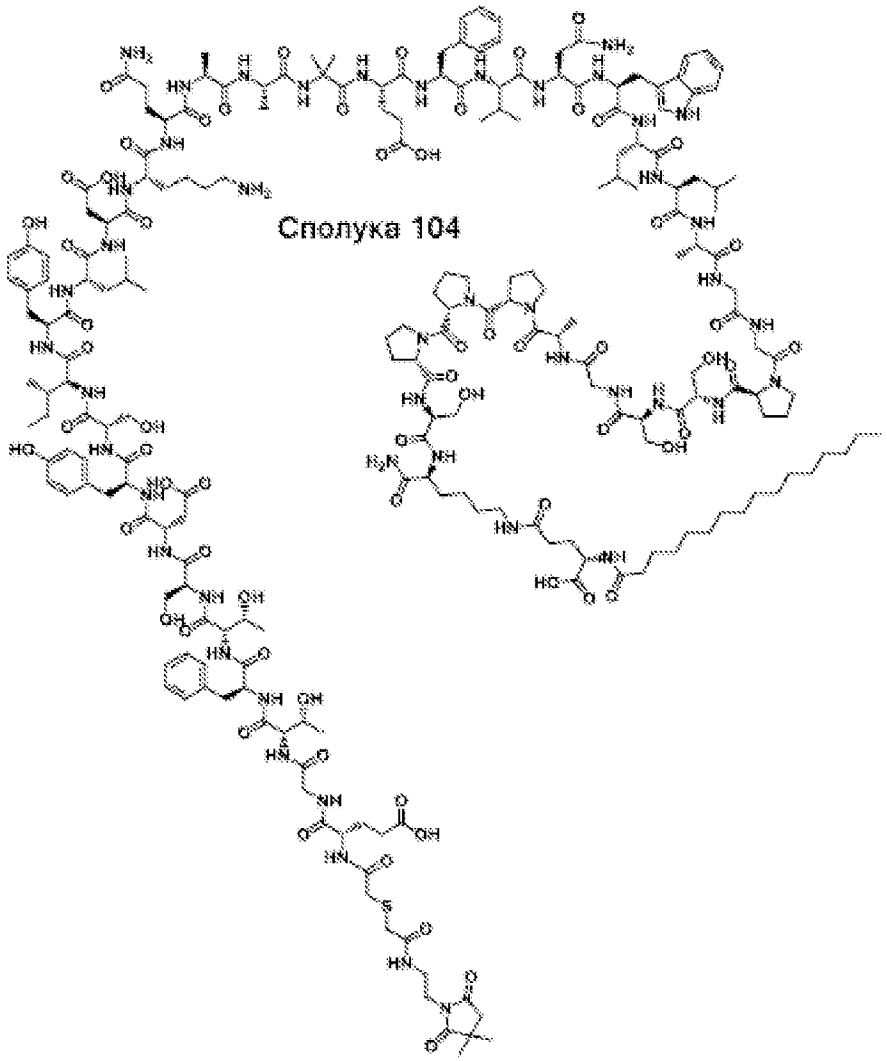
Фіг. 1 (продовження)



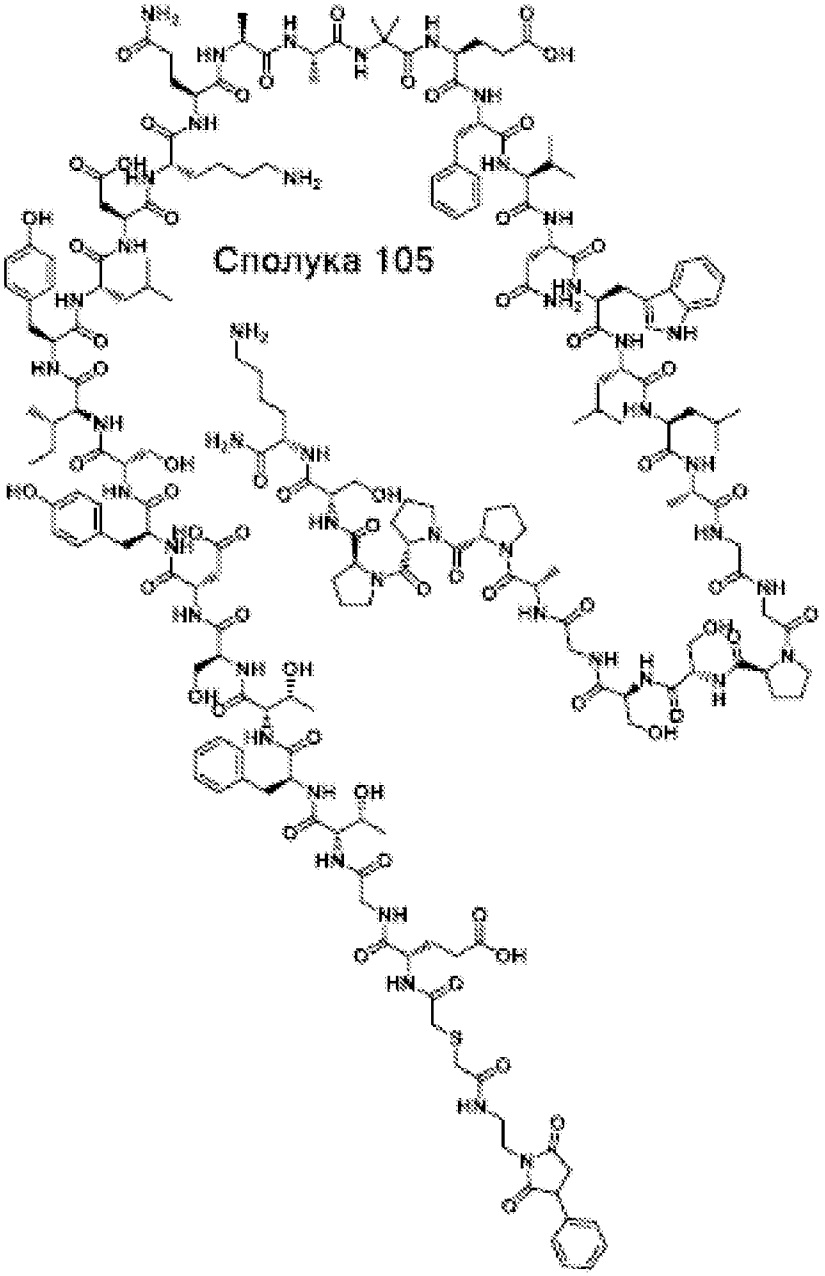
Фіг. 1 (продовження)



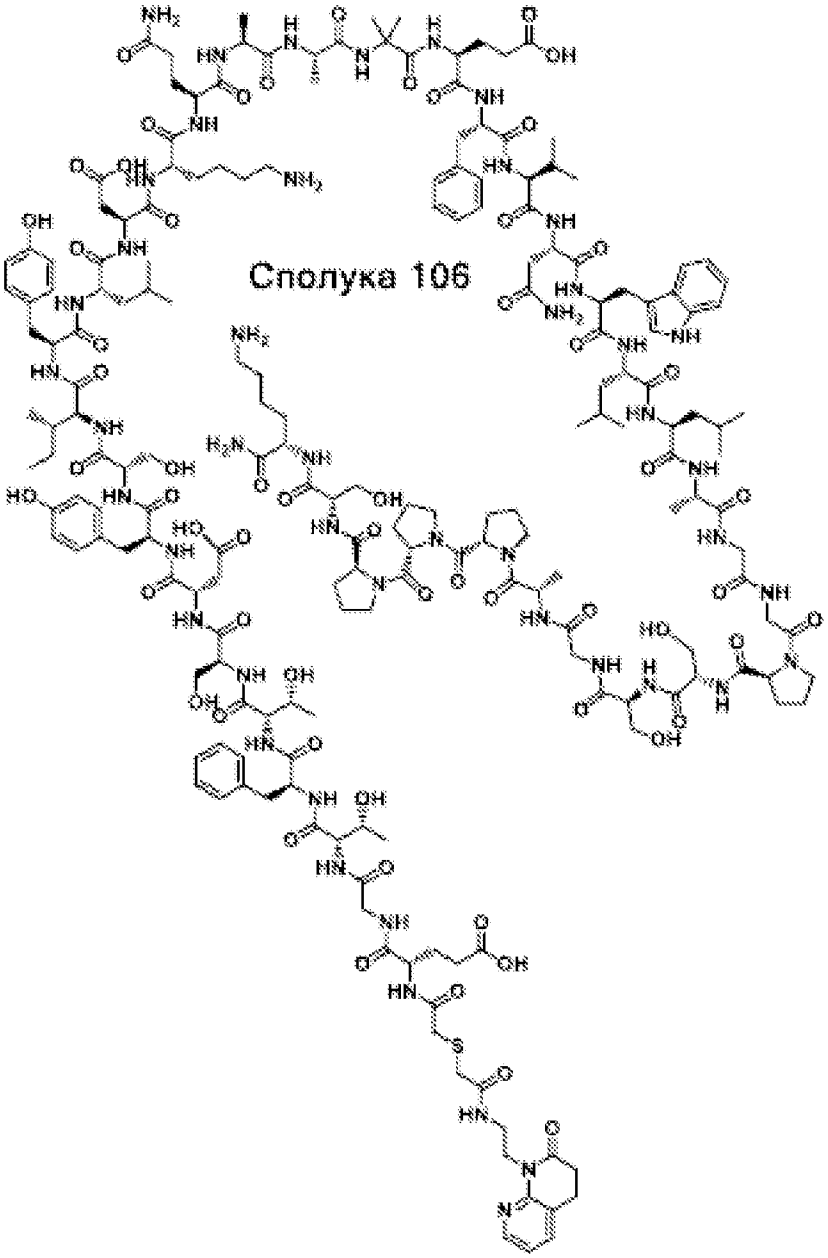
Фіг. 1 (продовження)



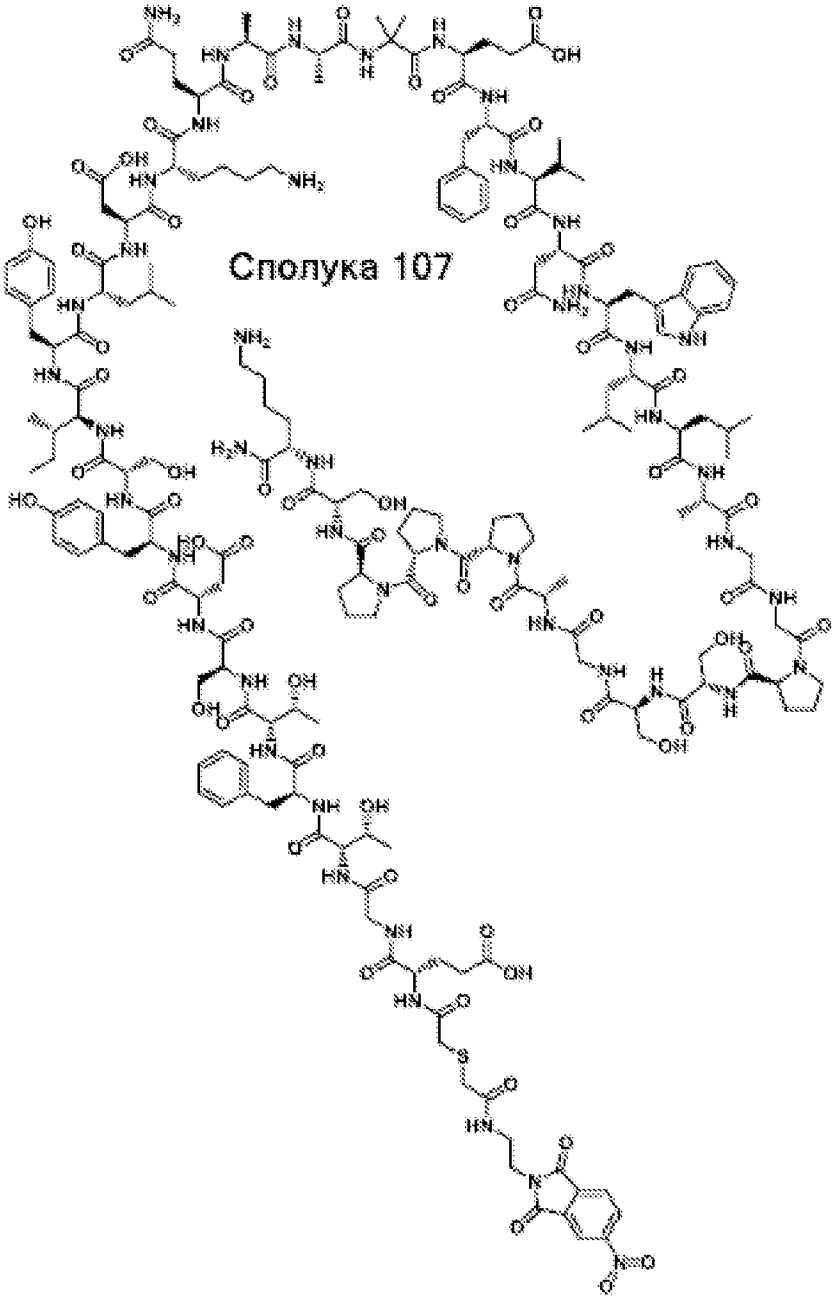
Фіг. 1 (продовження)



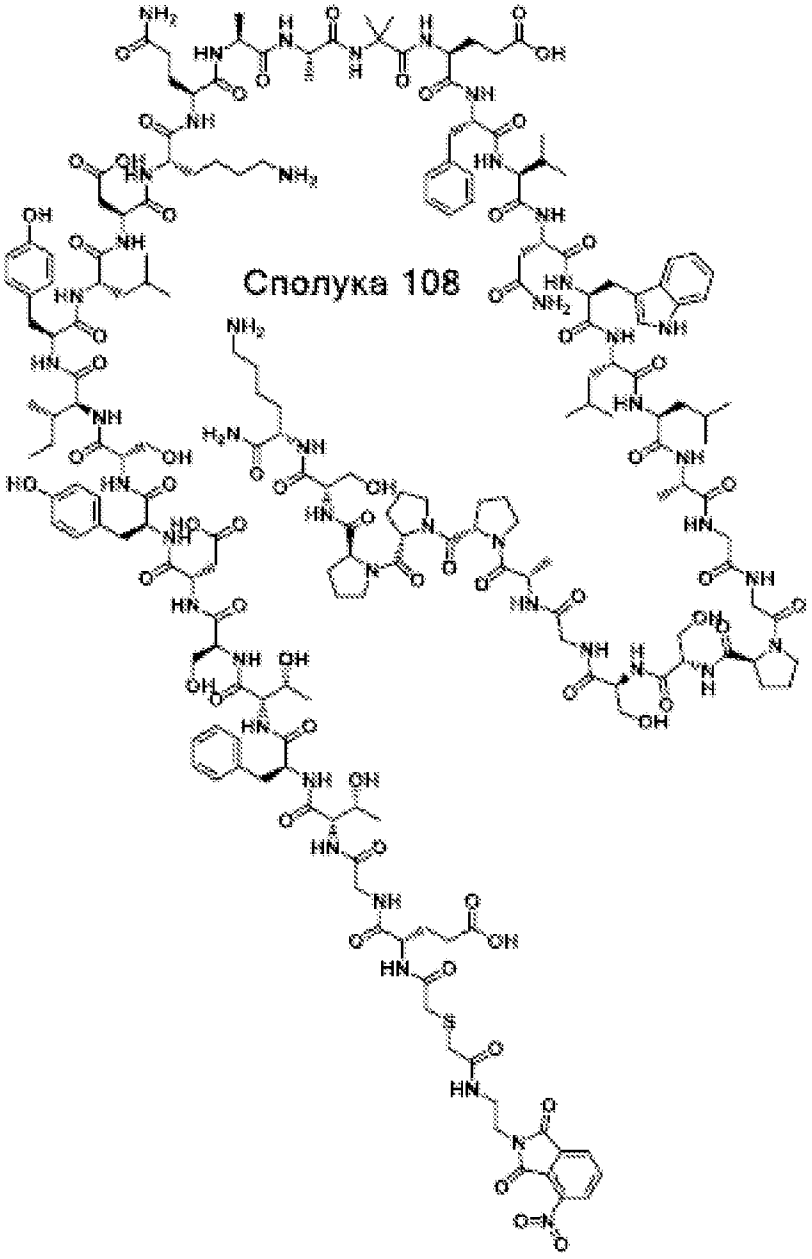
Фіг. 1 (продовження)



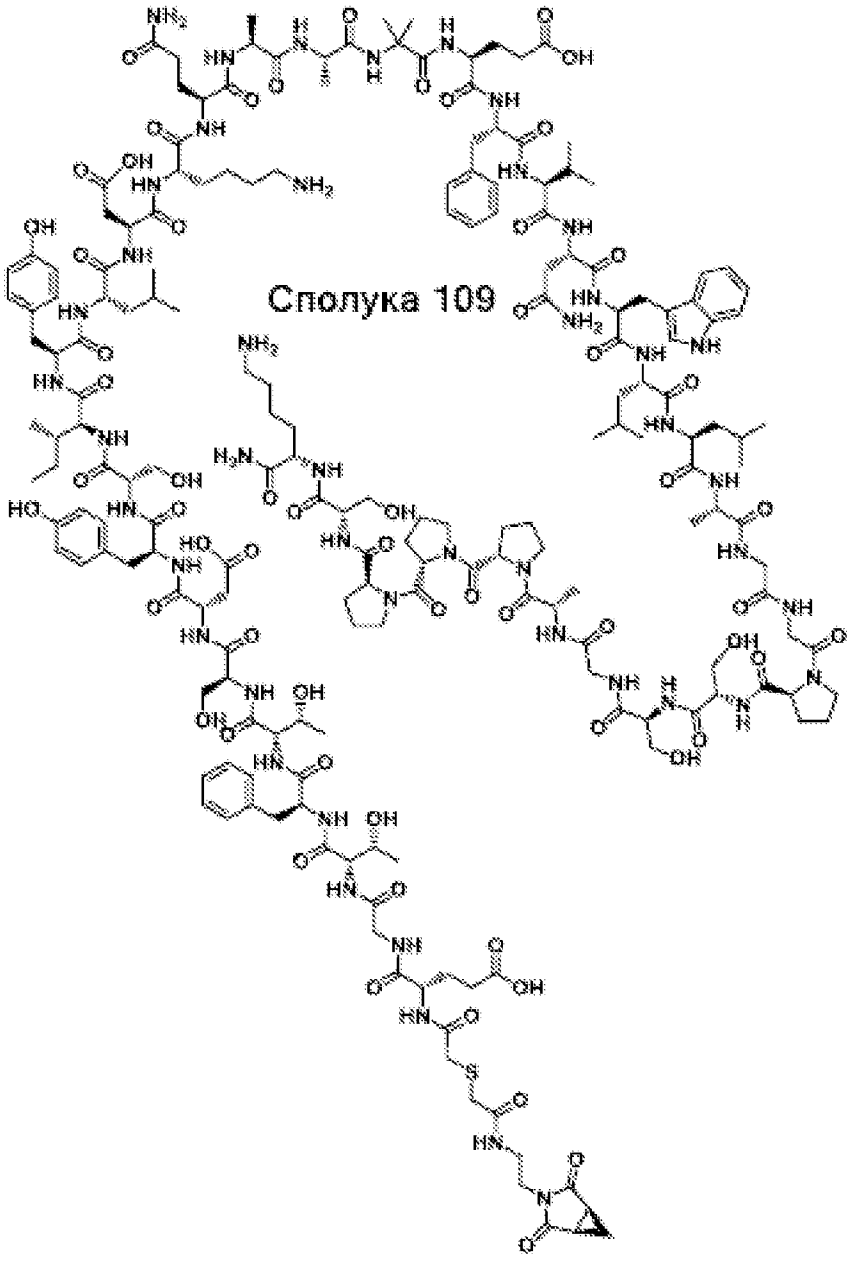
Фіг. 1 (продовження)



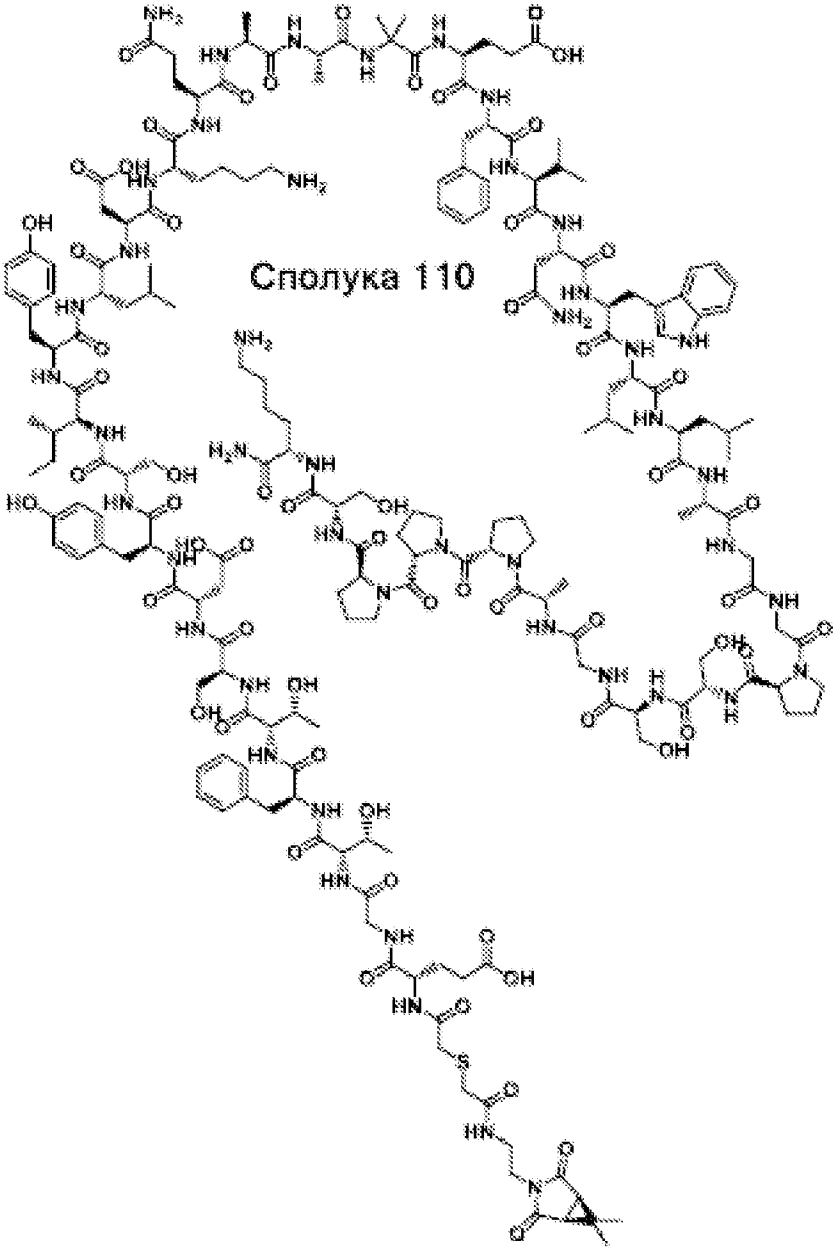
Фіг. 1 (продовження)



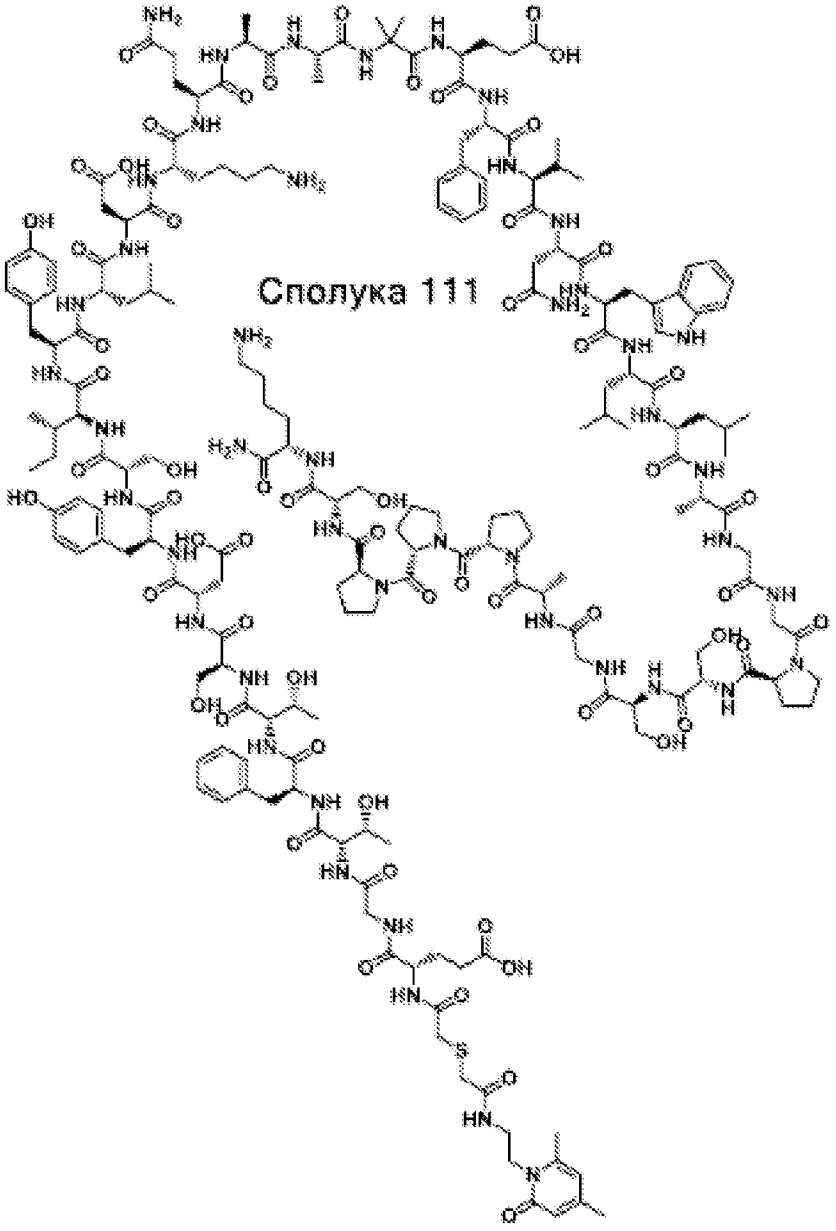
Фіг. 1 (продовження)



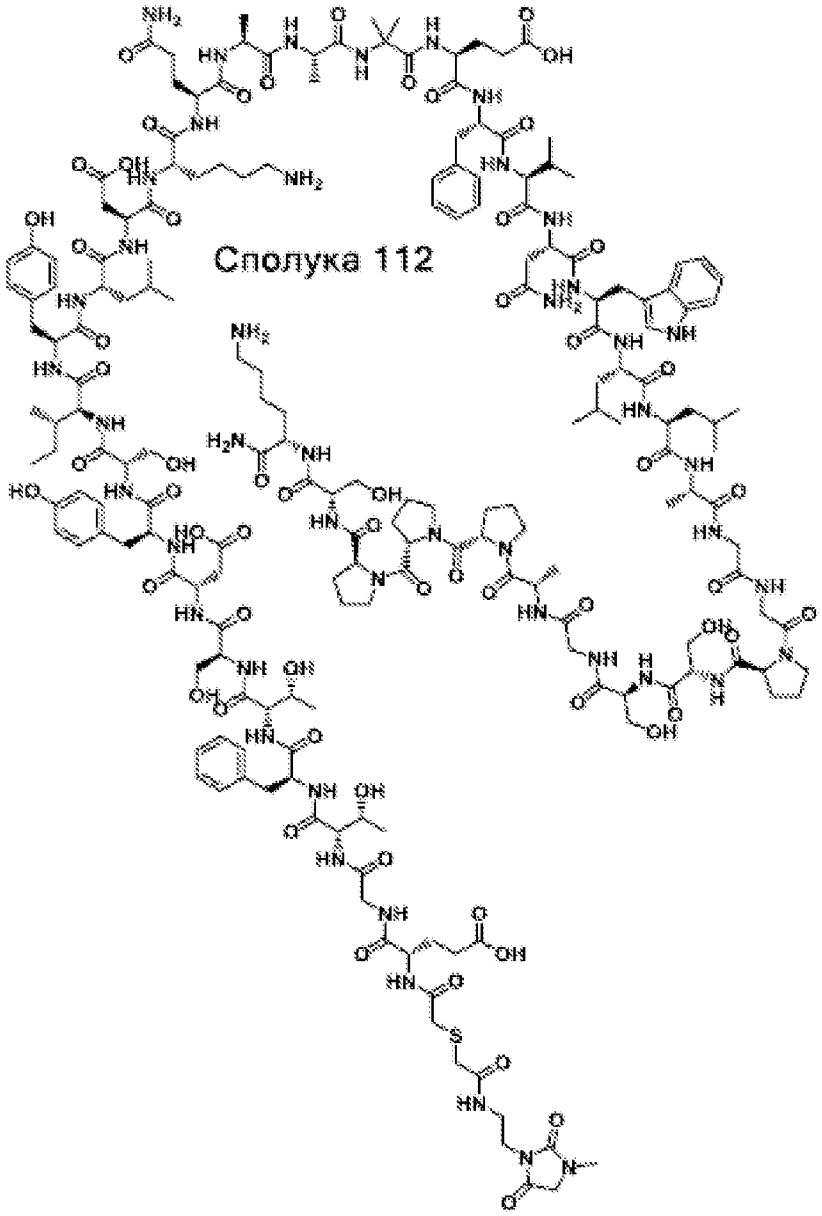
Фіг. 1 (продовження)



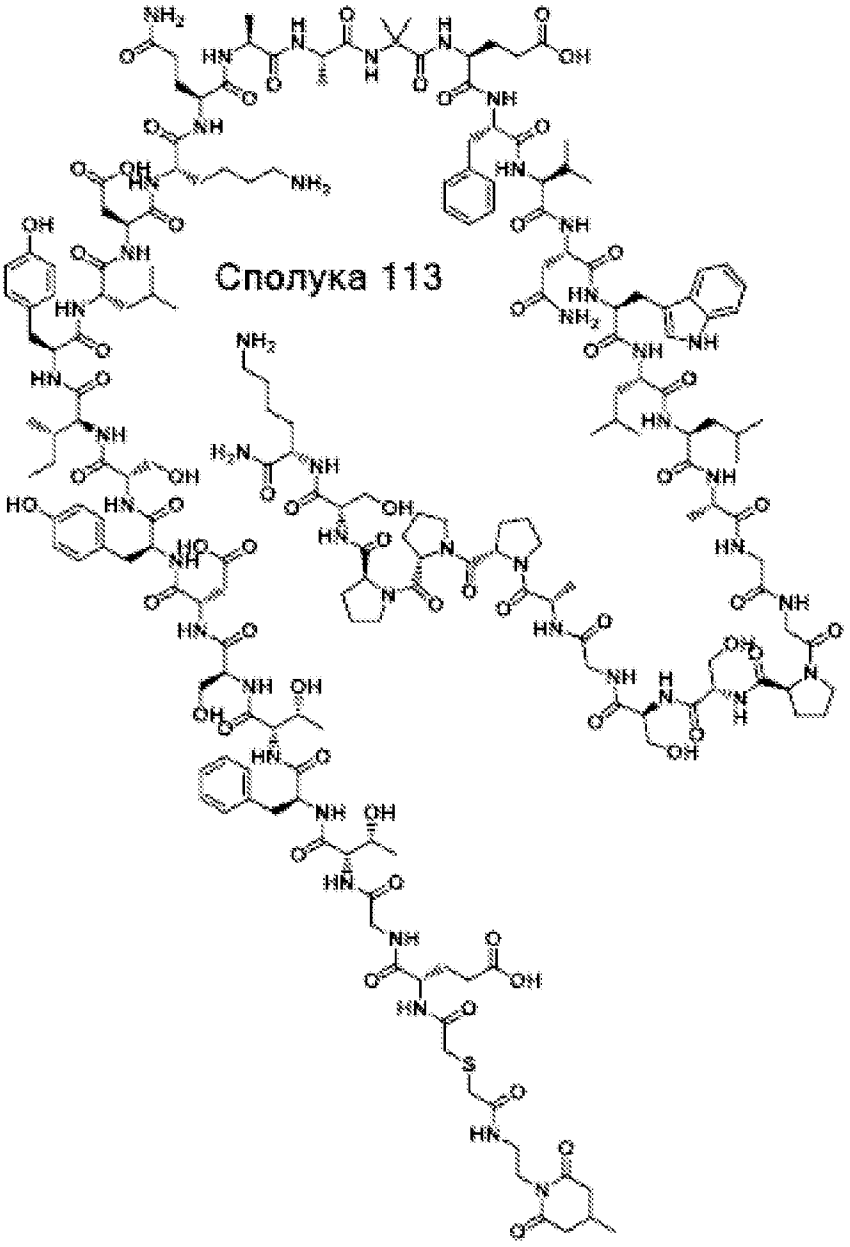
Фіг. 1 (продовження)



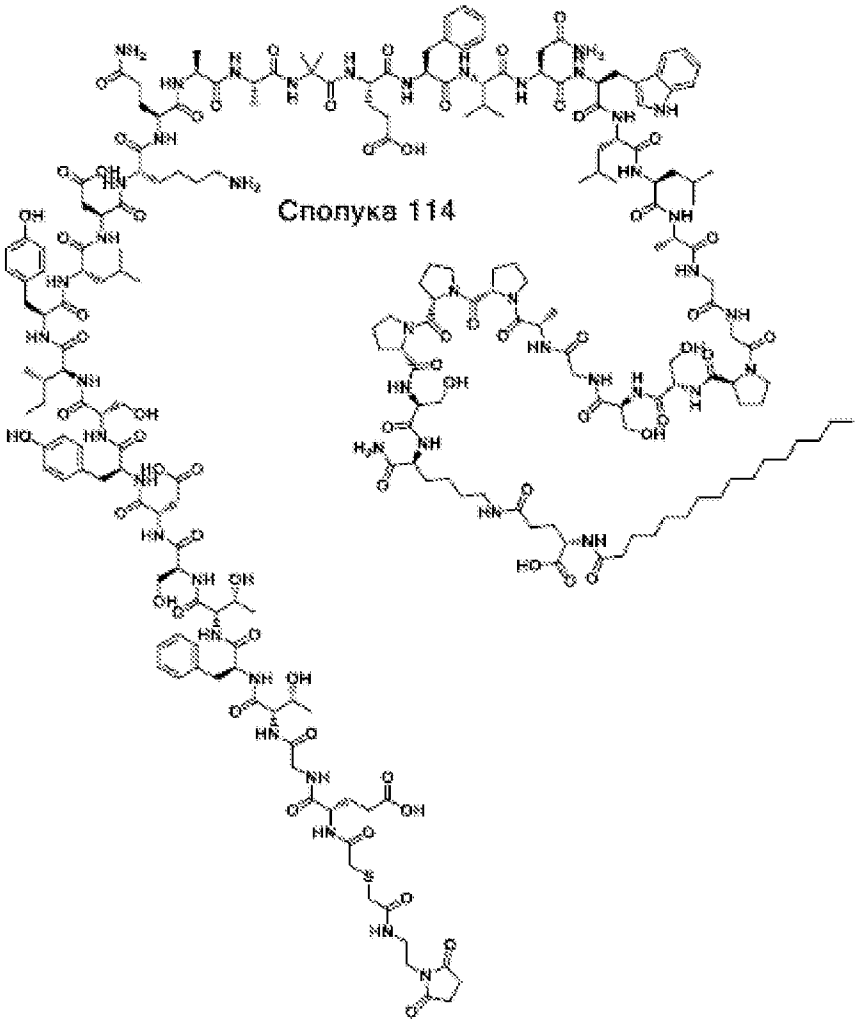
Фіг. 1 (продовження)



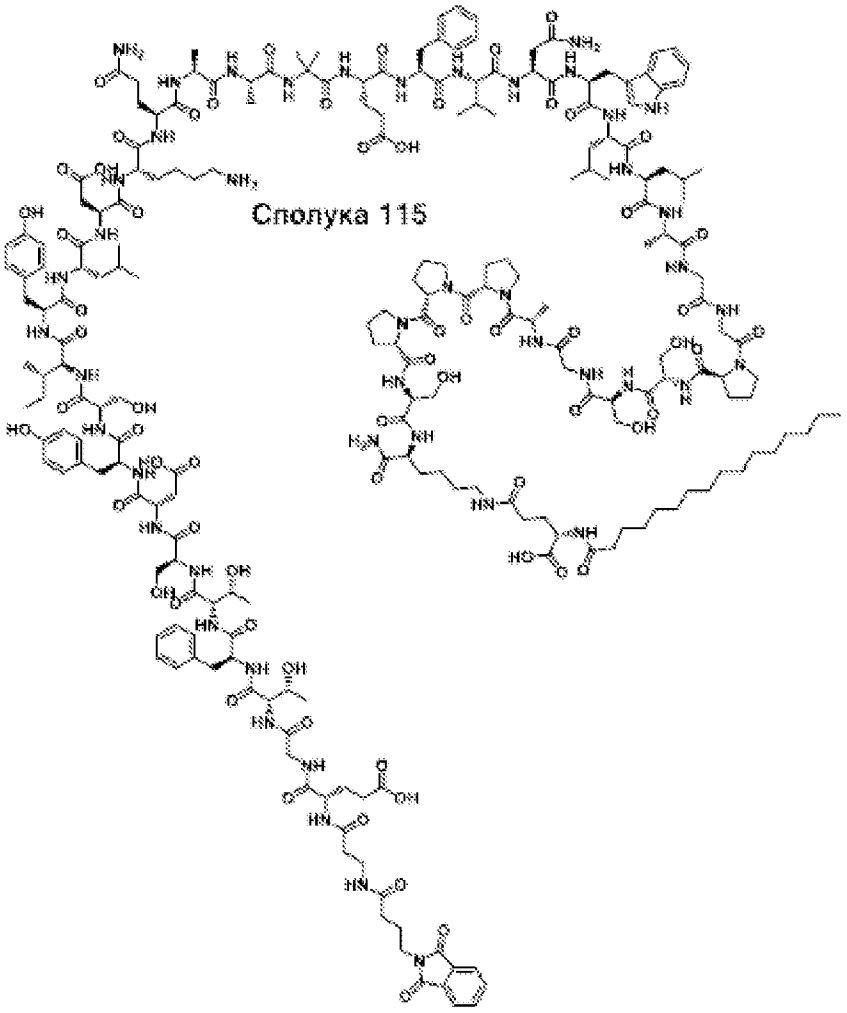
Фіг. 1 (продовження)



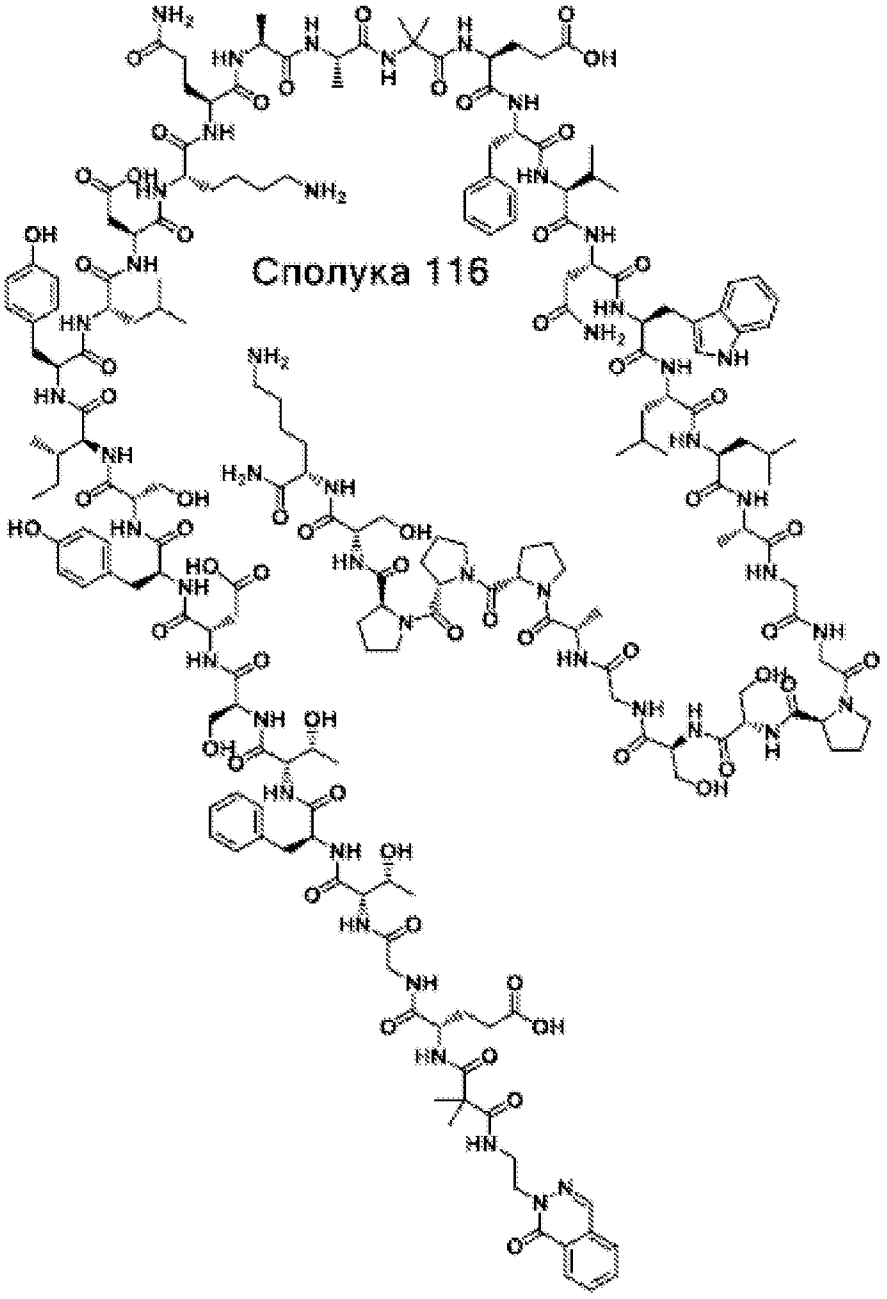
Фіг. 1 (продовження)



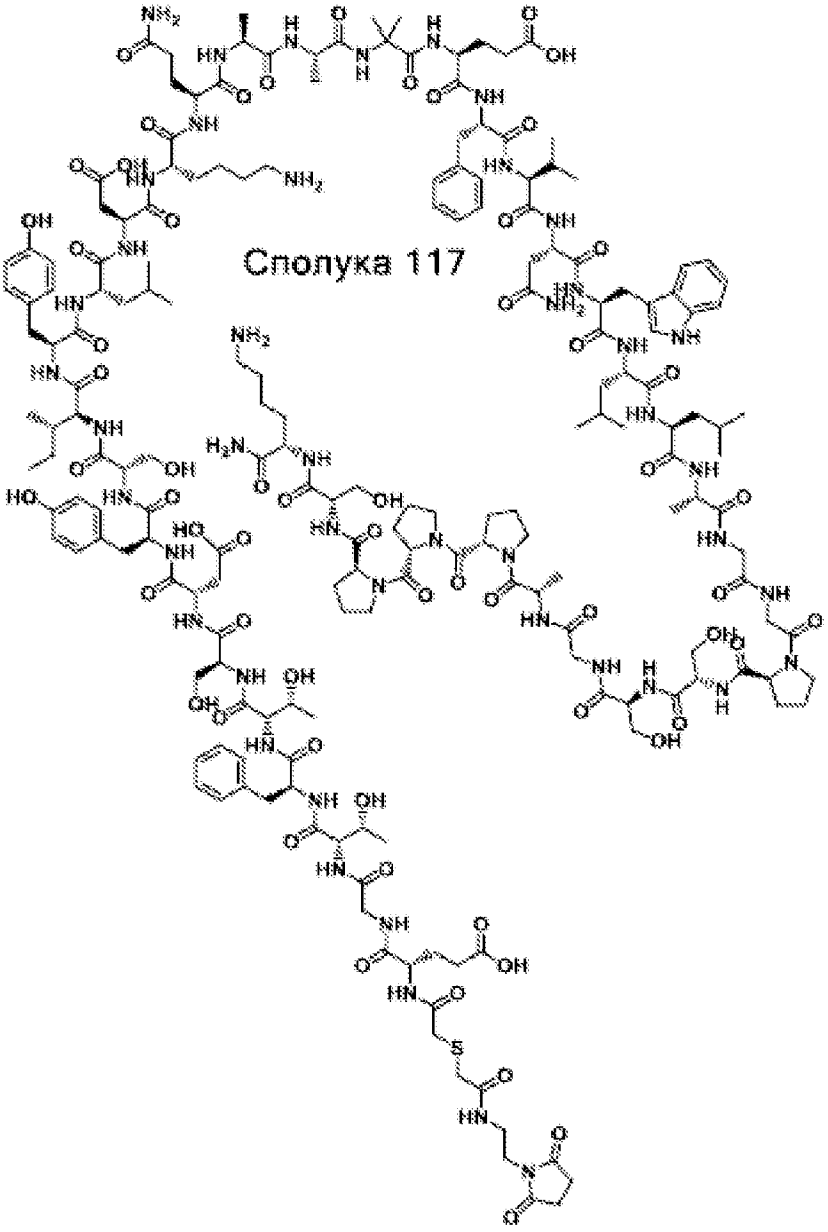
Фіг. 1 (продовження)



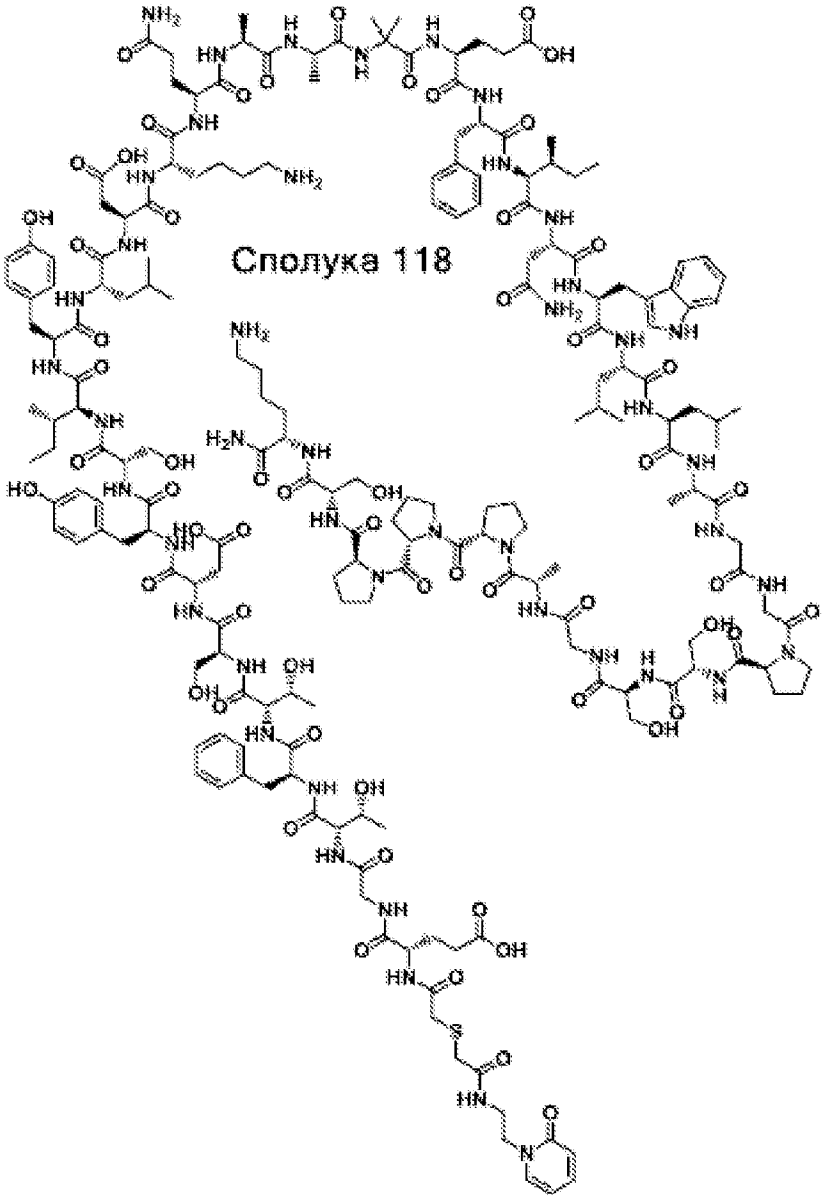
Фіг. 1 (продовження)



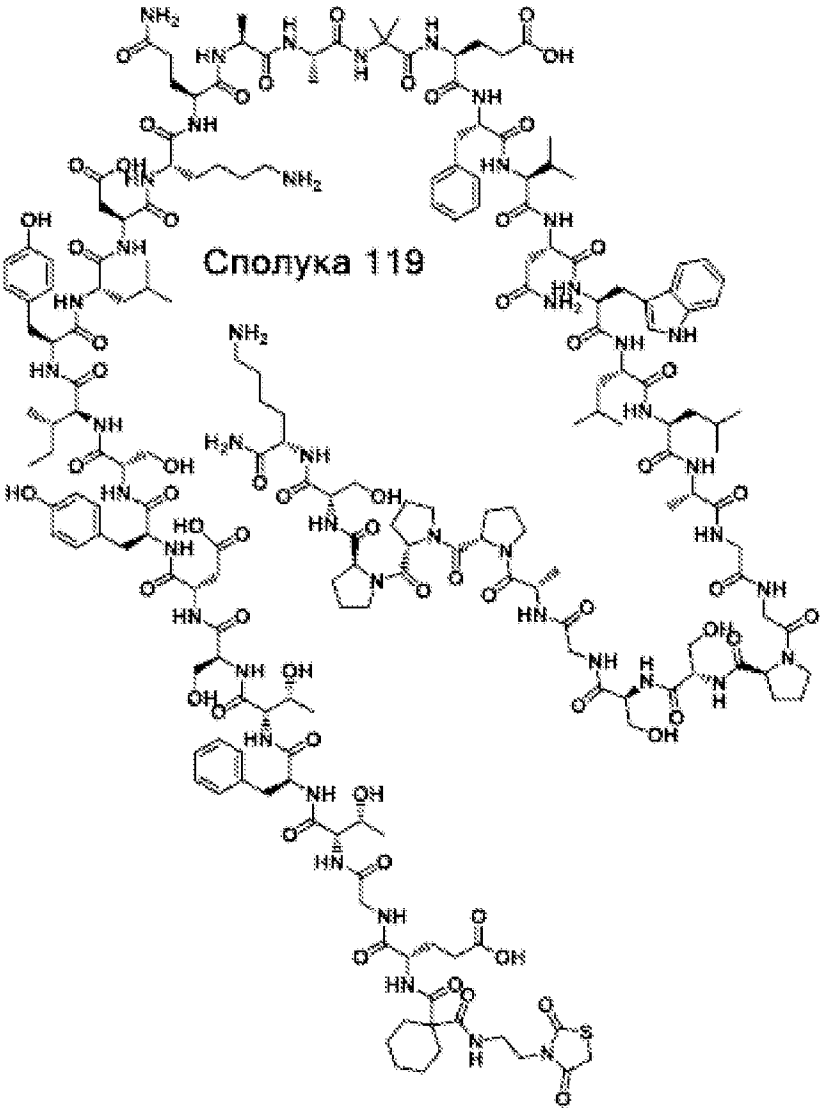
Фіг. 1 (продовження)



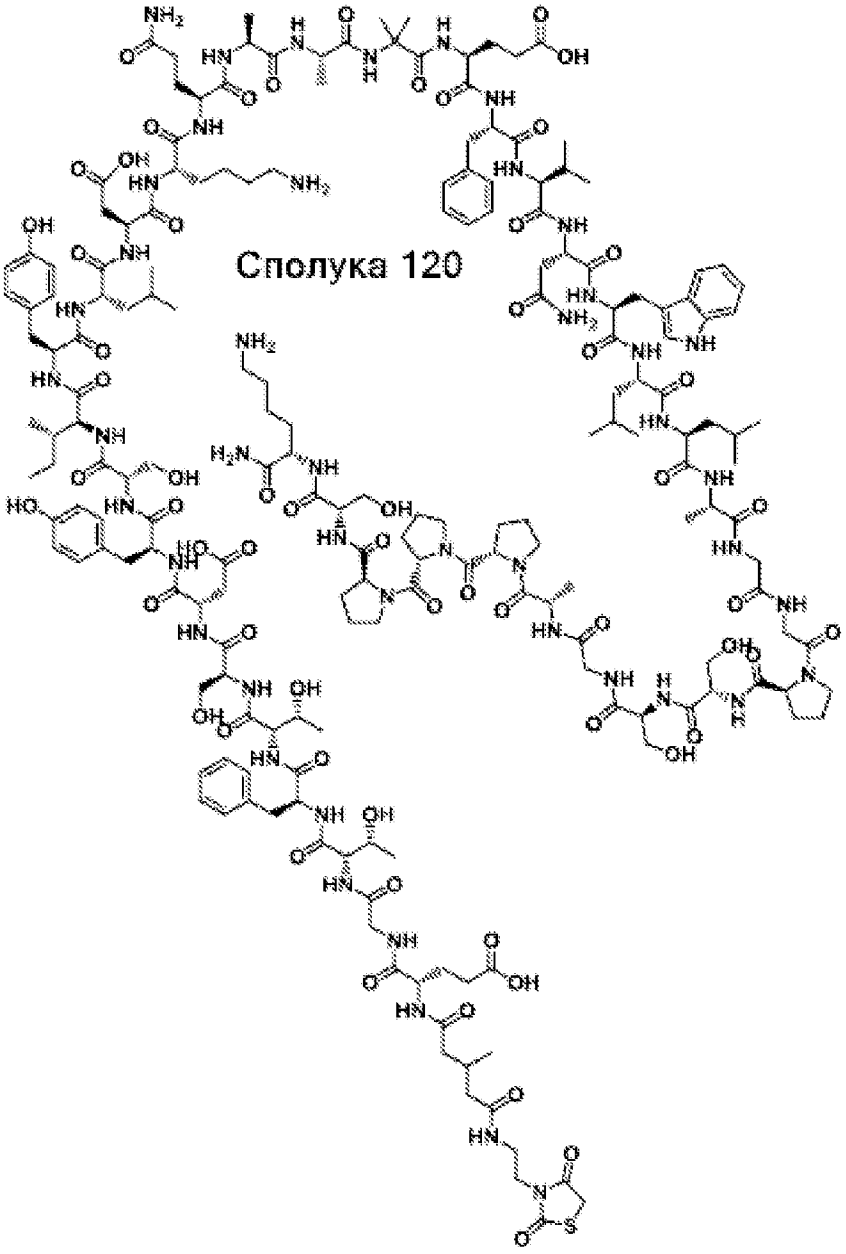
Фіг. 1 (продовження)



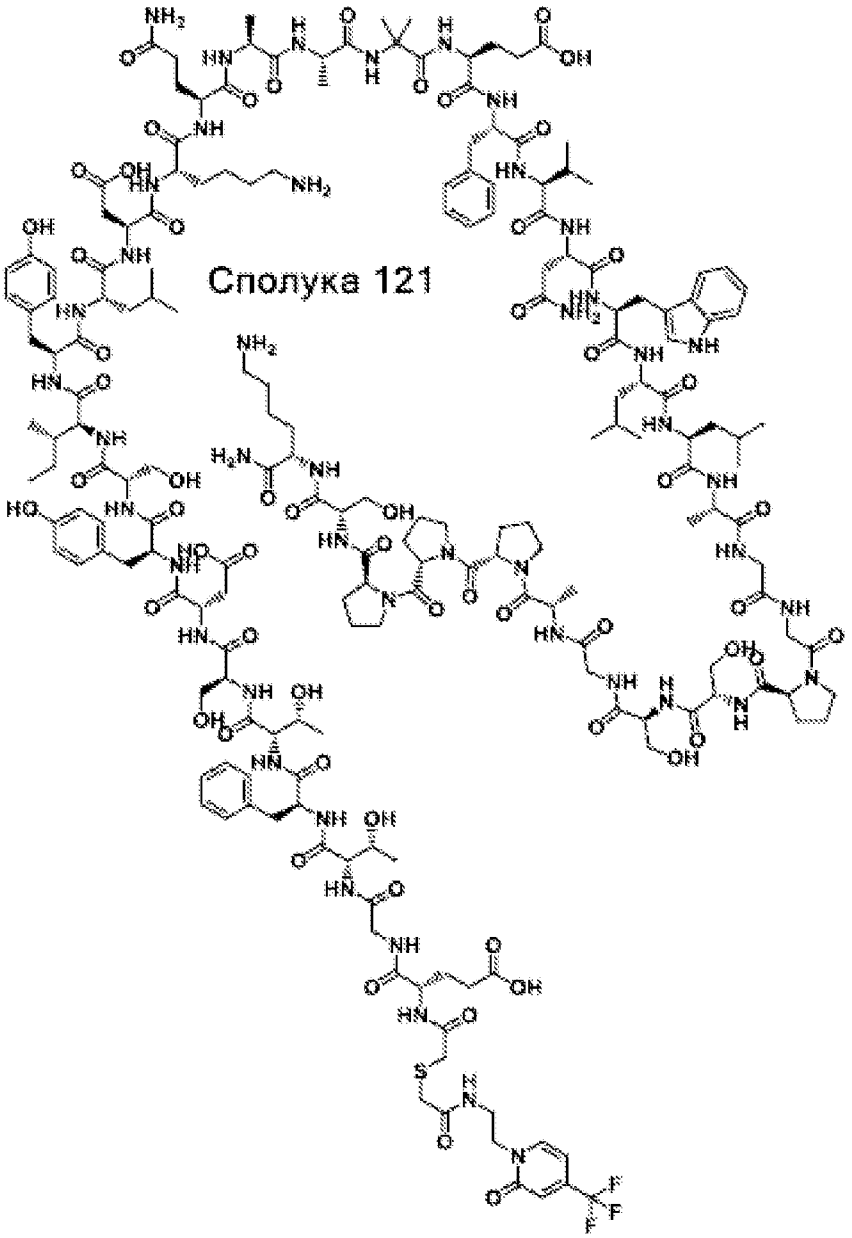
Фіг. 1 (продовження)



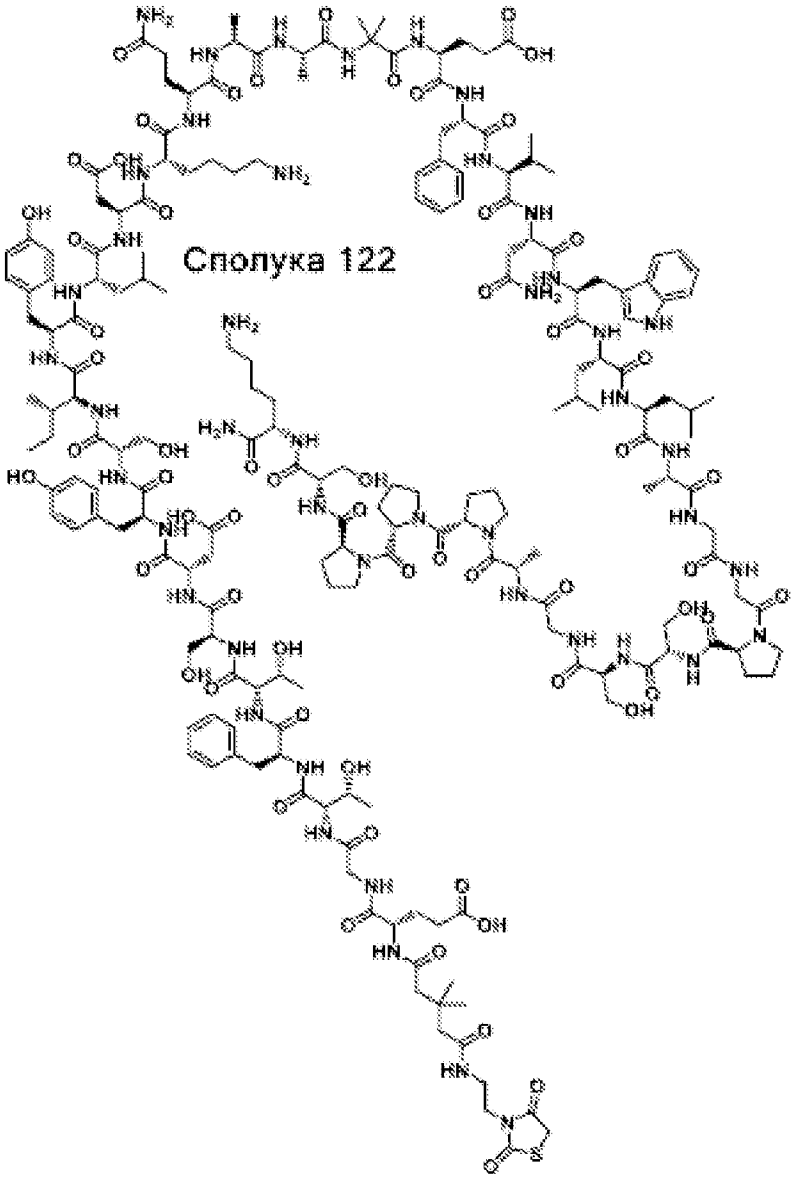
Фіг. 1 (продовження)



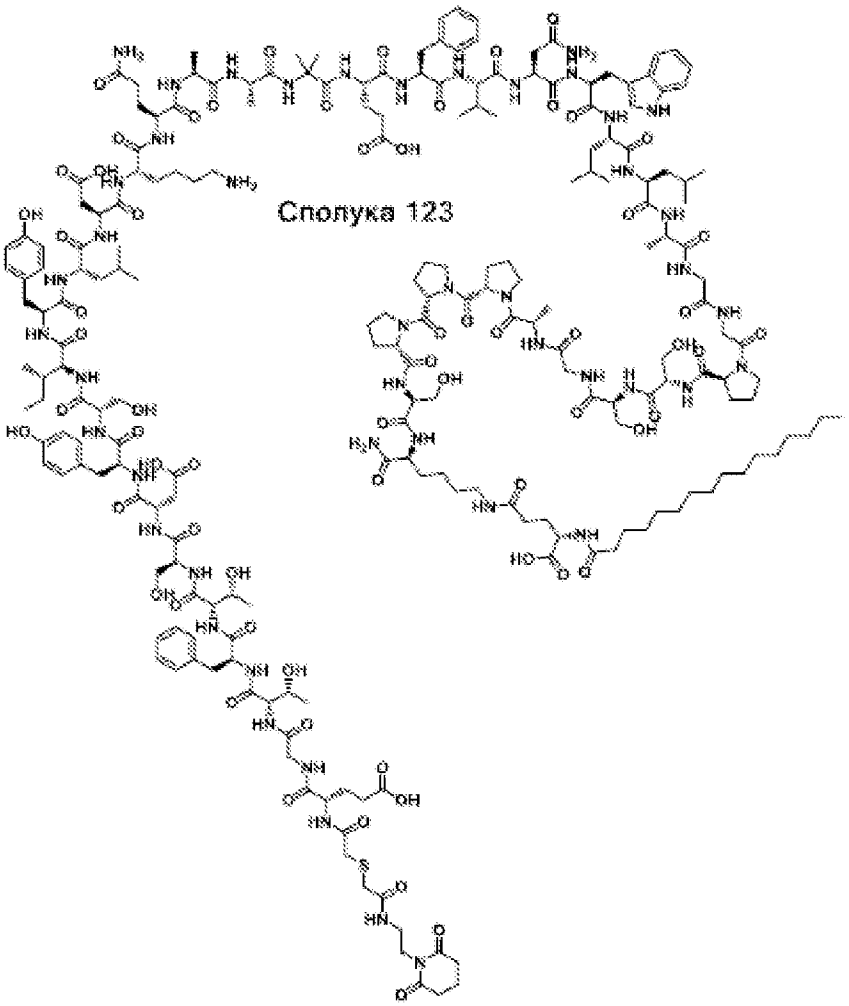
Фіг. 1 (продовження)



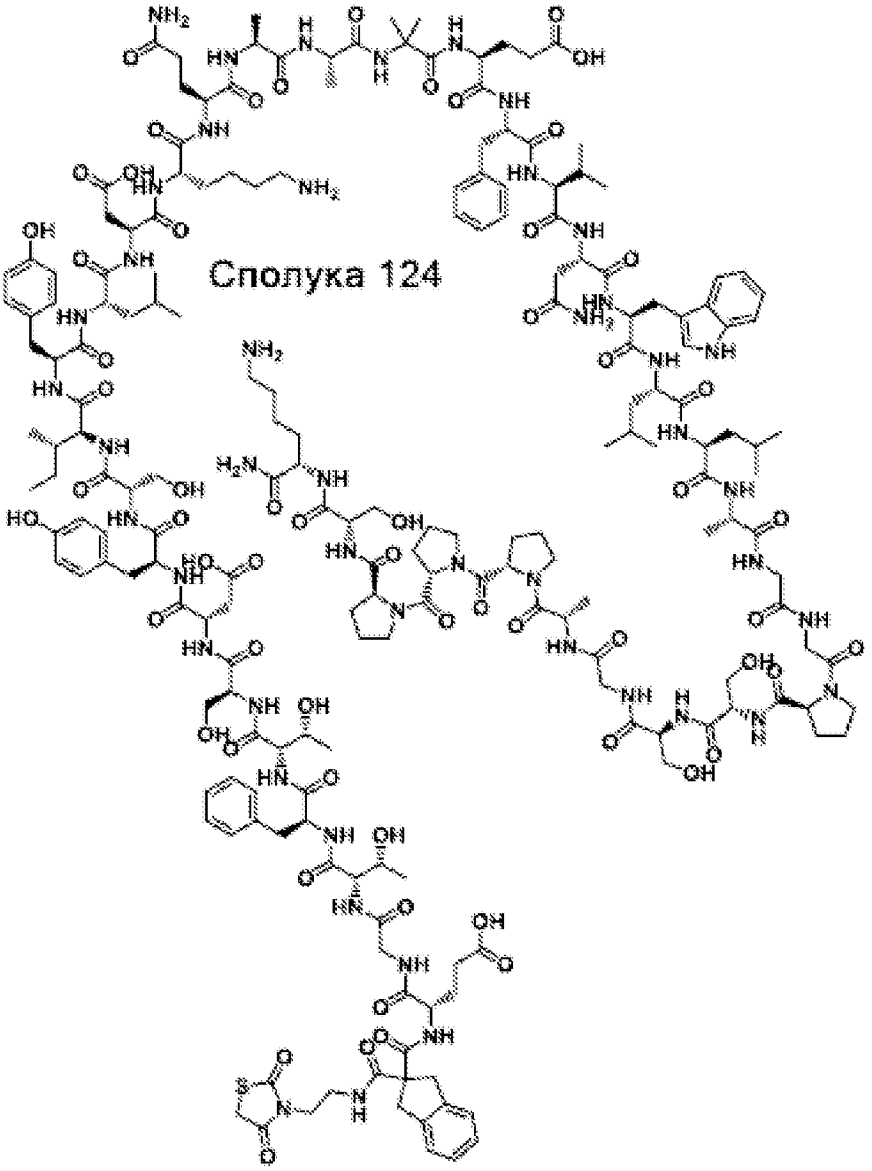
Фіг. 1 (продовження)



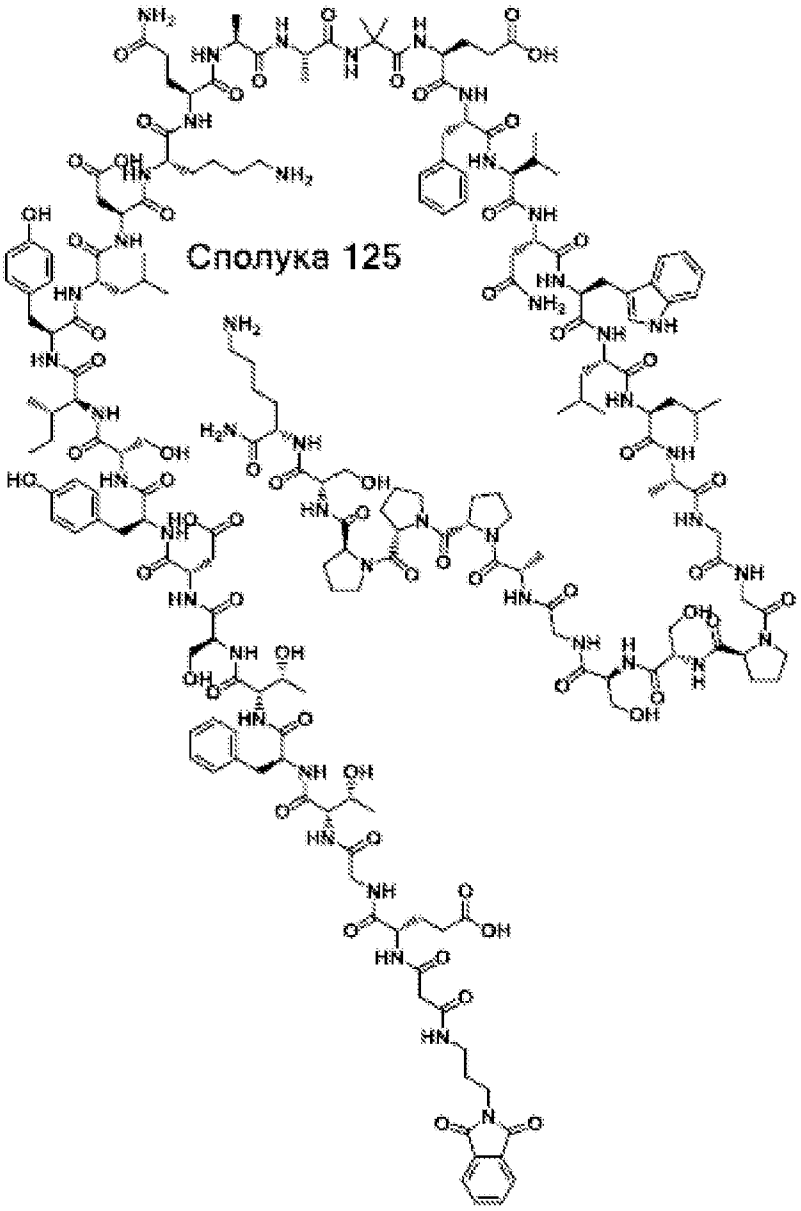
Фіг. 1 (продовження)



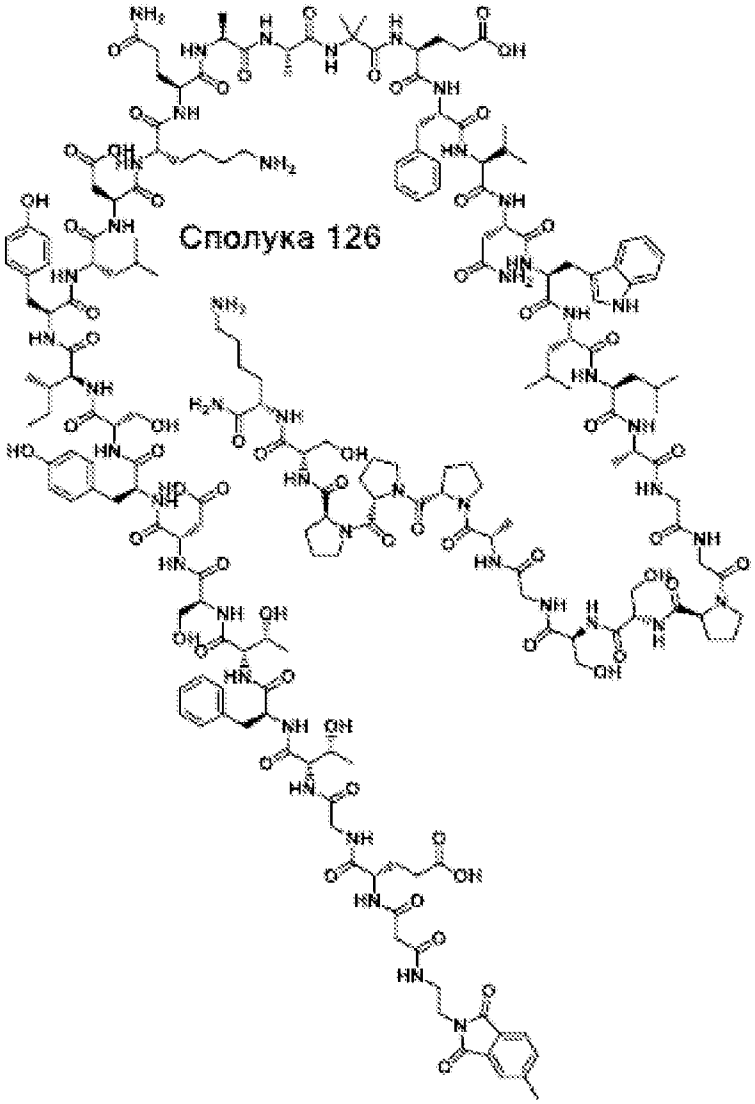
Фіг. 1 (продовження)



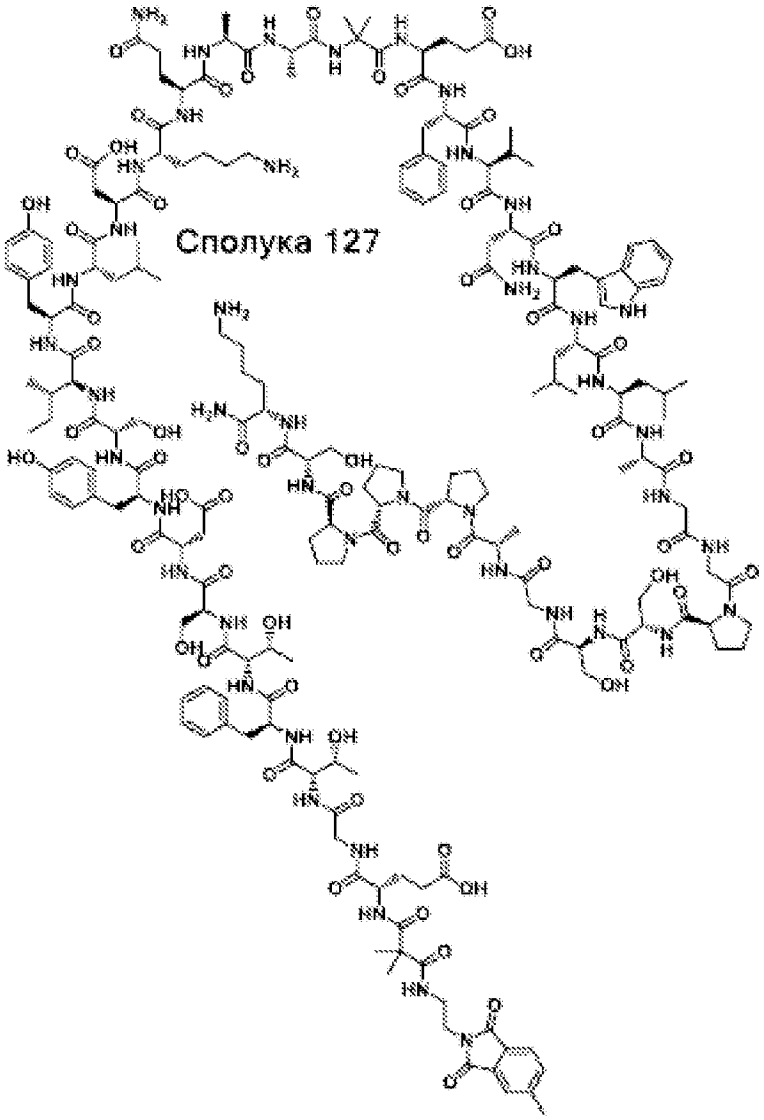
Фіг. 1 (продовження)



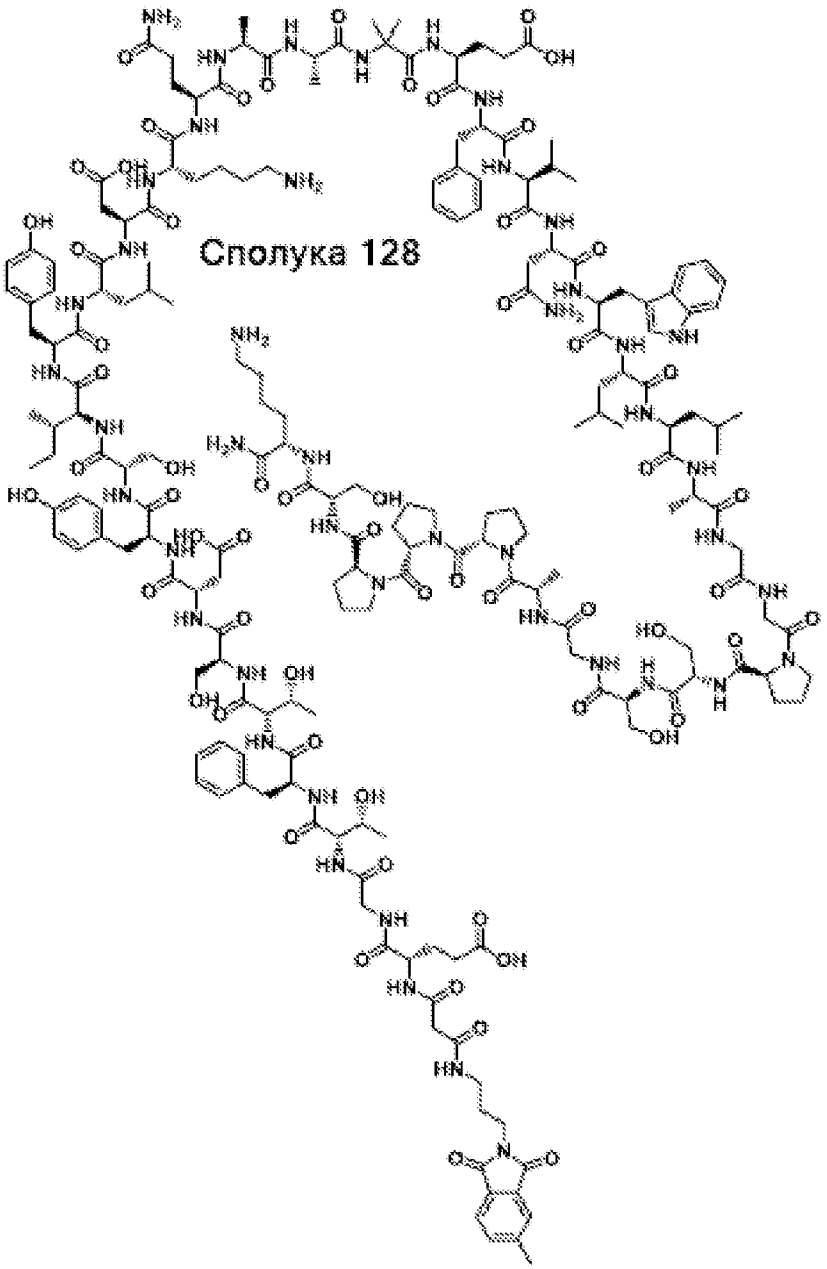
Фіг. 1 (продовження)



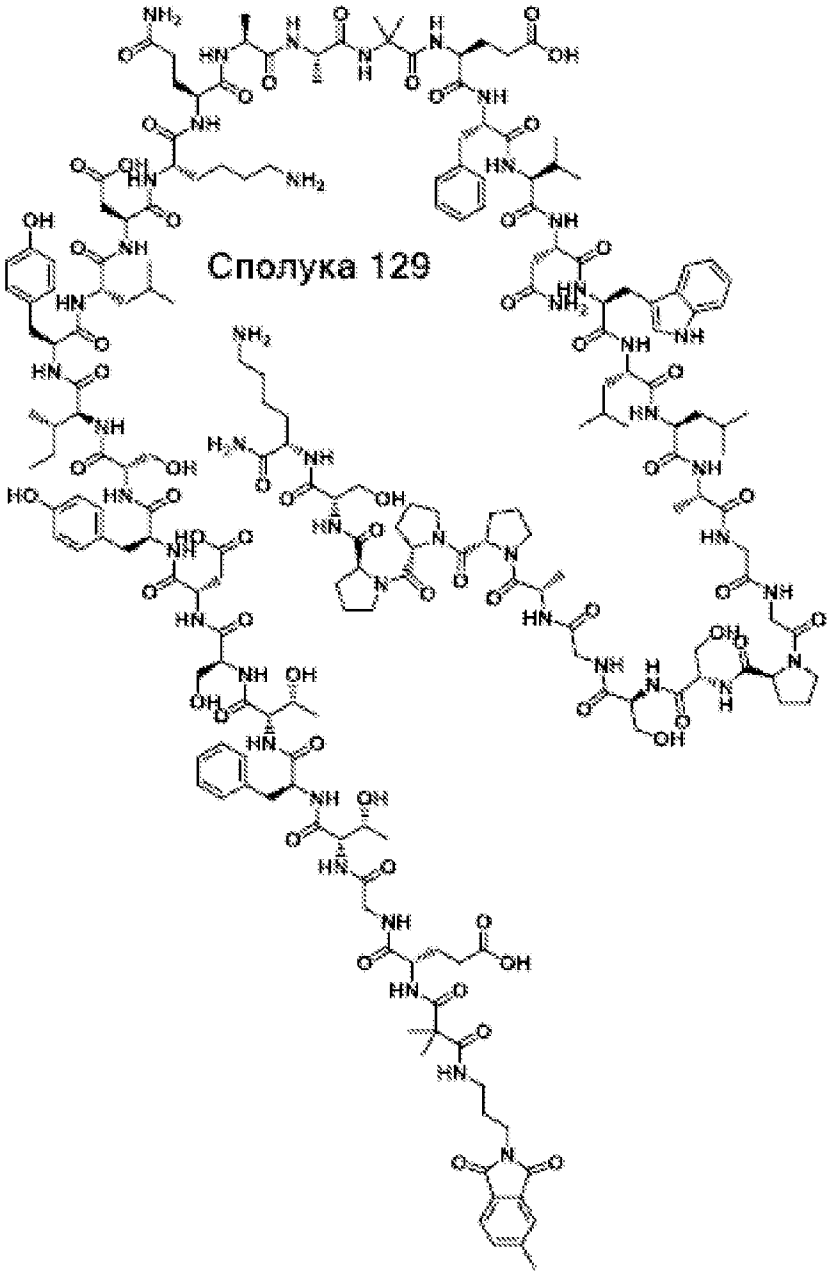
Фіг. 1 (продовження)



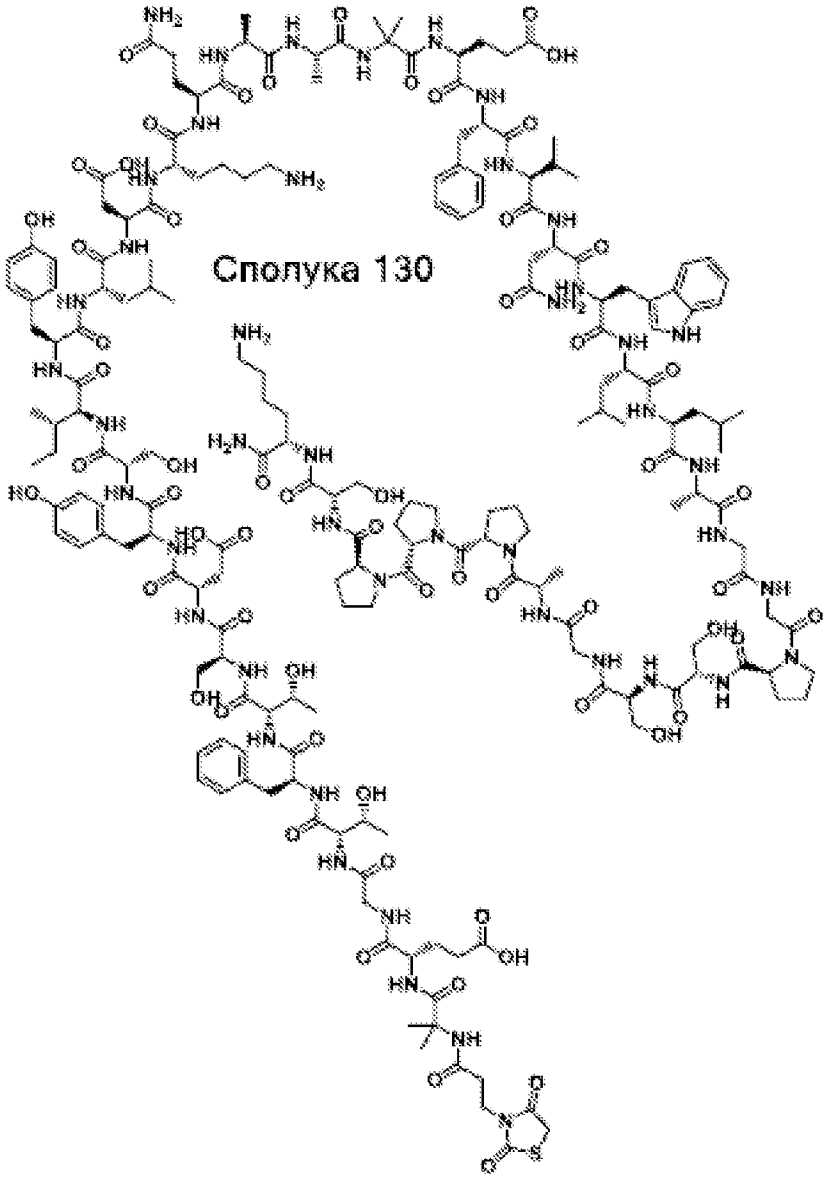
Фіг. 1 (продовження)



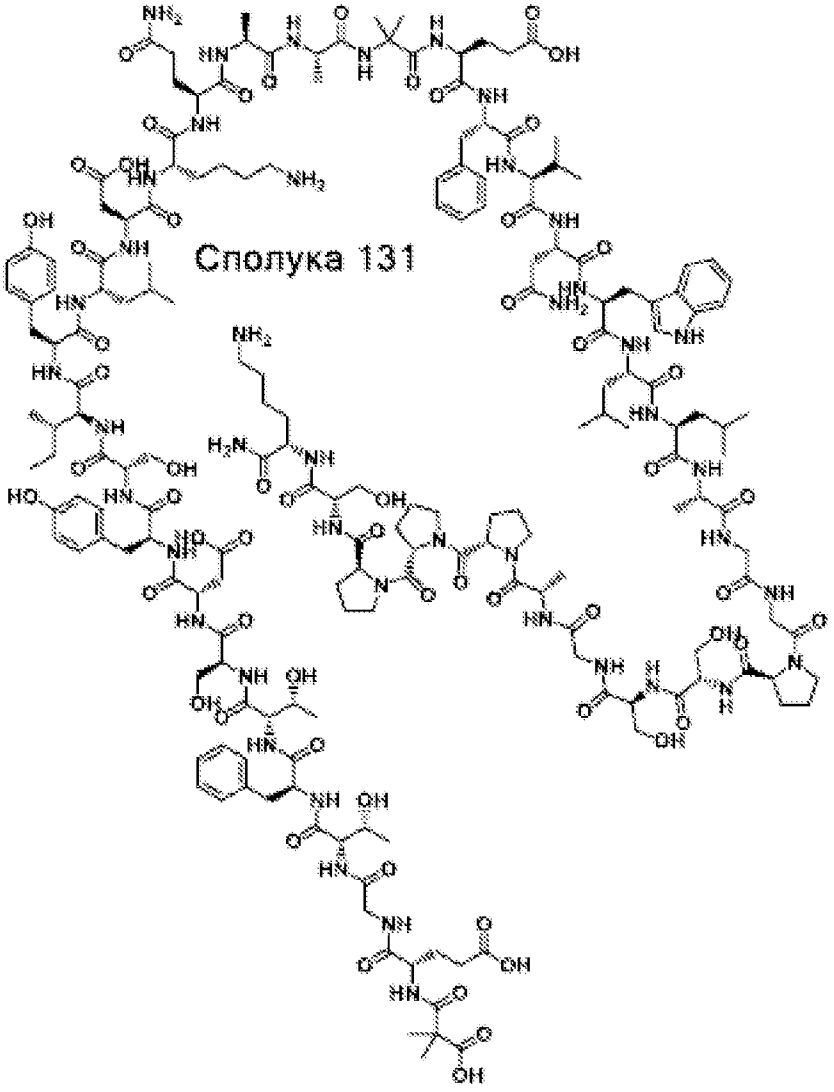
Фіг. 1 (продовження)



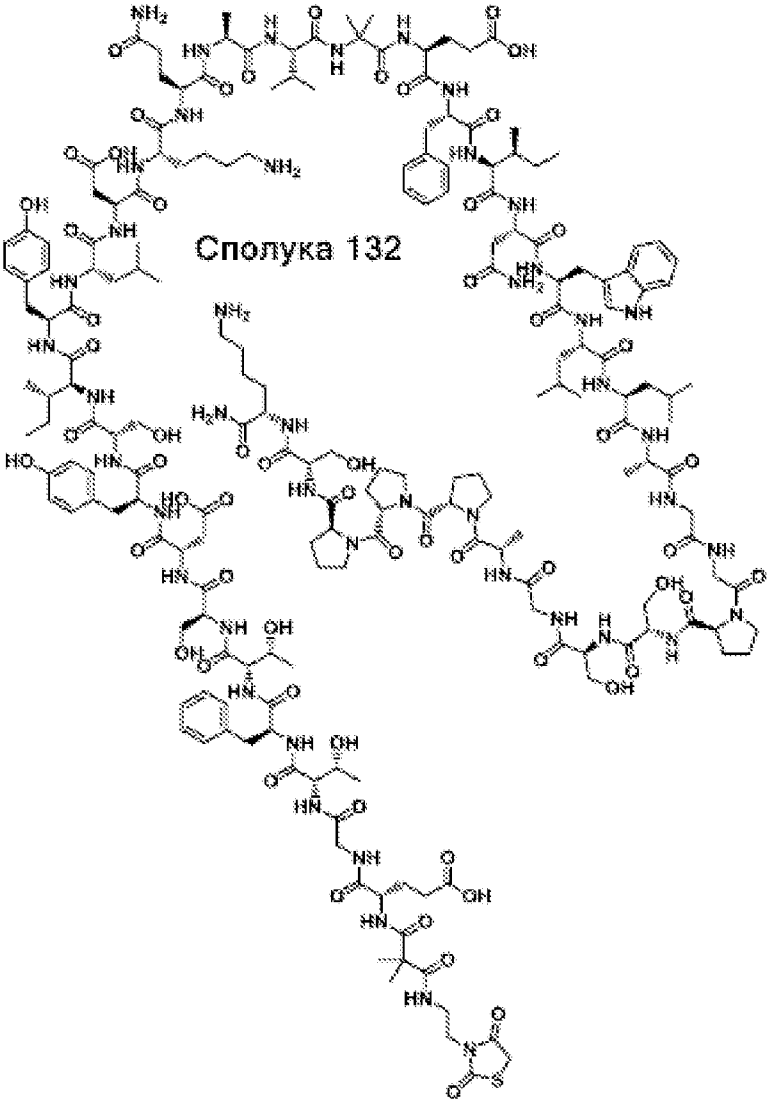
Фіг. 1 (продовження)



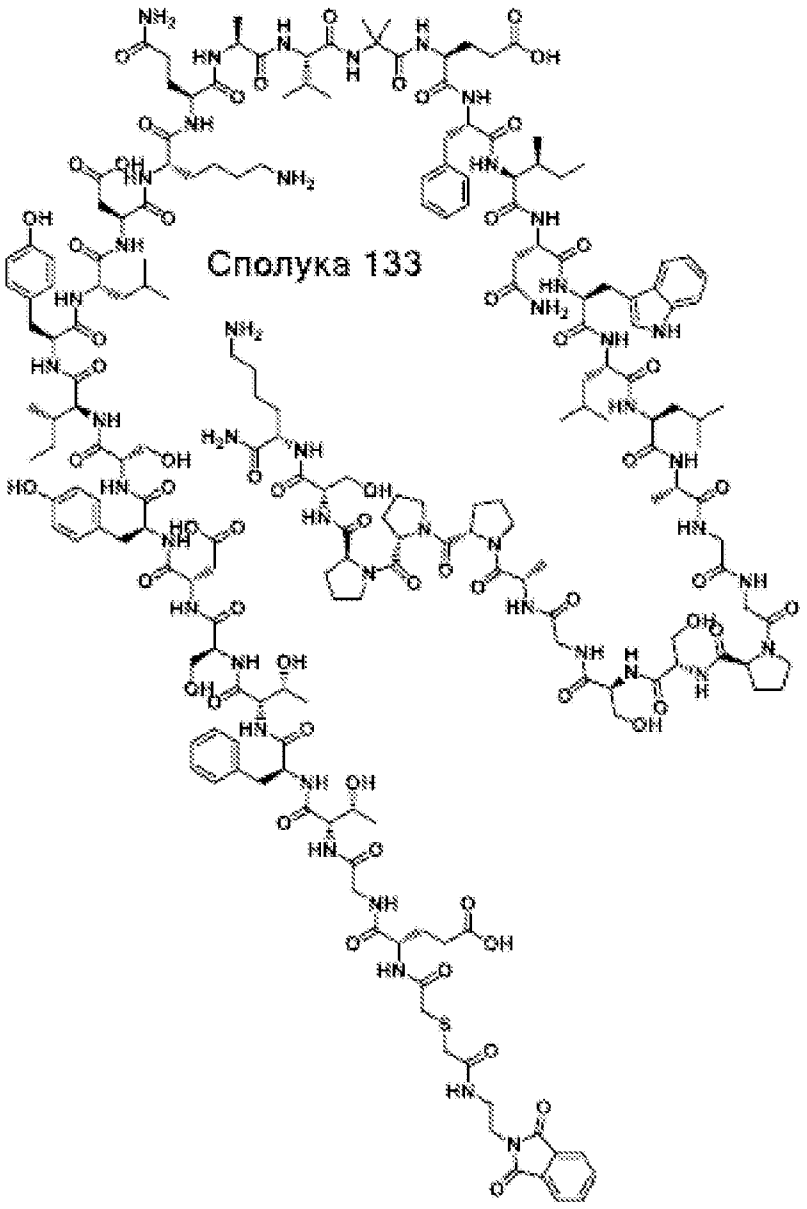
Фіг. 1 (продовження)



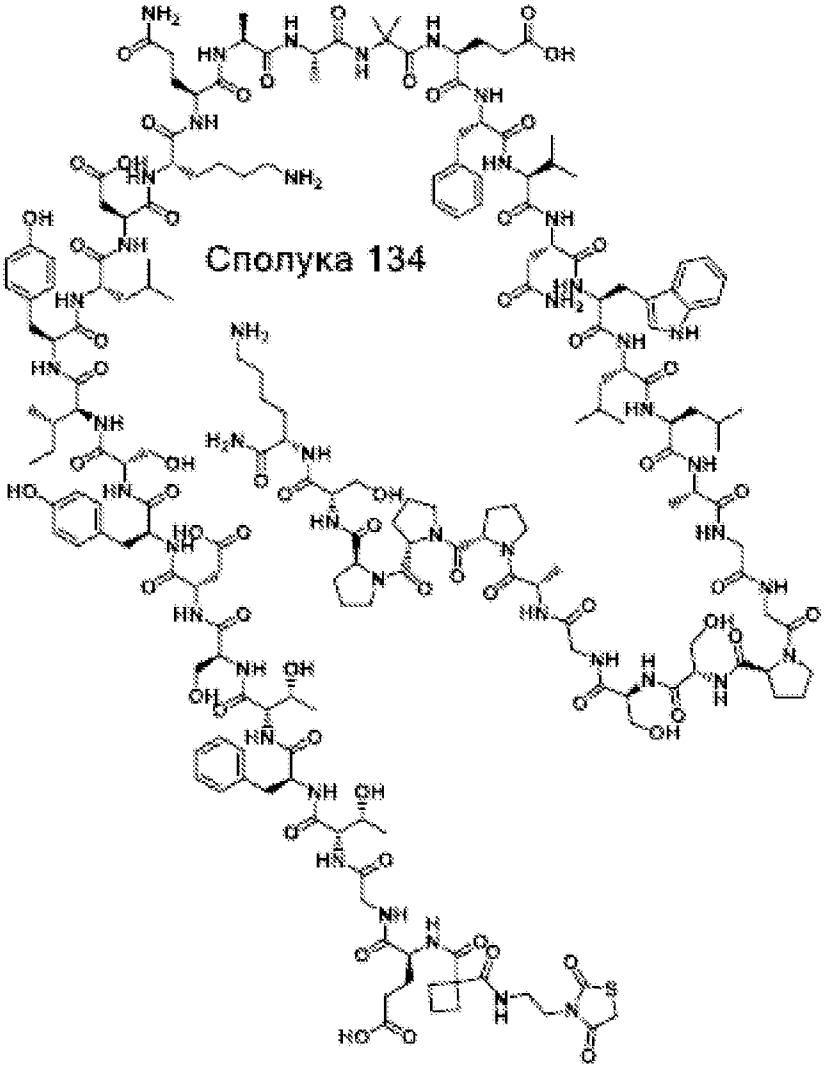
Фіг. 1 (продовження)



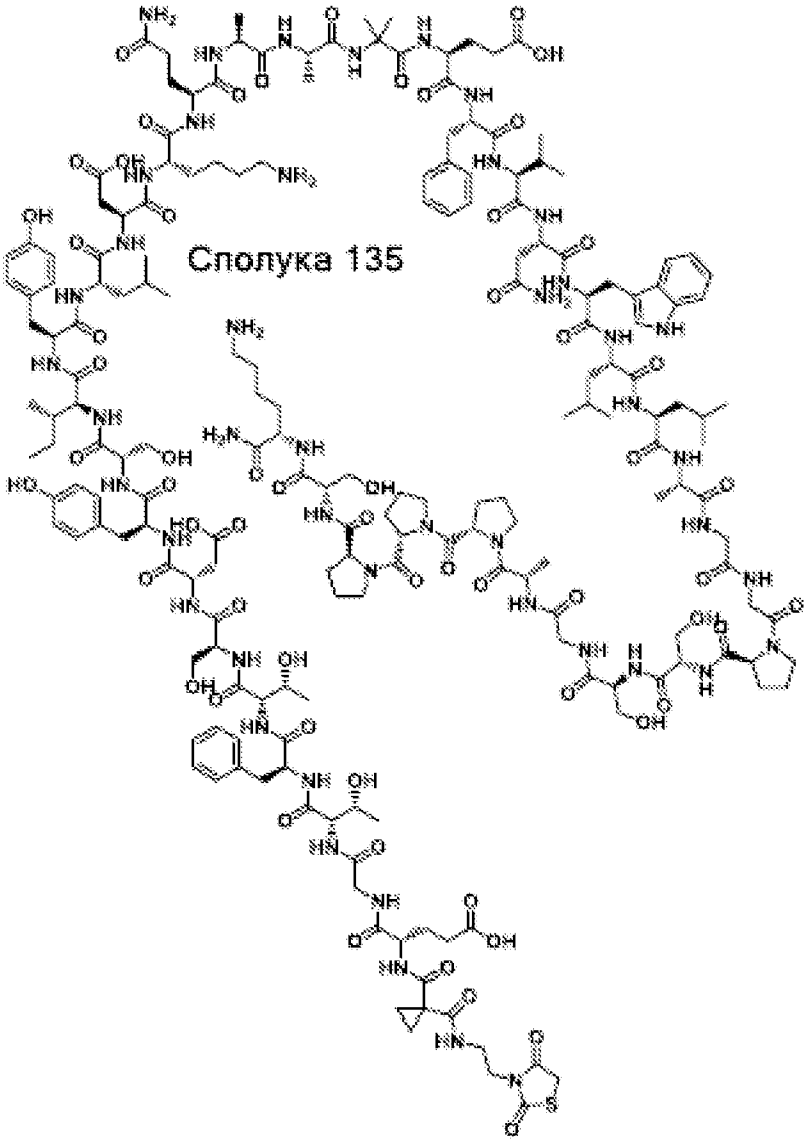
Фіг. 1 (продовження)



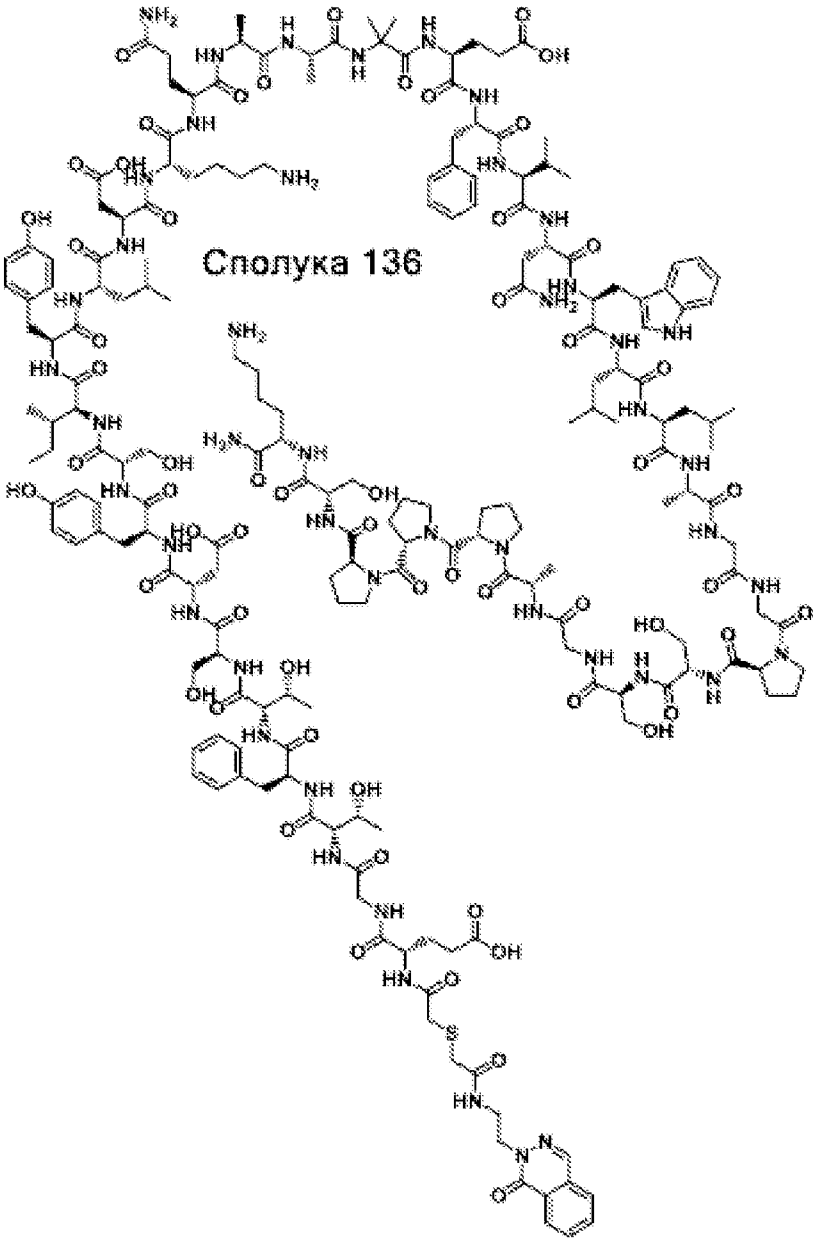
Фіг. 1 (продовження)



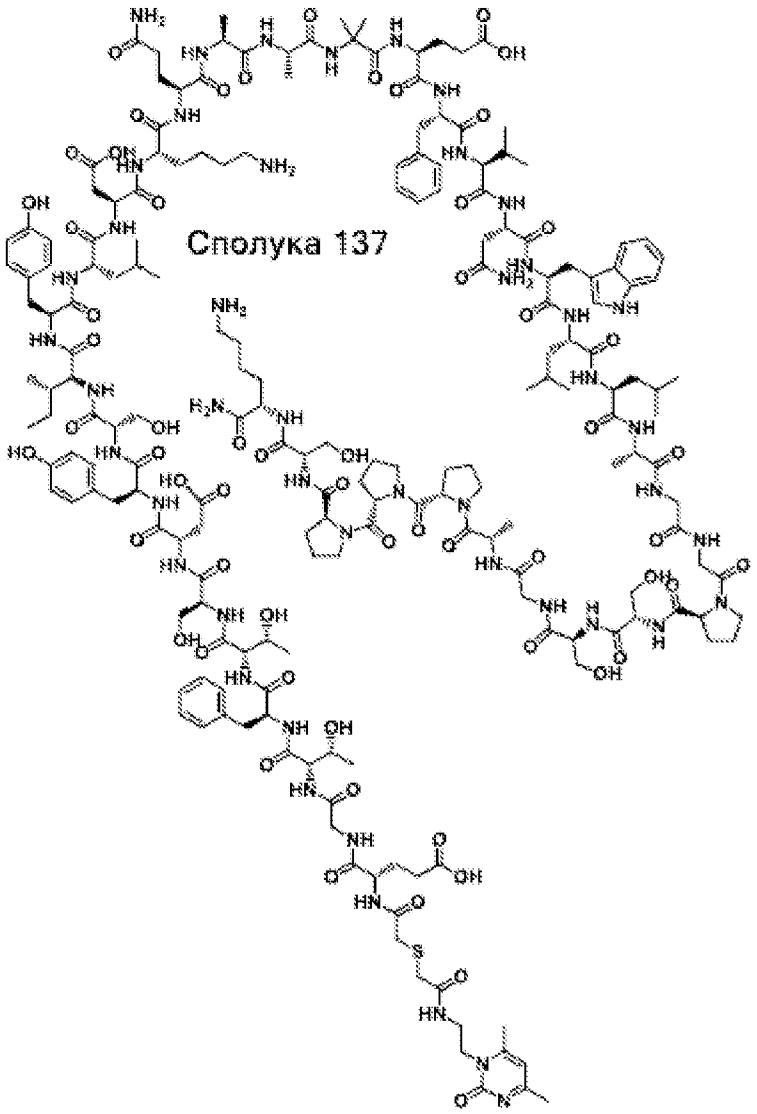
Фіг. 1 (продовження)



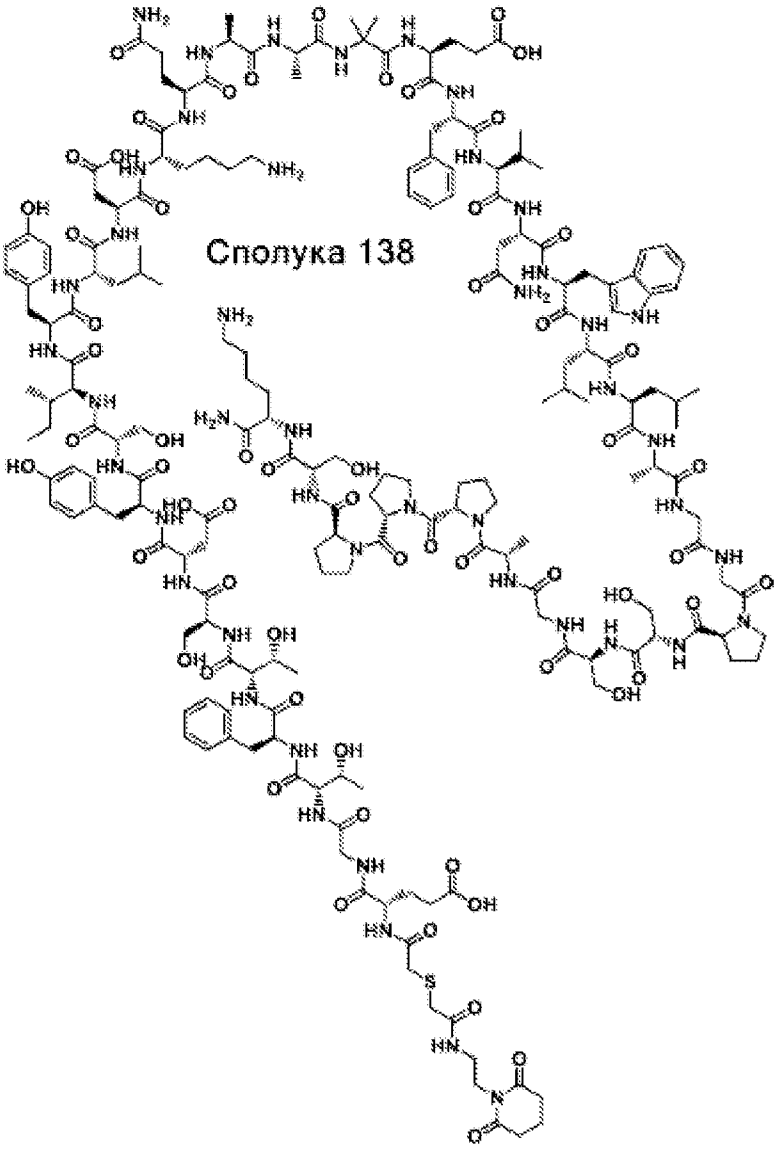
Фіг. 1 (продовження)



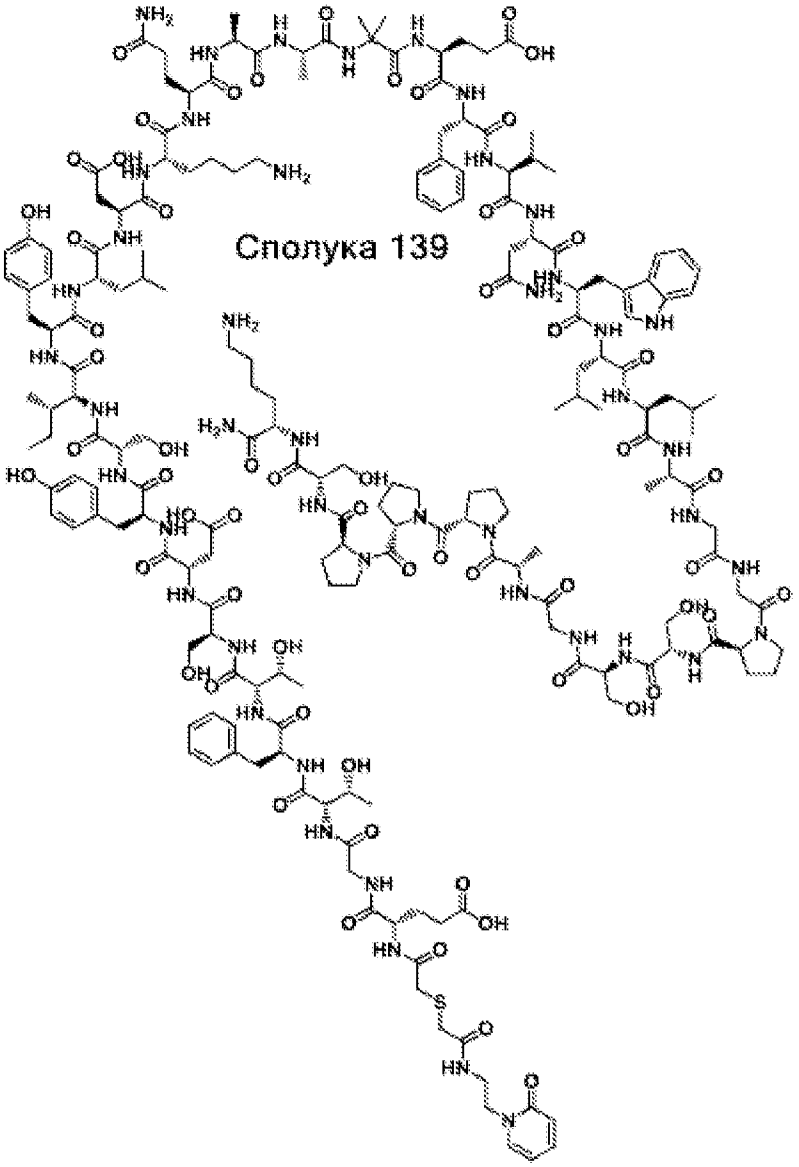
Фіг. 1 (продовження)



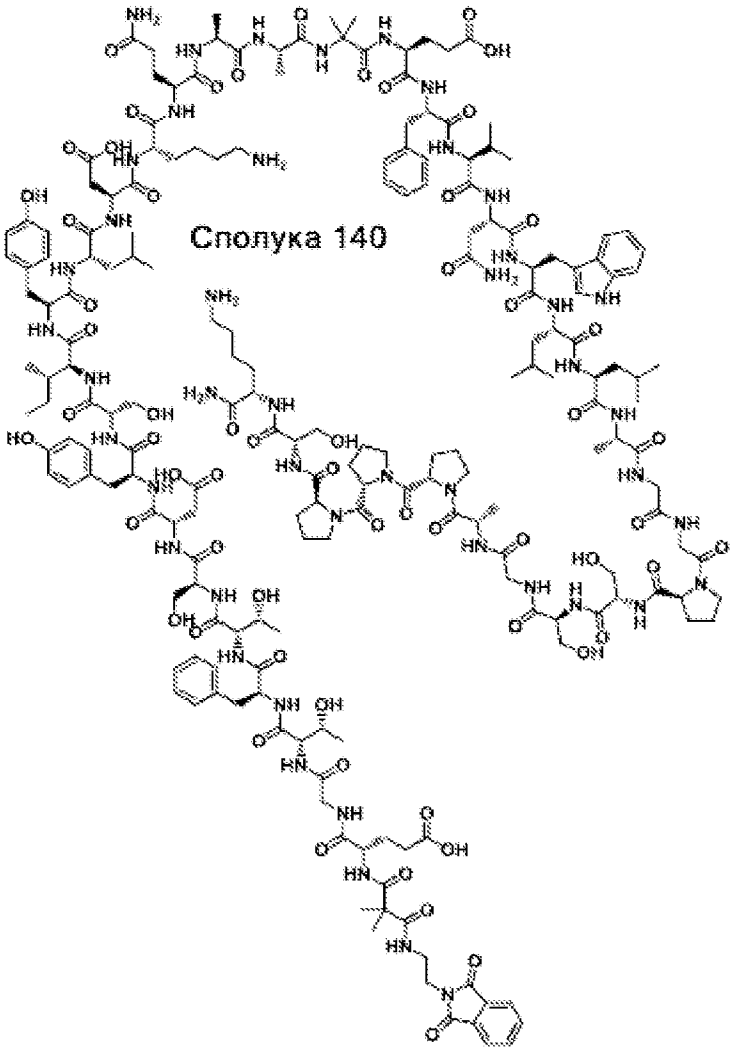
Фіг. 1 (продовження)



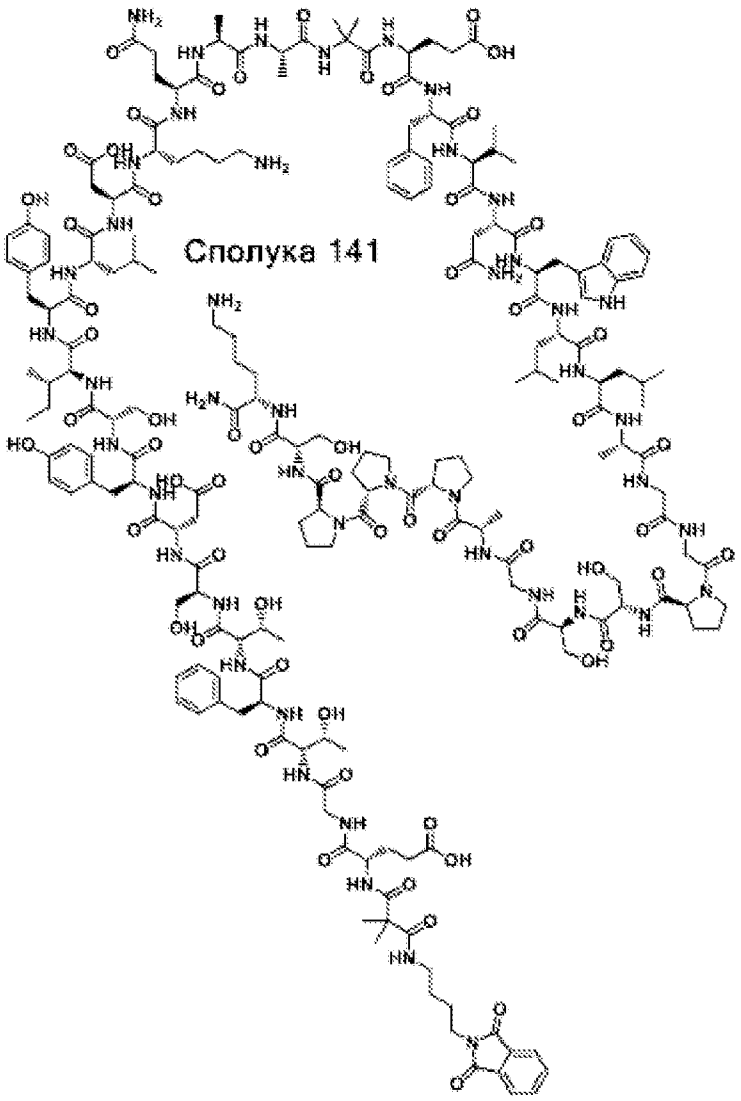
Фіг. 1 (продовження)



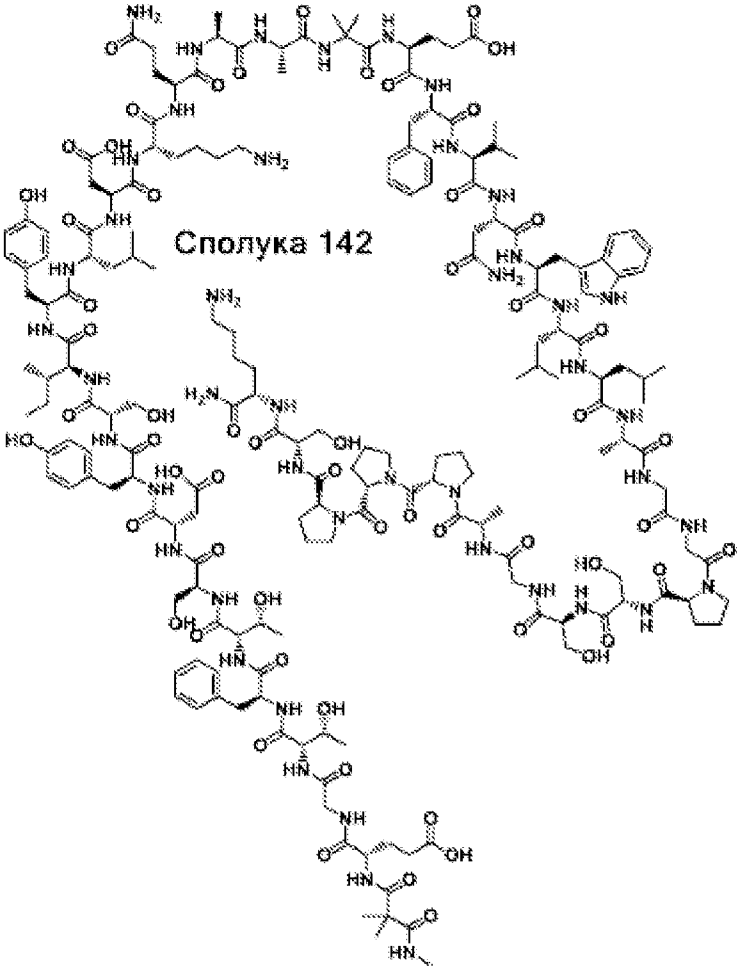
Фіг. 1 (продовження)



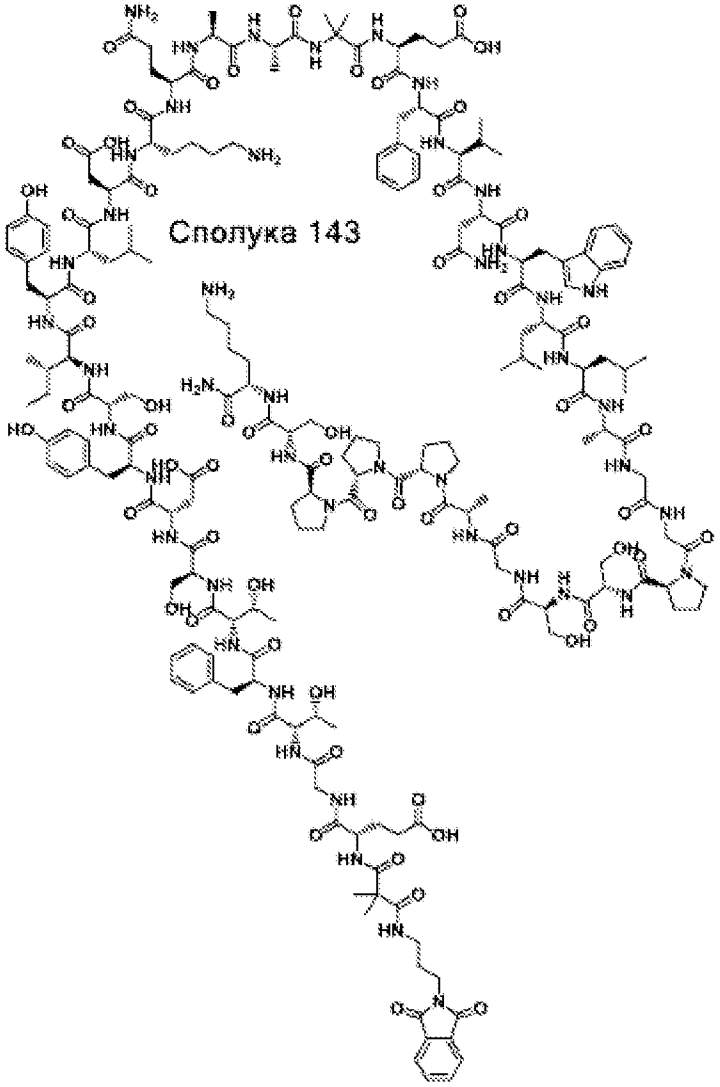
Фіг. 1 (продовження)



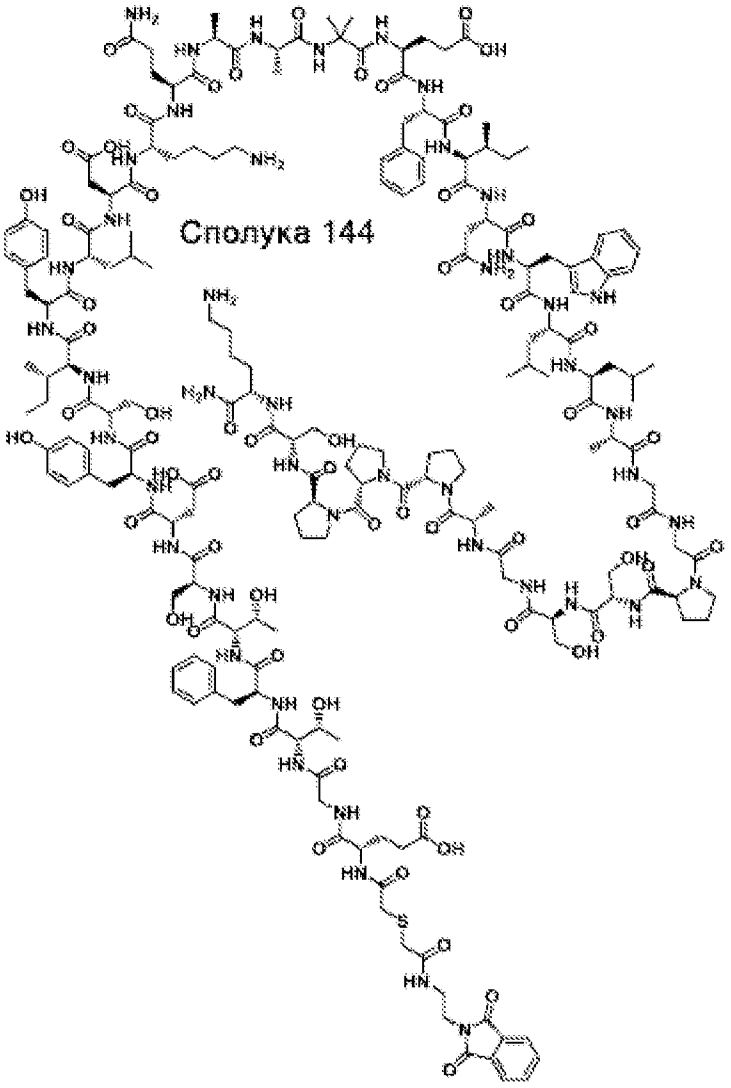
Фіг. 1 (продовження)



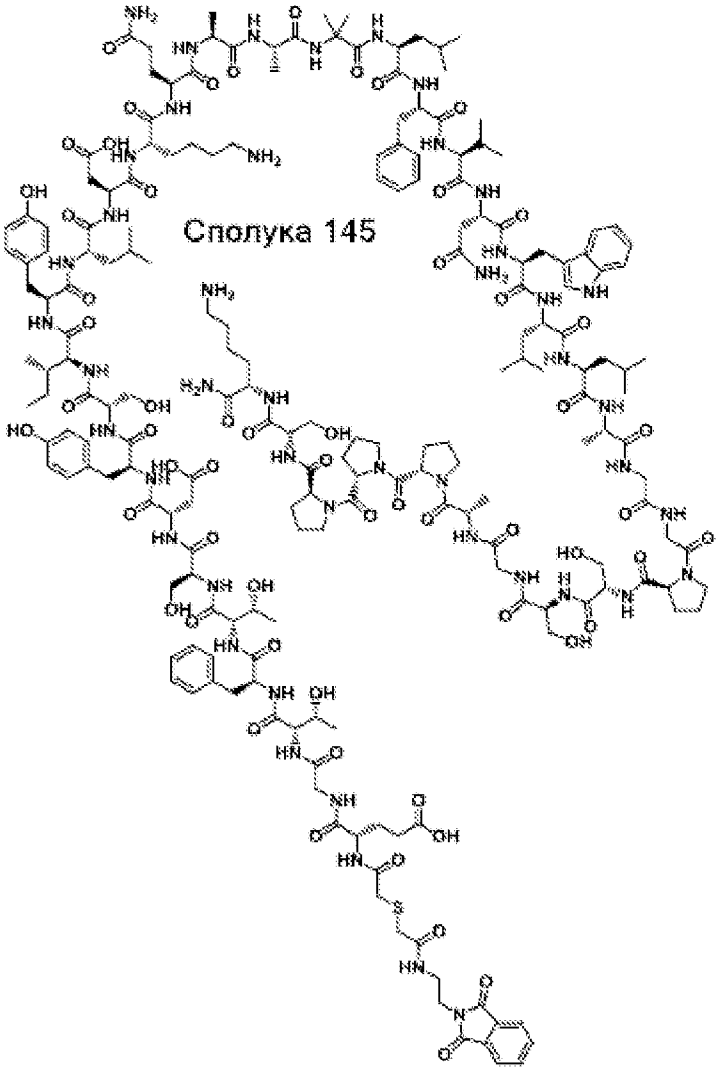
Фіг. 1 (продовження)



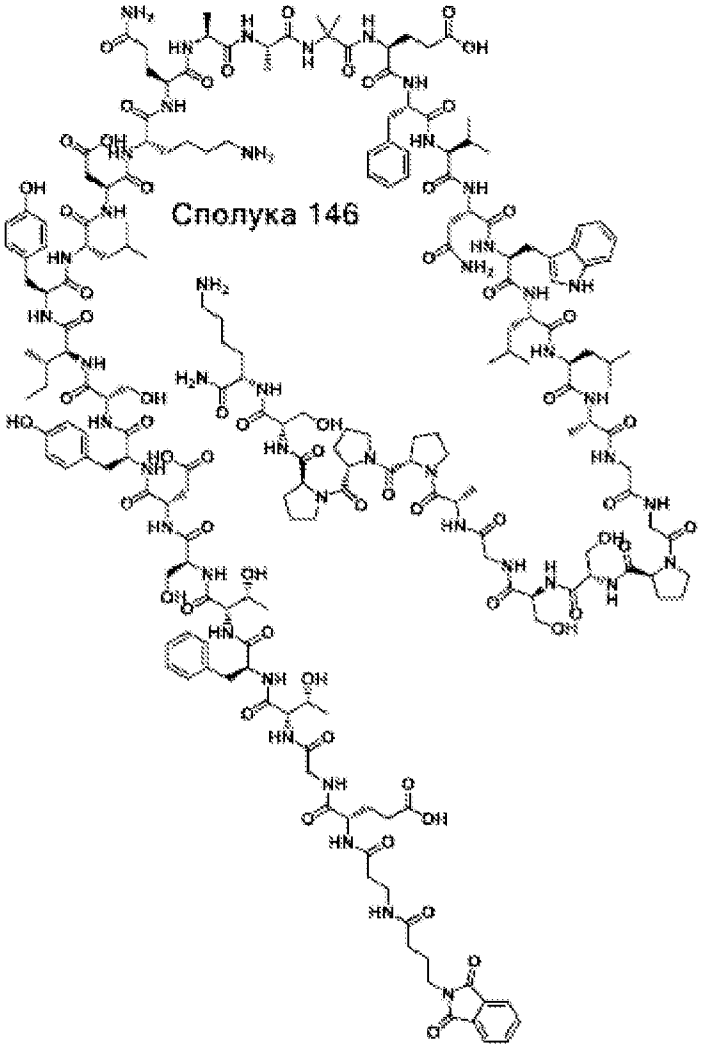
Фіг. 1 (продовження)



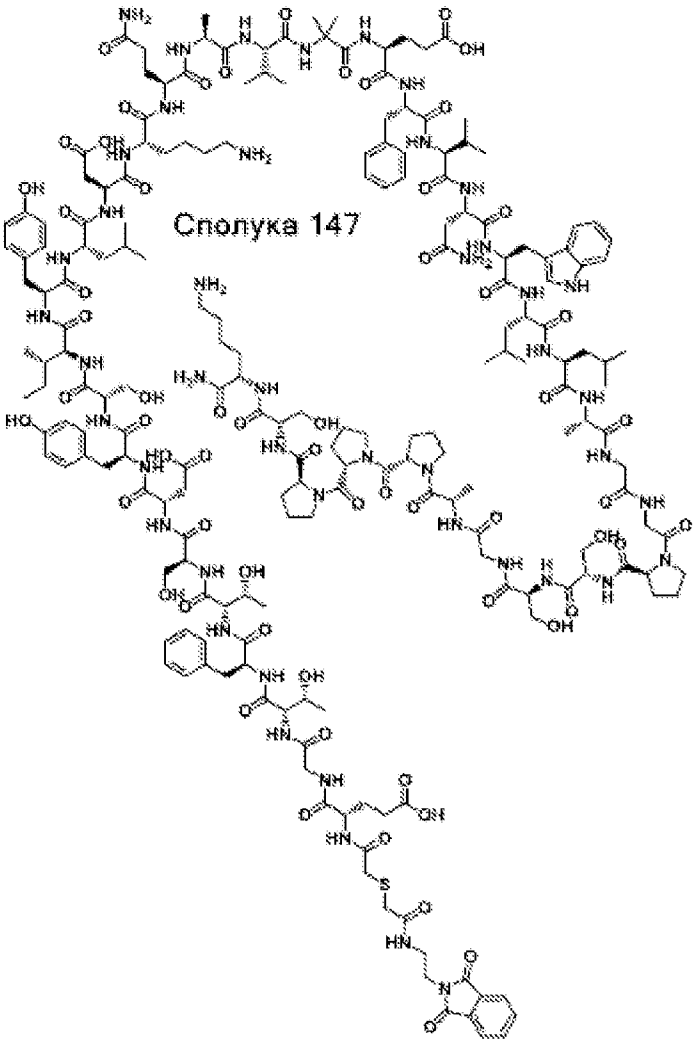
Фіг. 1 (продовження)



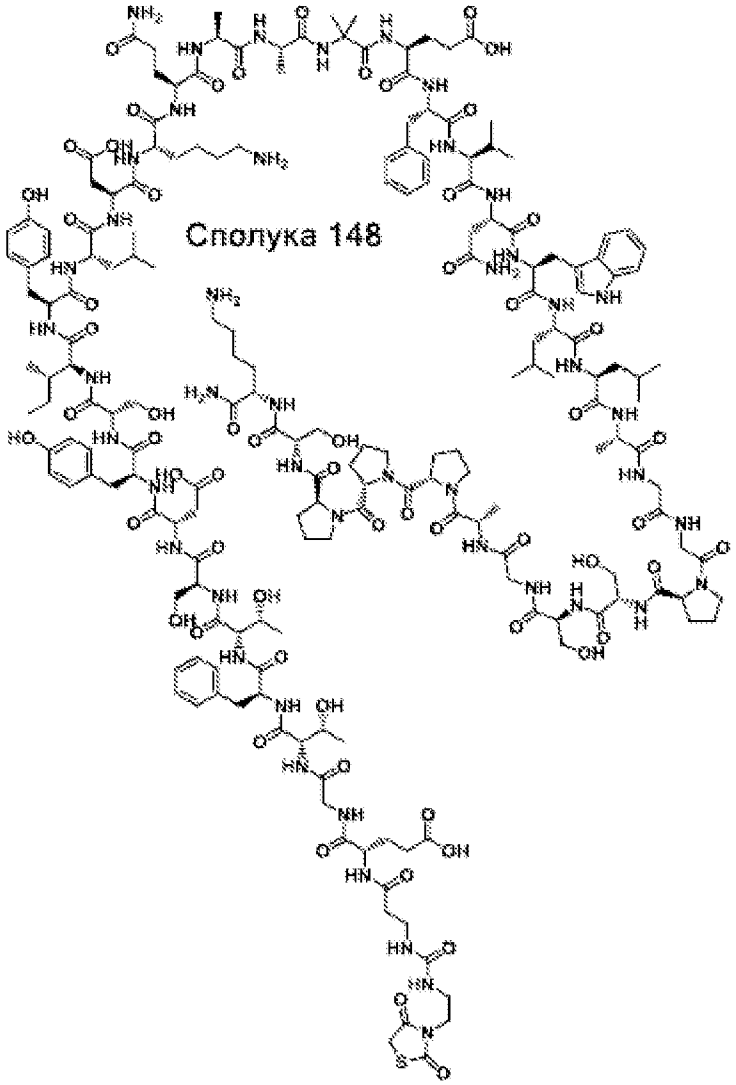
Фіг. 1 (продовження)



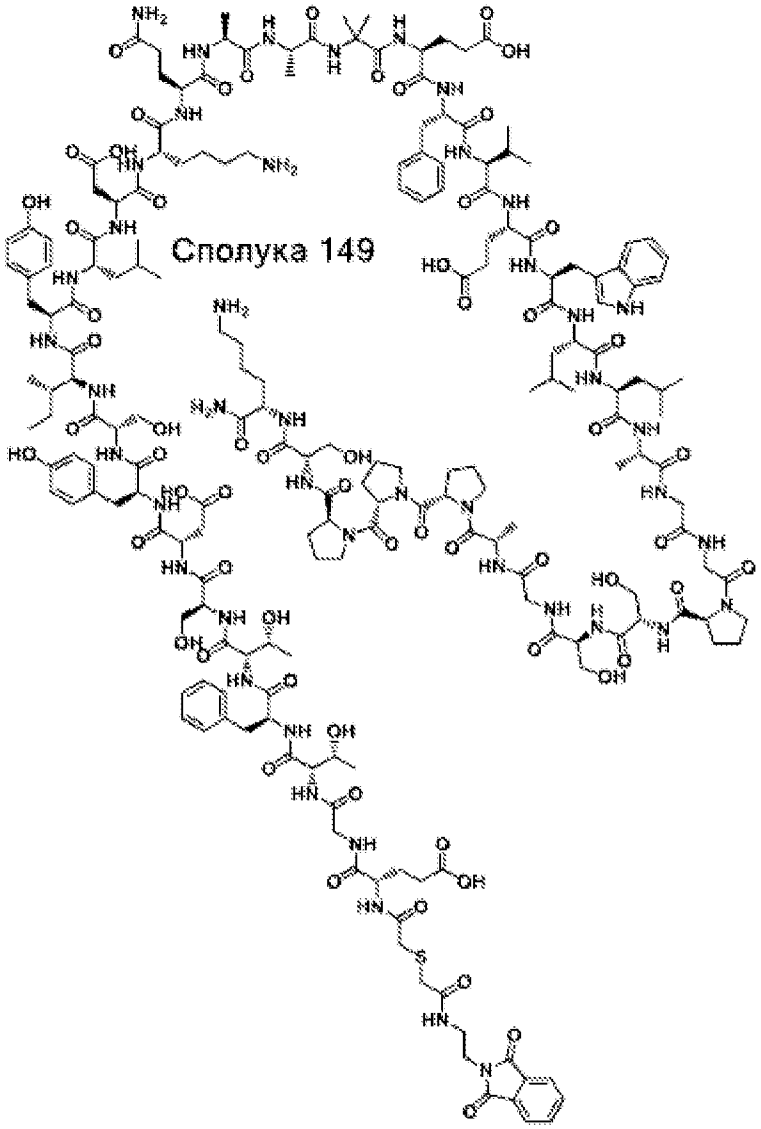
Фіг. 1 (продовження)



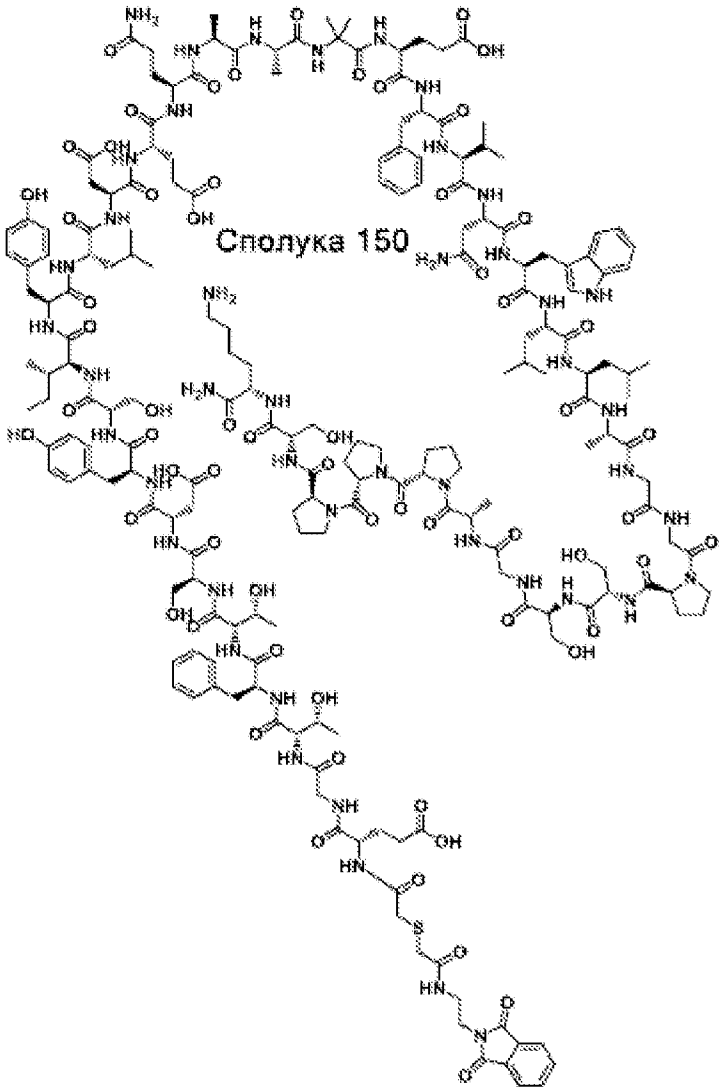
Фіг. 1 (продовження)



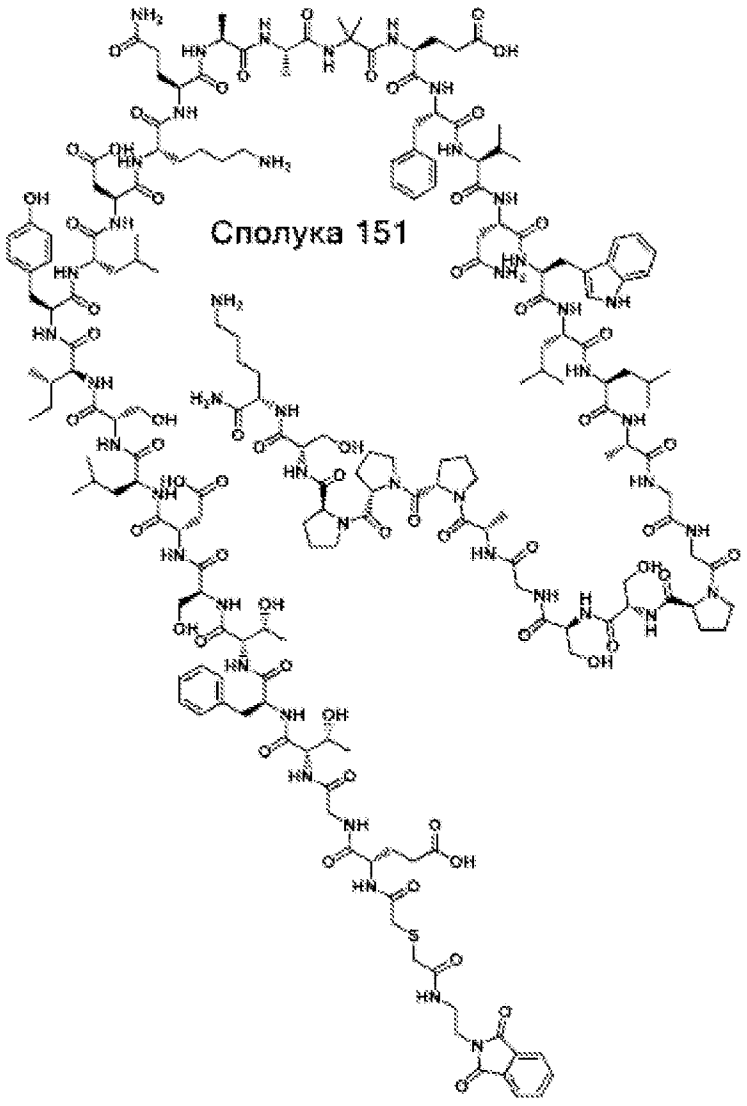
Фіг. 1 (продовження)



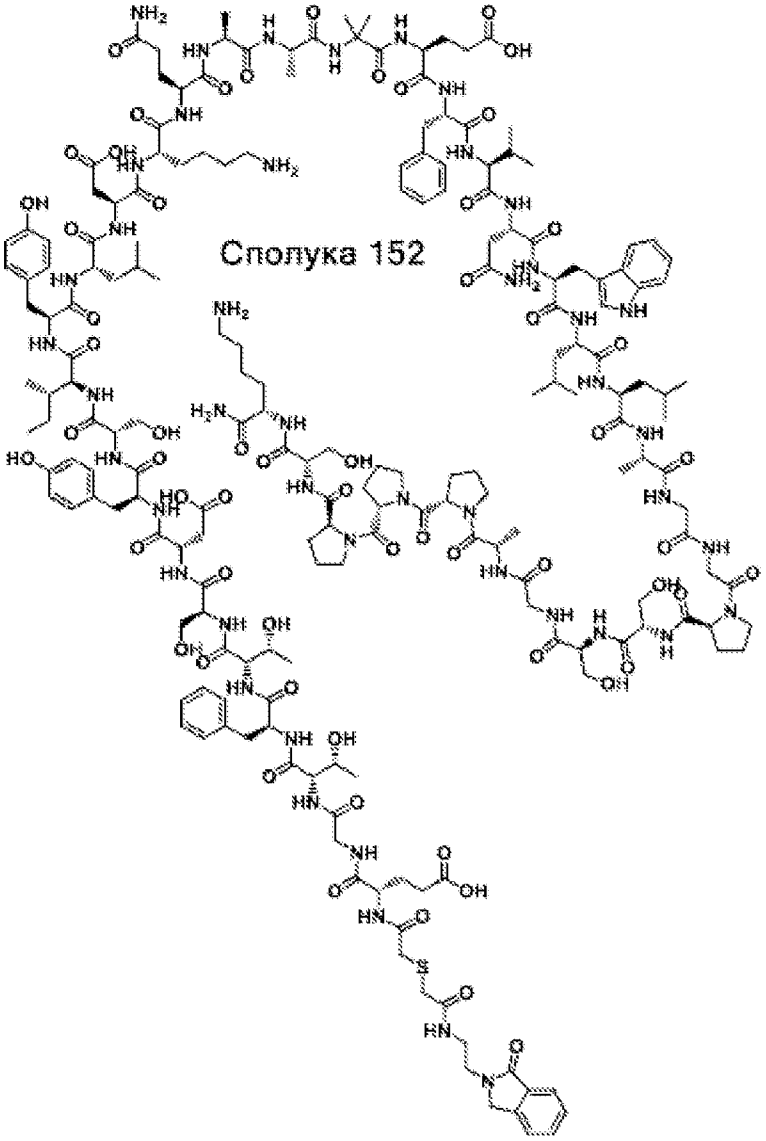
Фіг. 1 (продовження)



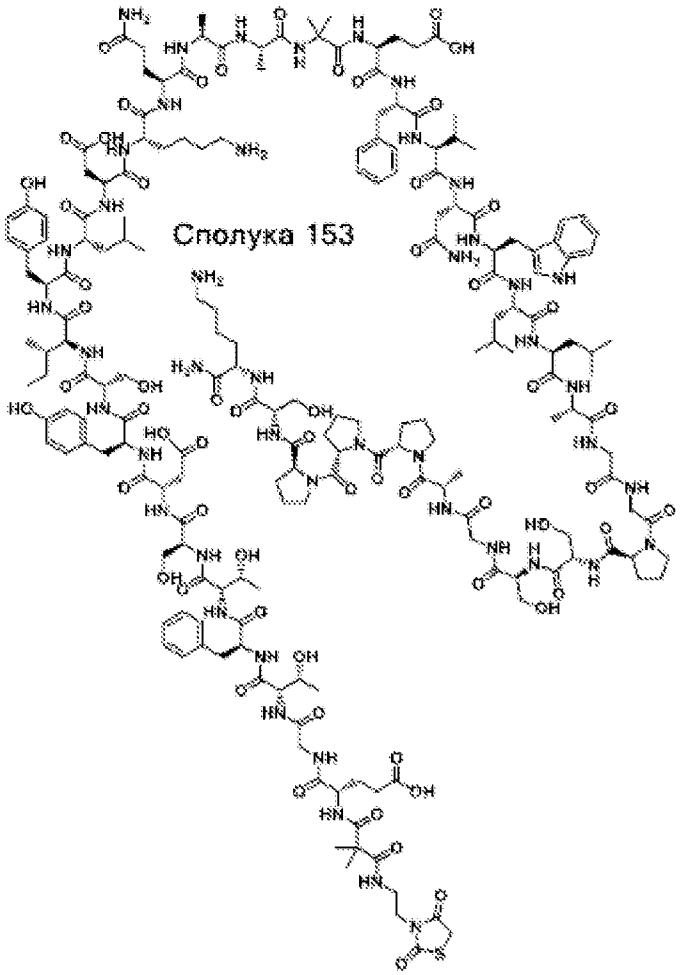
Фіг. 1 (продовження)



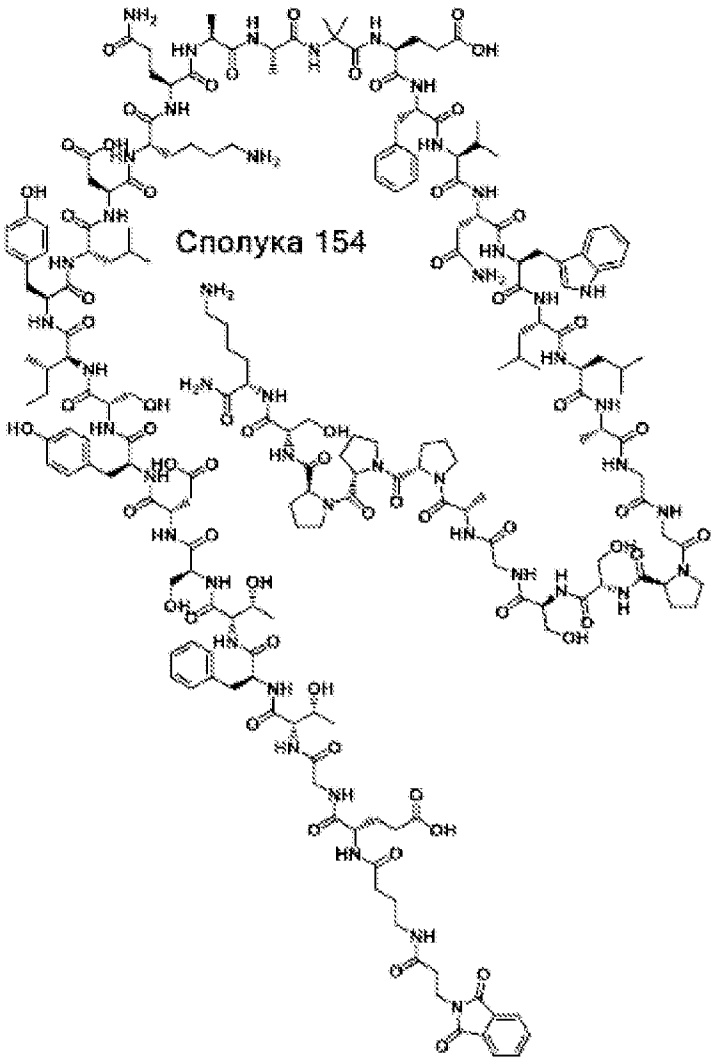
Фіг. 1 (продовження)



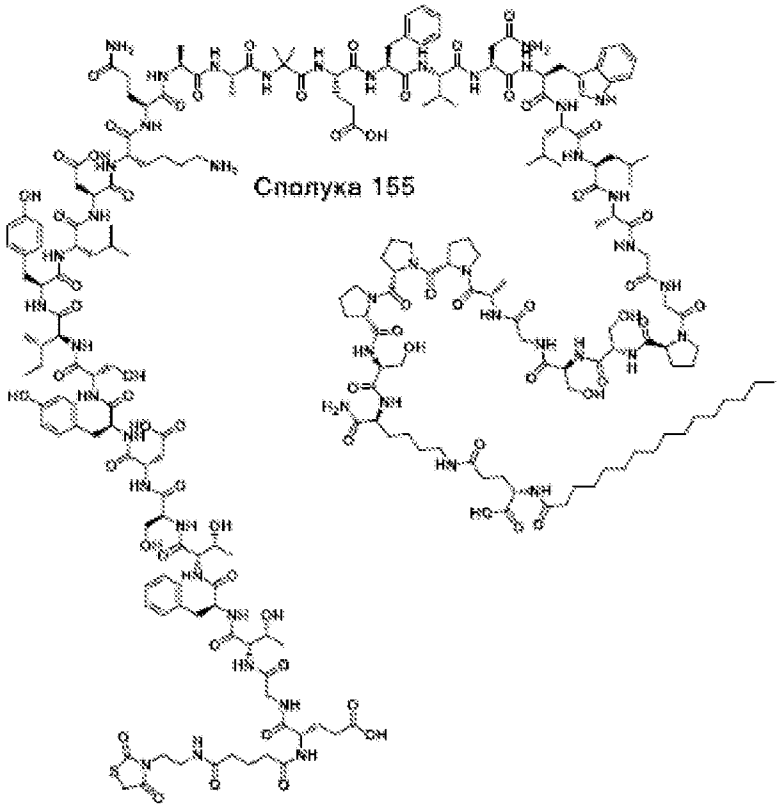
Фіг. 1 (продовження)



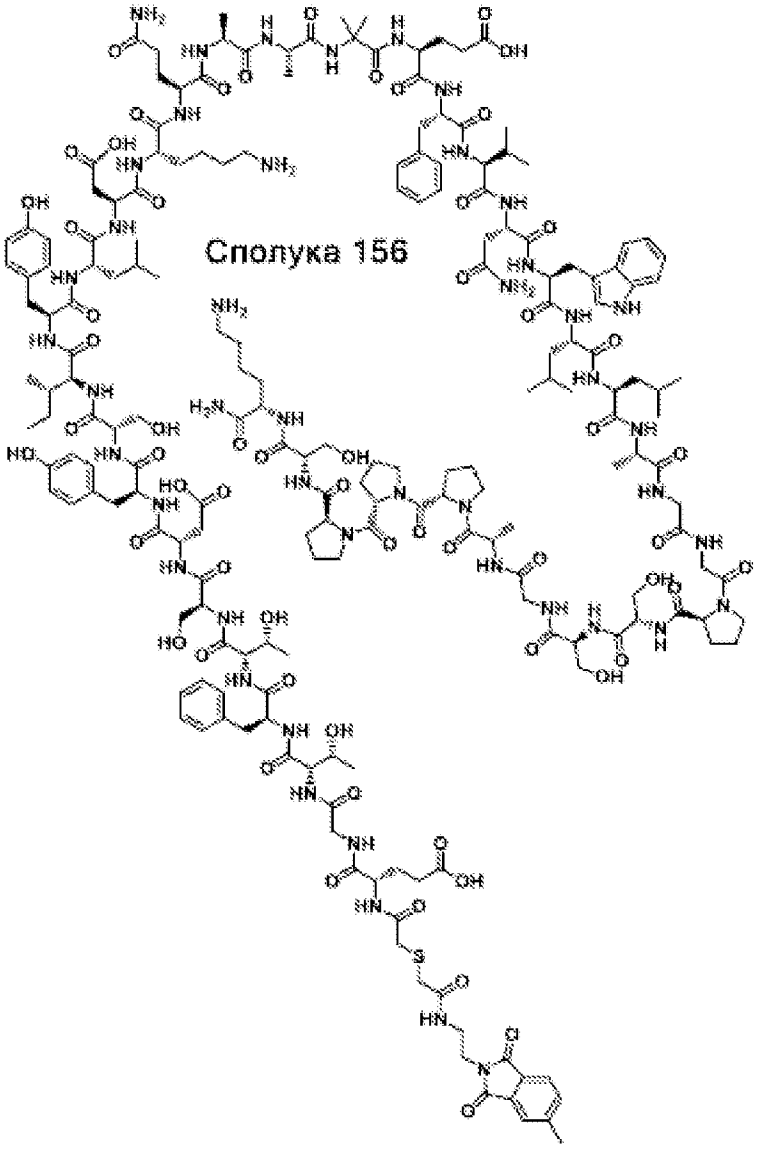
Фіг. 1 (продовження)



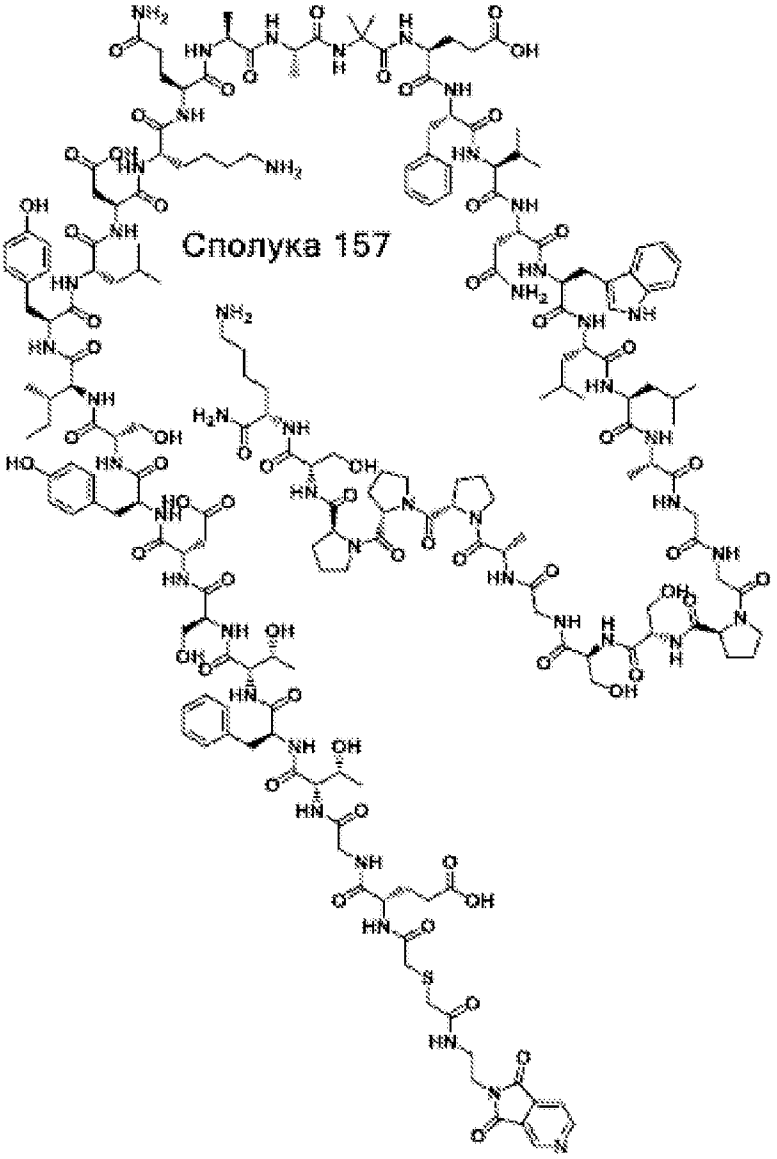
Фіг. 1 (продовження)



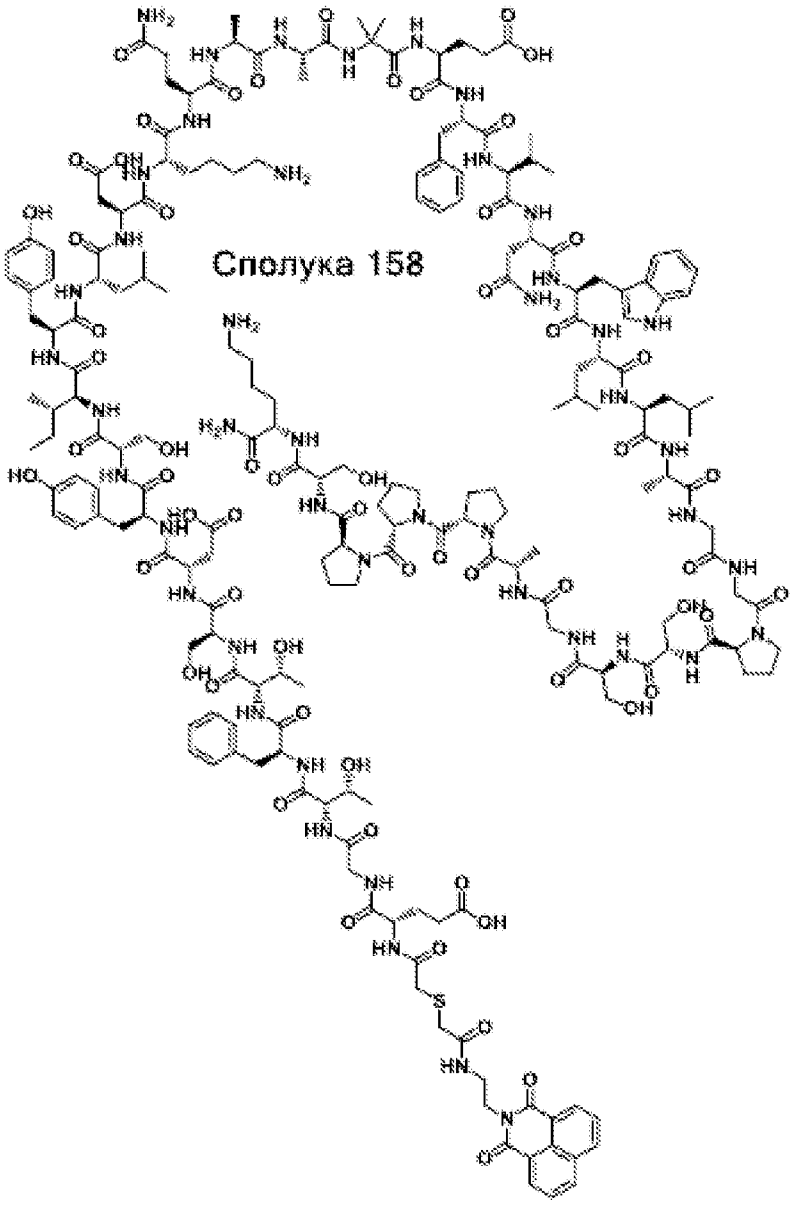
Фіг. 1 (продовження)



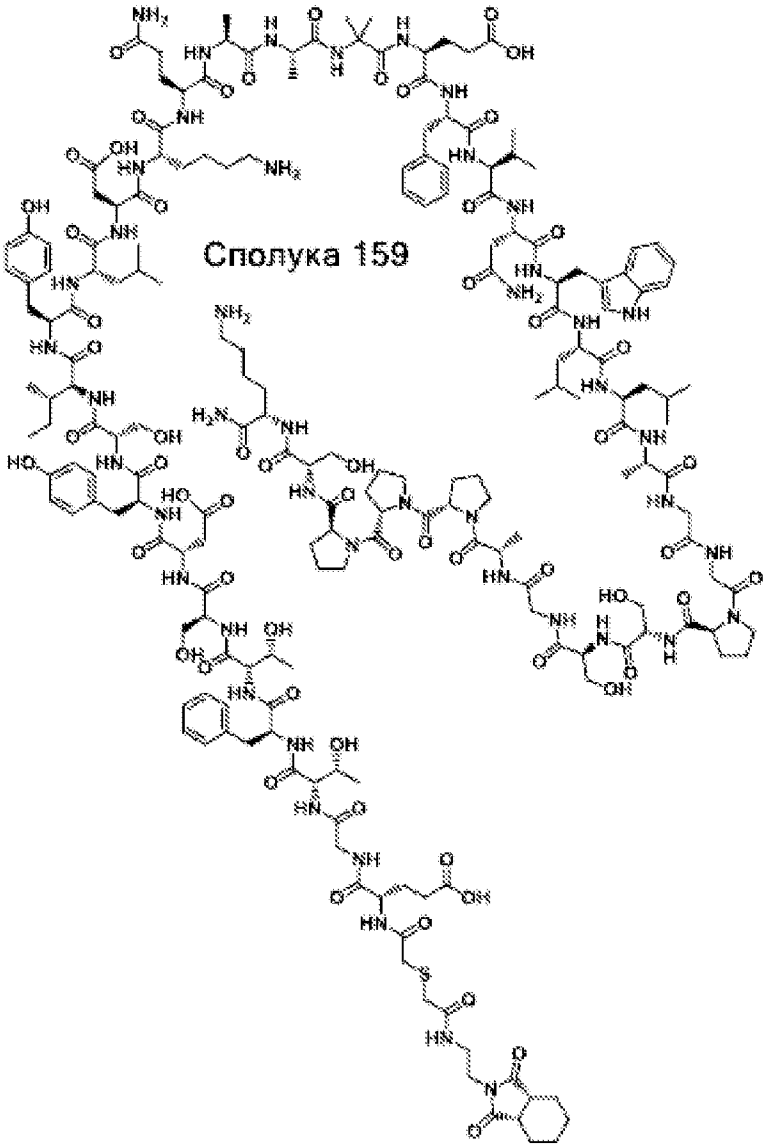
Фіг. 1 (продовження)



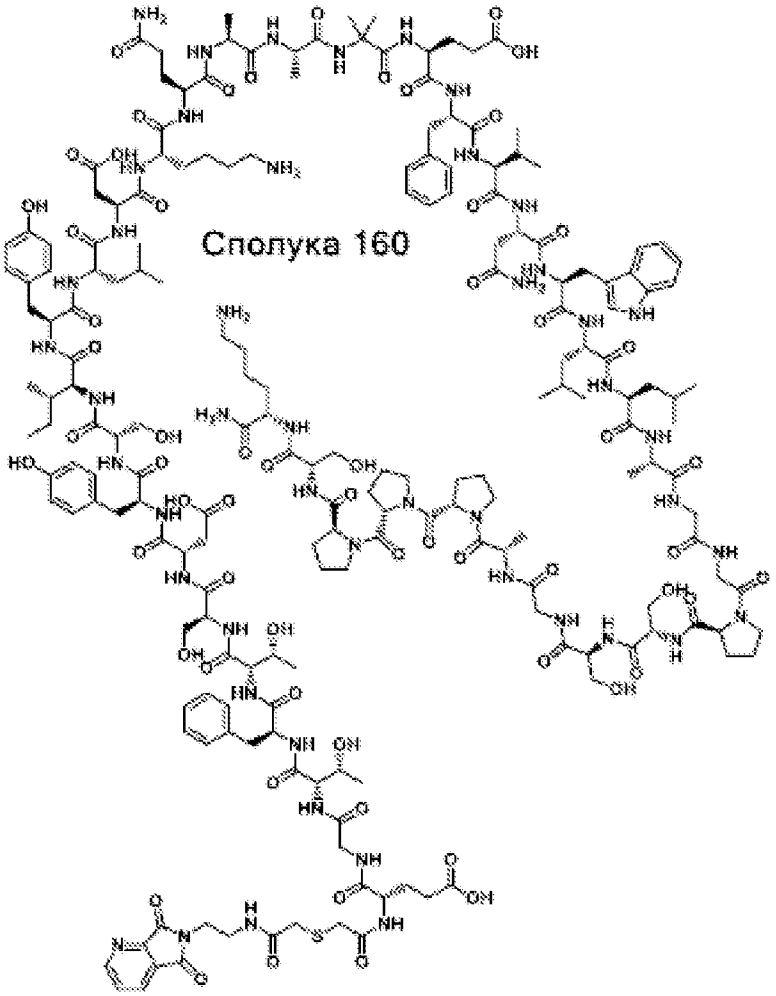
Фіг. 1 (продовження)



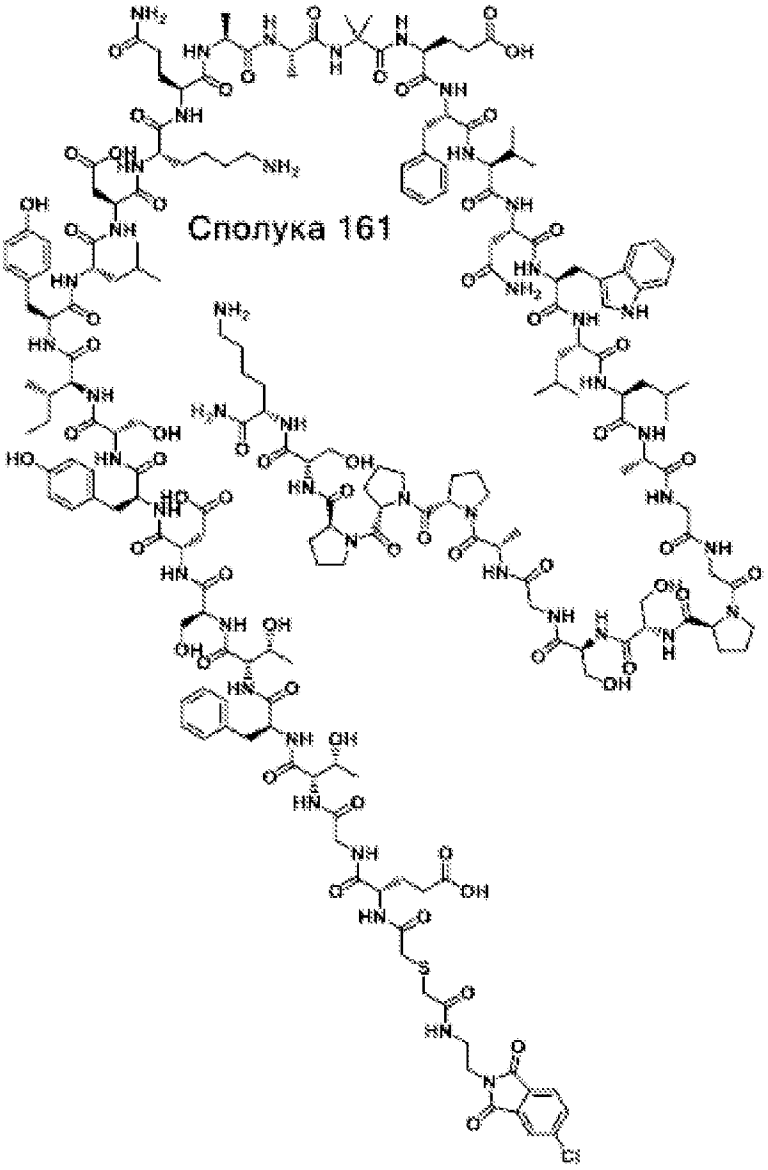
Фіг. 1 (продовження)



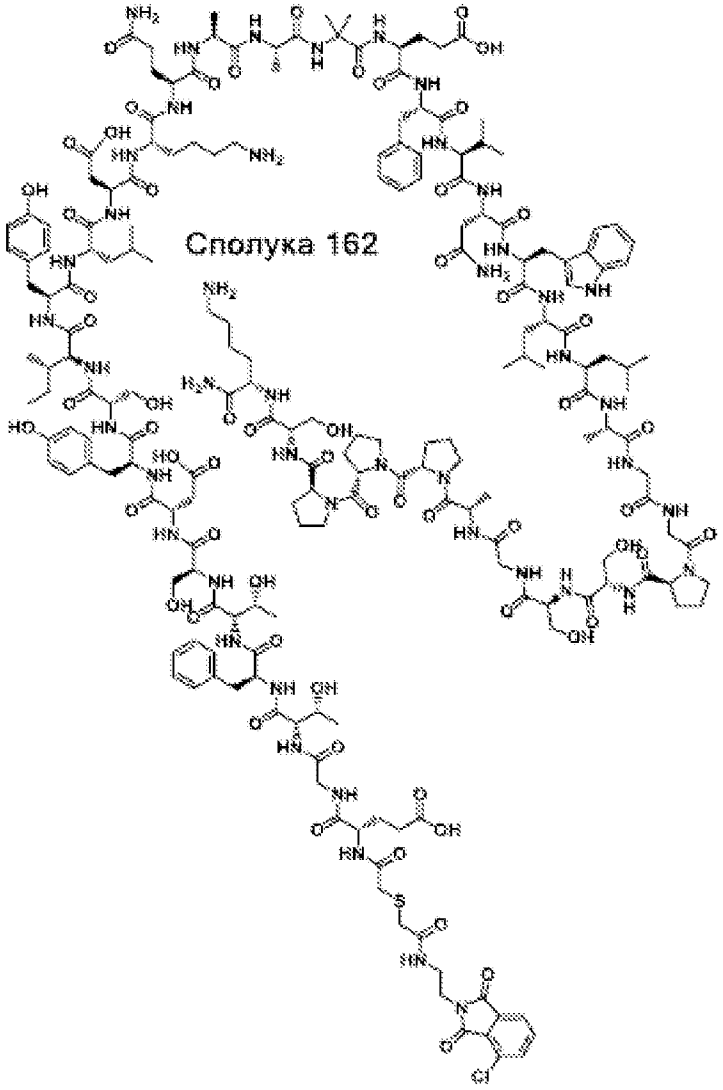
Фіг. 1 (продовження)



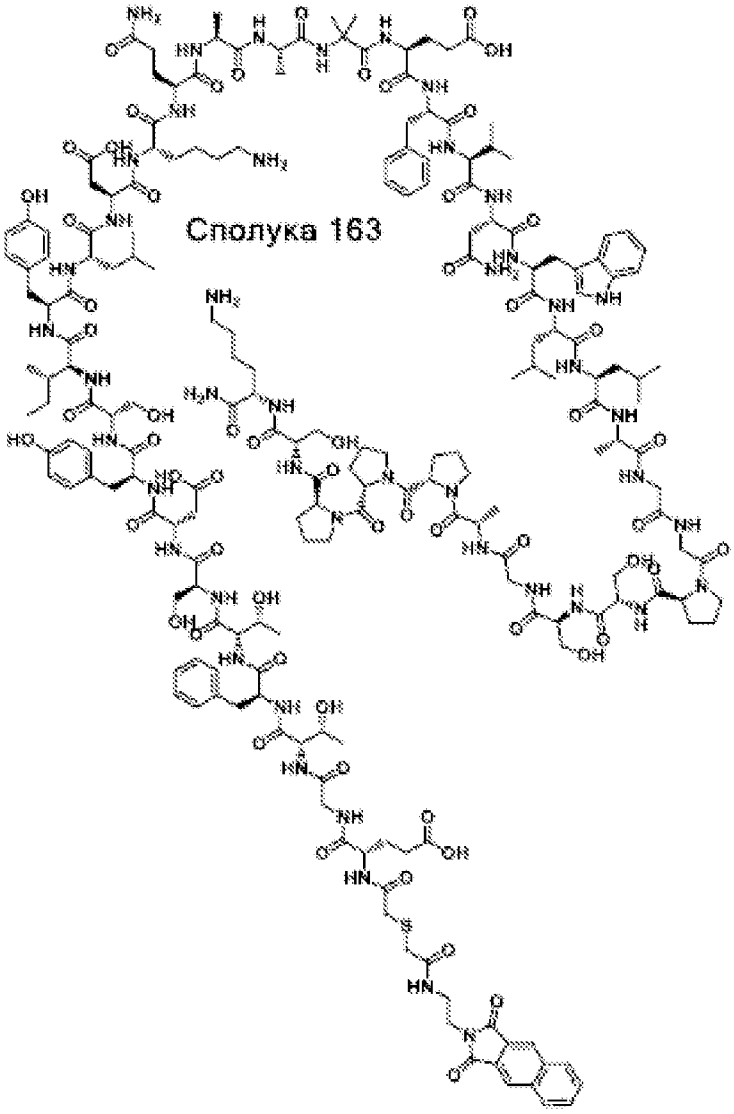
Фіг. 1 (продовження)



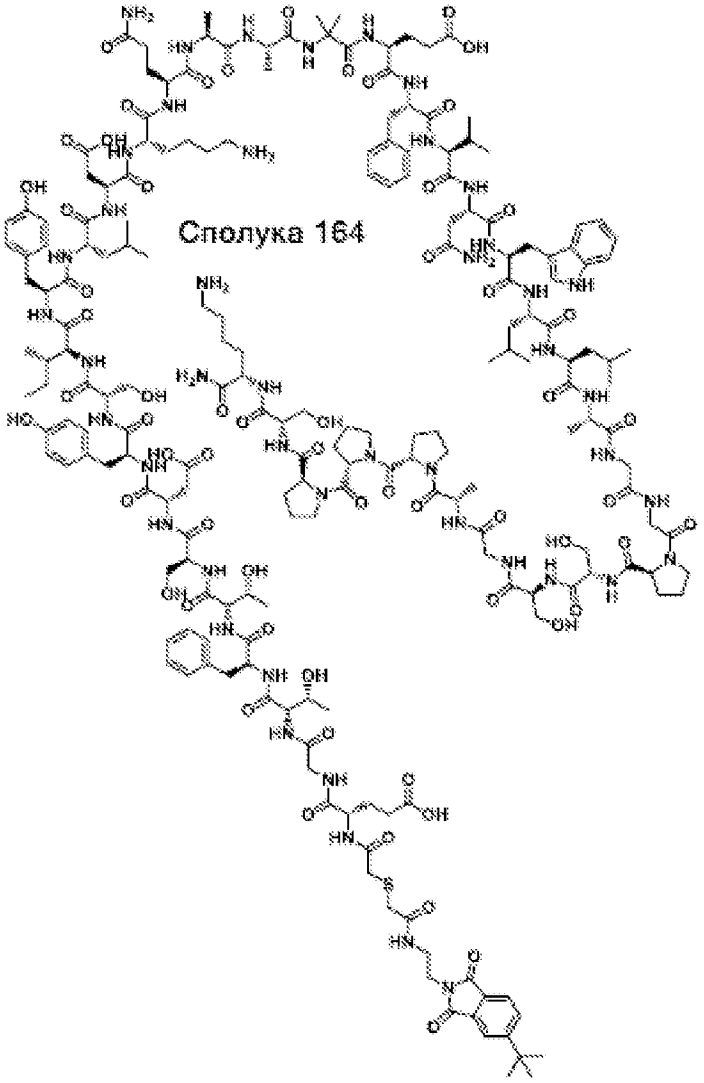
Фіг. 1 (продовження)



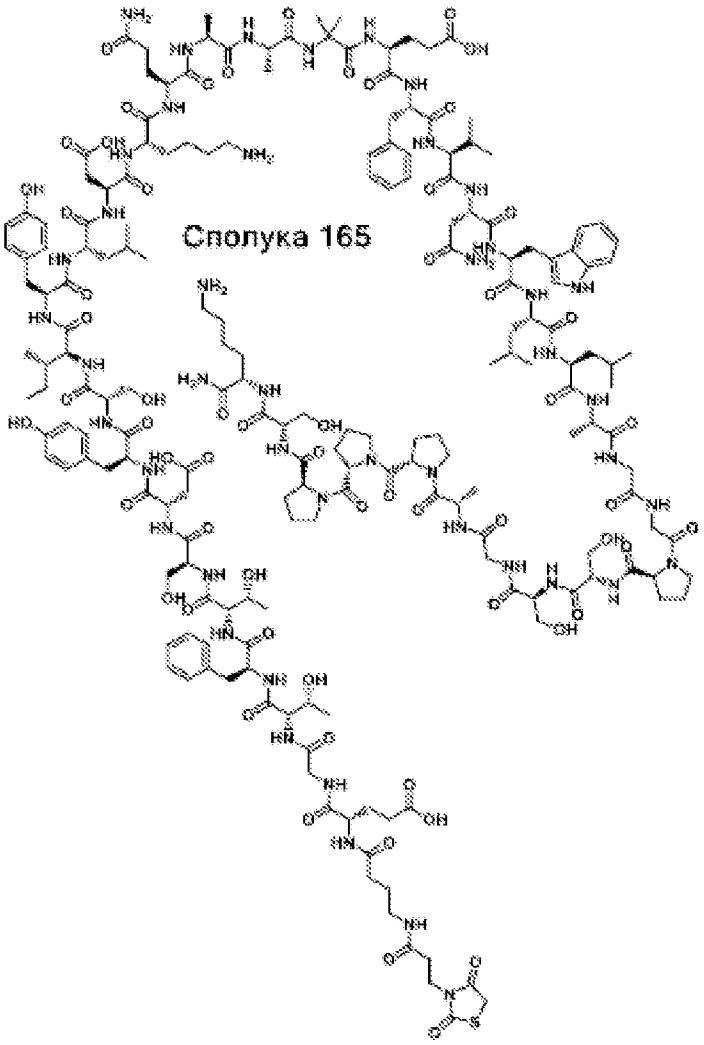
Фіг. 1 (продовження)



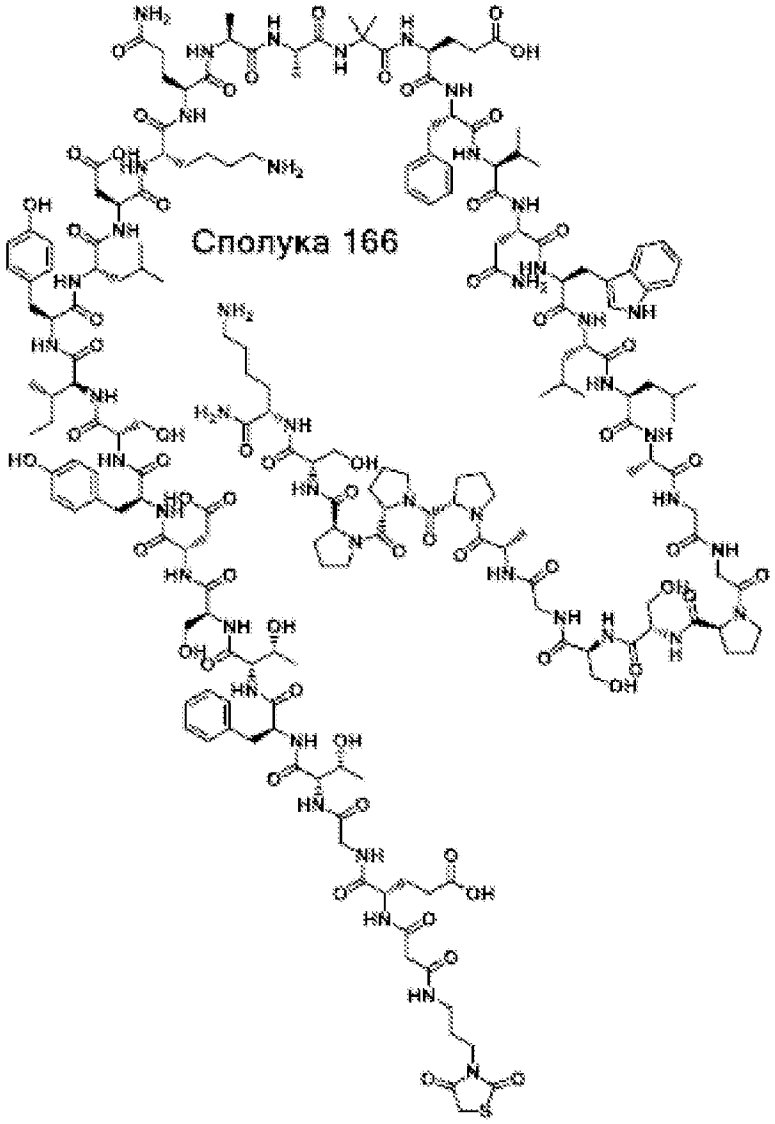
Фіг. 1 (продовження)



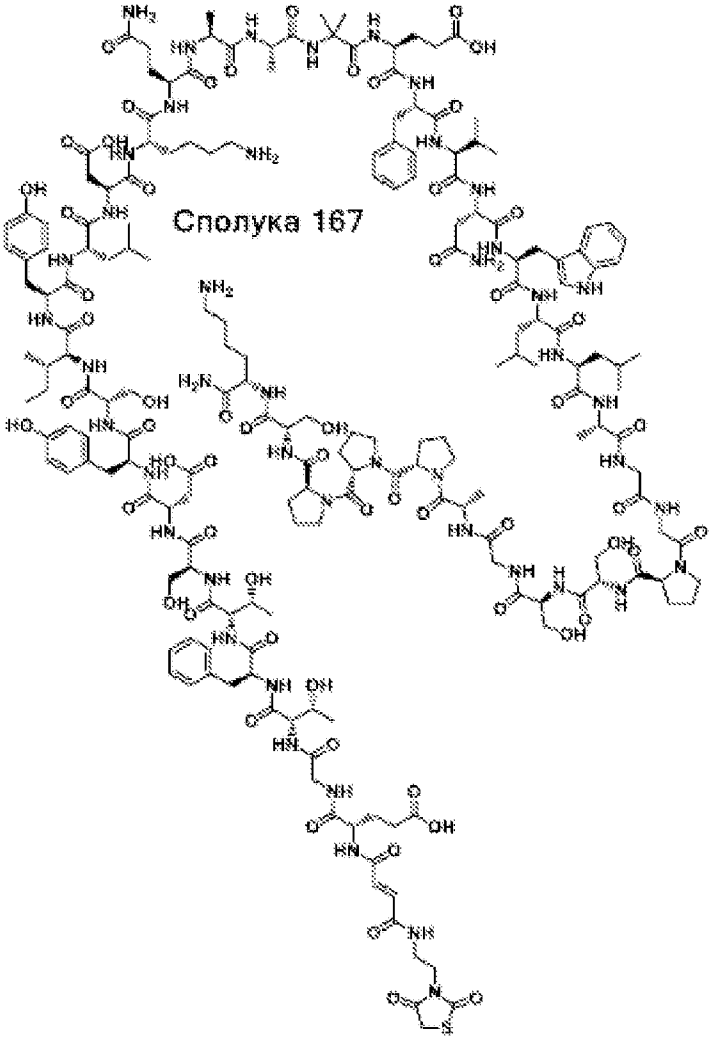
Фіг. 1 (продовження)



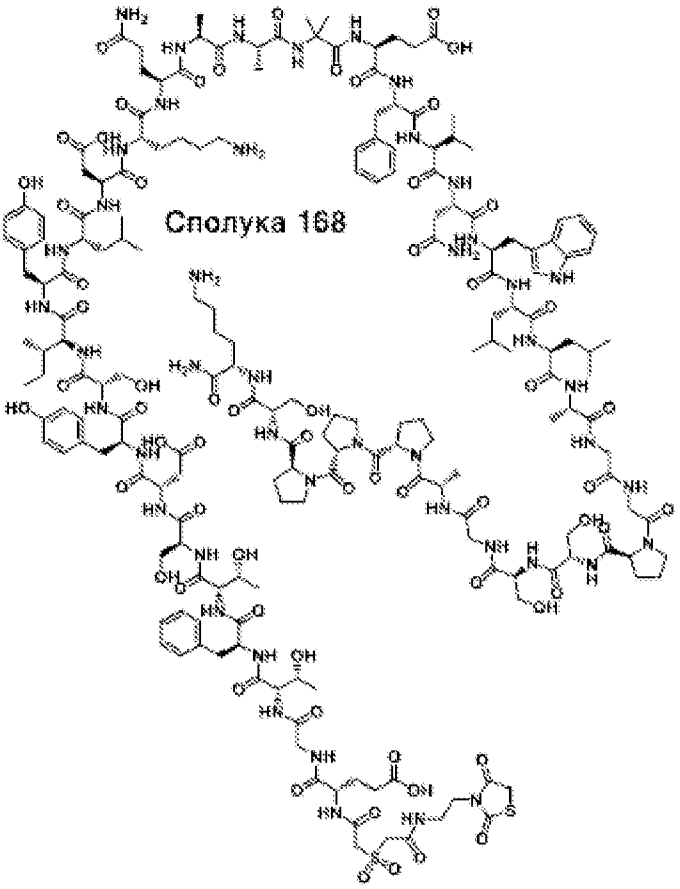
Фіг. 1 (продовження)



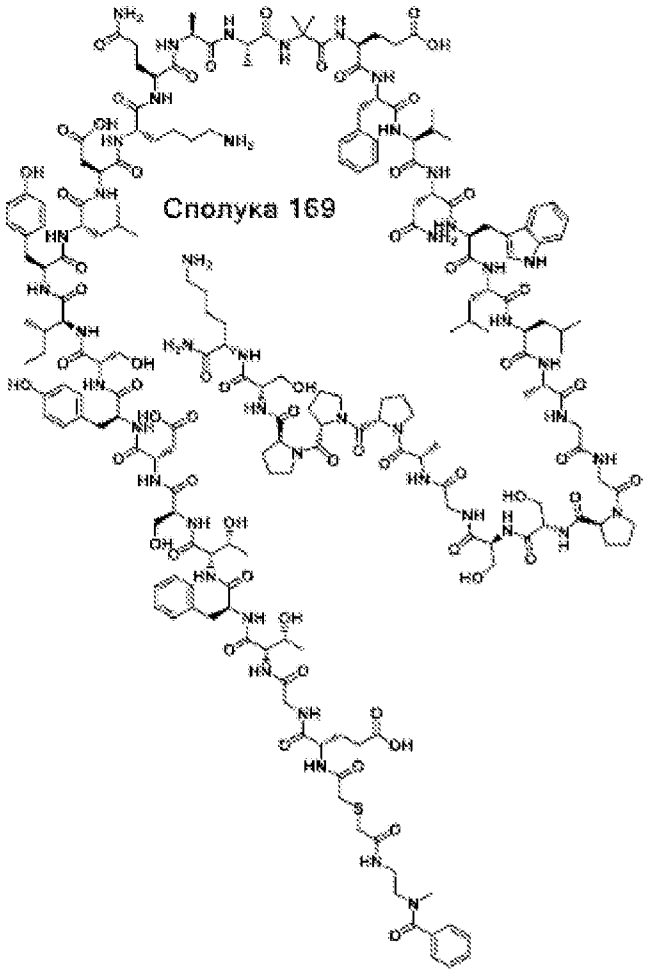
Фіг. 1 (продовження)



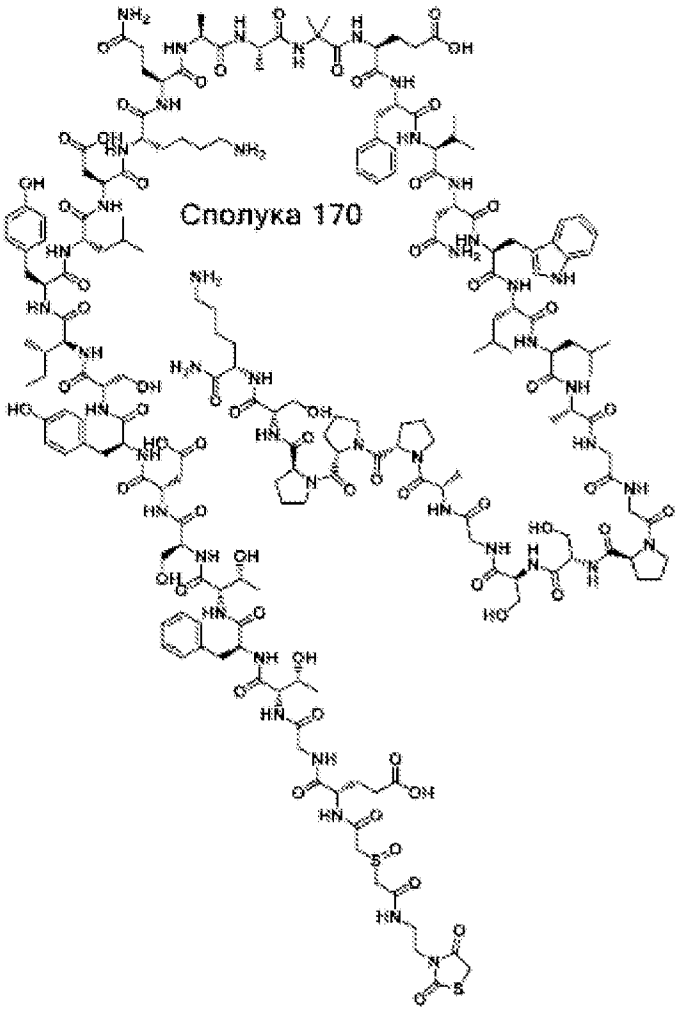
Фіг. 1 (продовження)



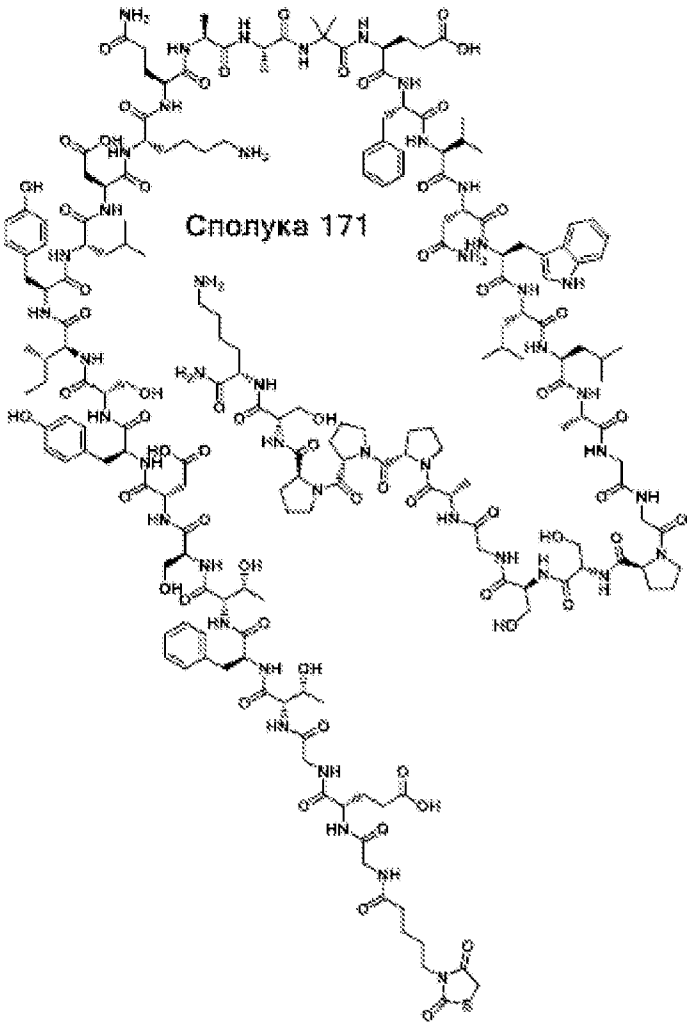
Фіг. 1 (продовження)



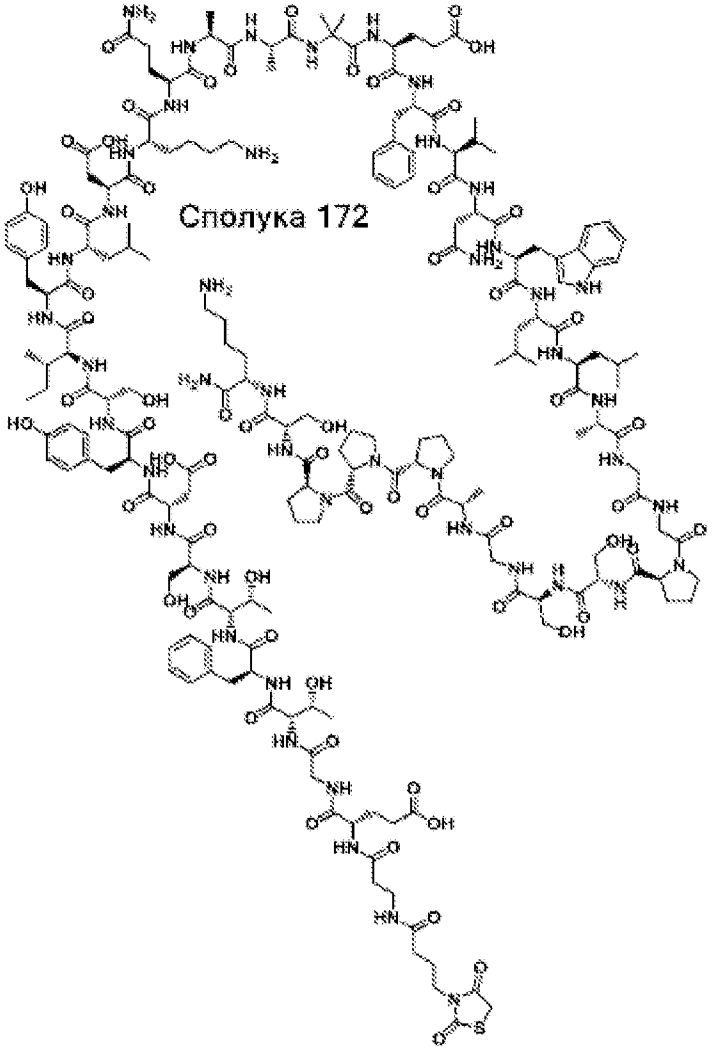
Фіг. 1 (продовження)



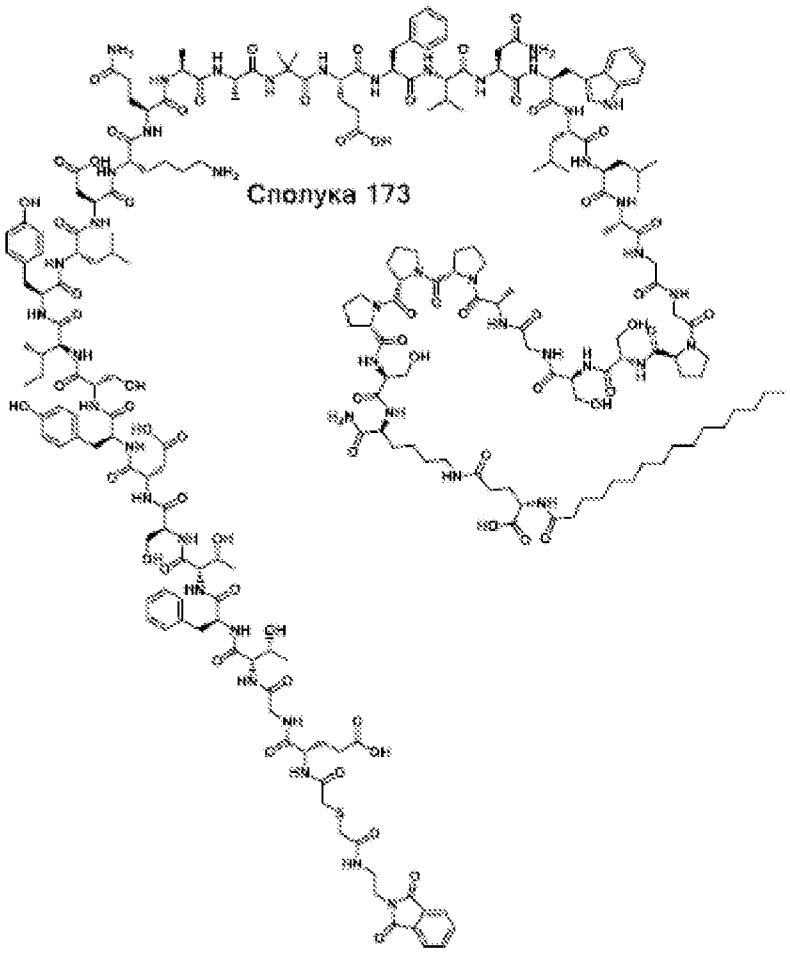
Фіг. 1 (продовження)



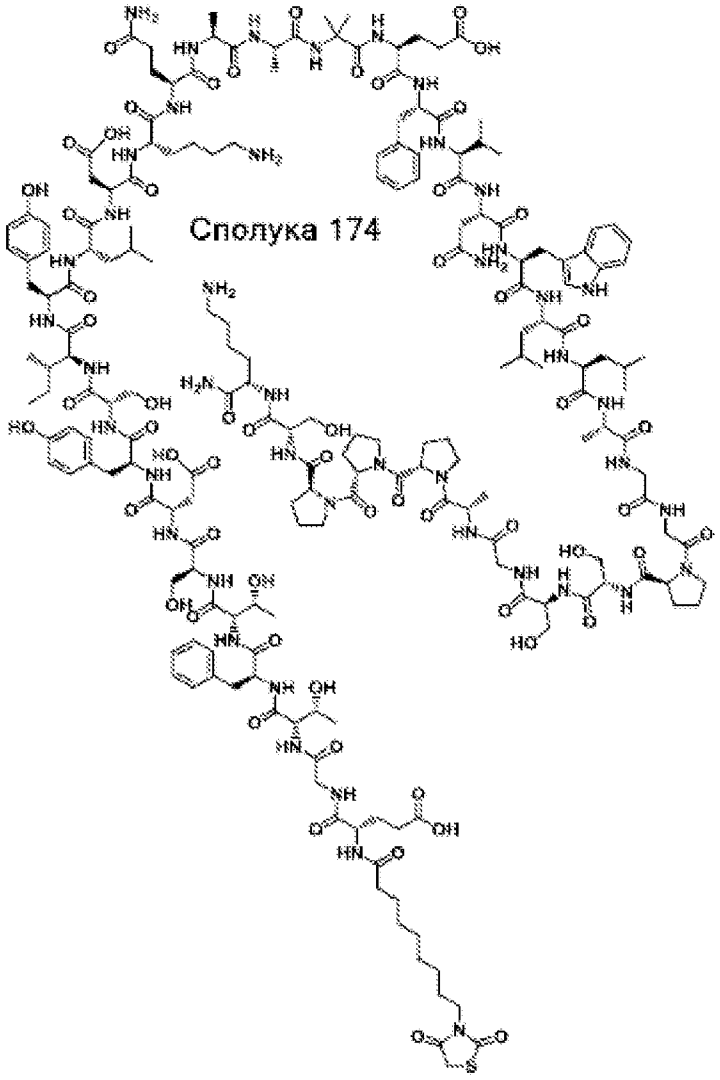
Фіг. 1 (продовження)



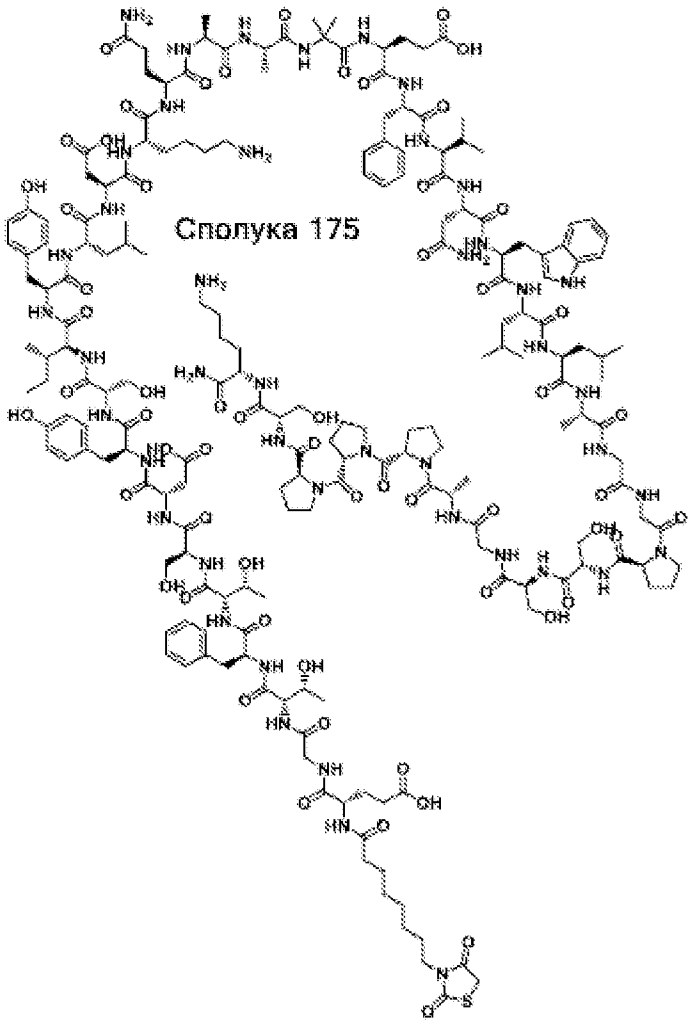
Фіг. 1 (продовження)



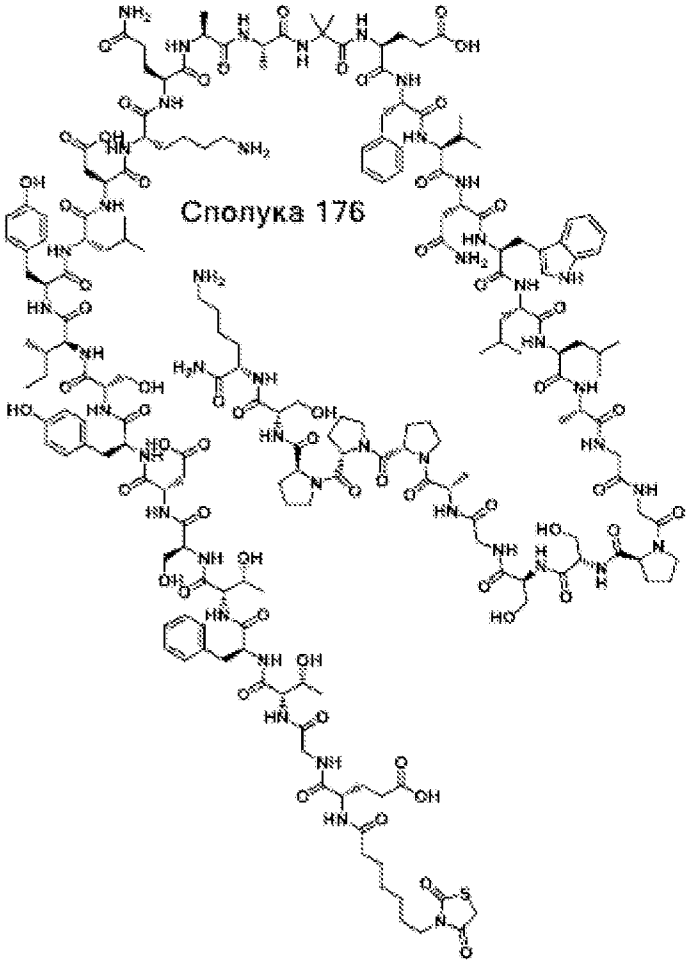
Фіг. 1 (продовження)



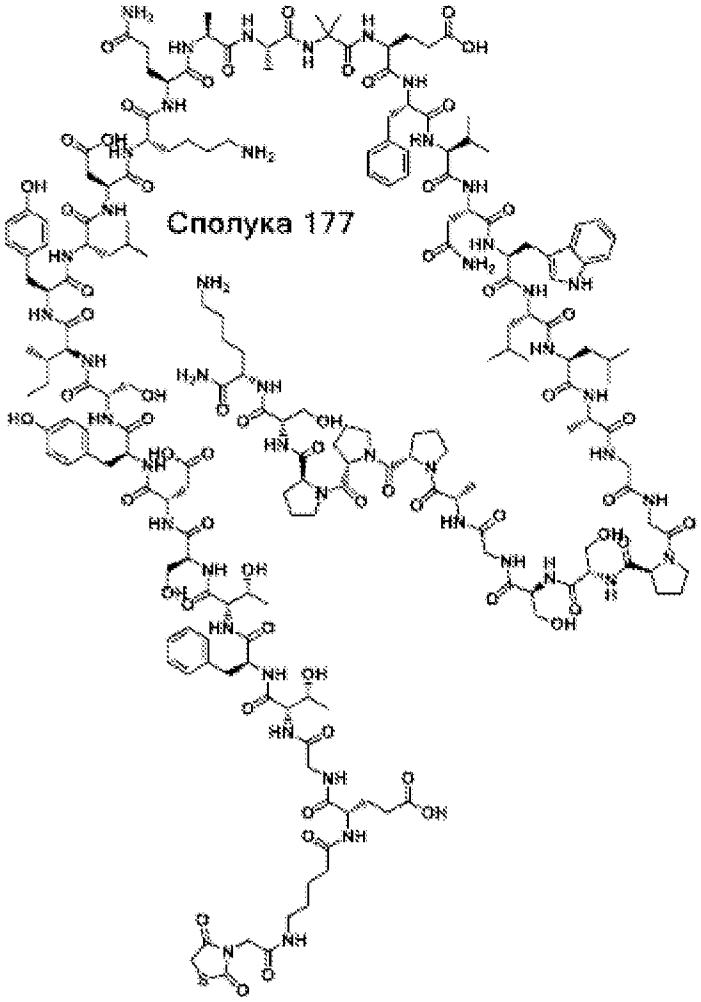
Фіг. 1 (продовження)



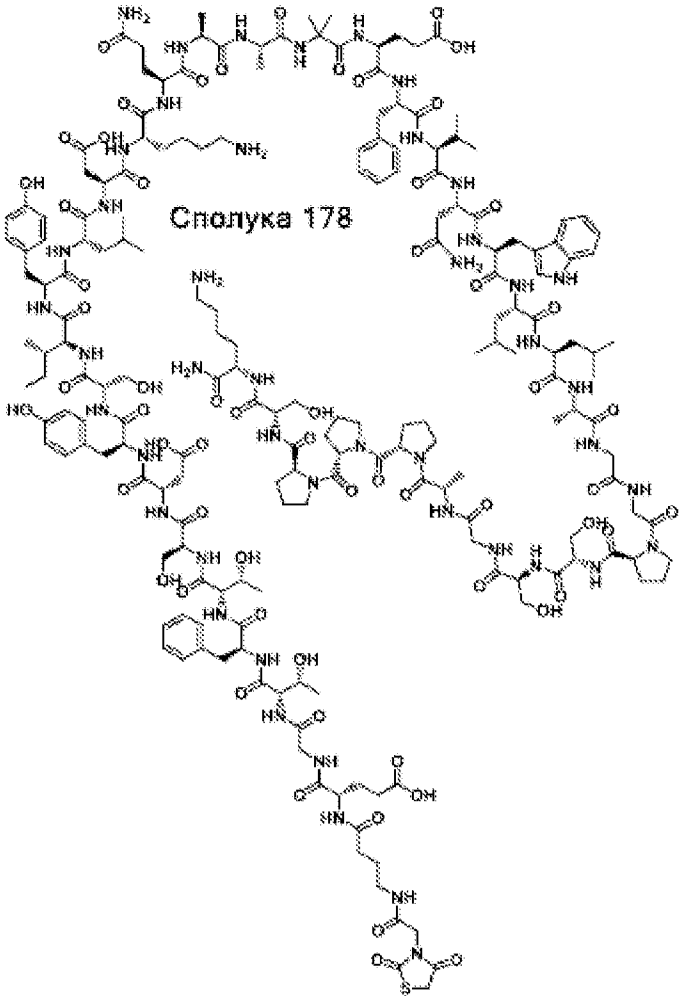
Фіг. 1 (продовження)



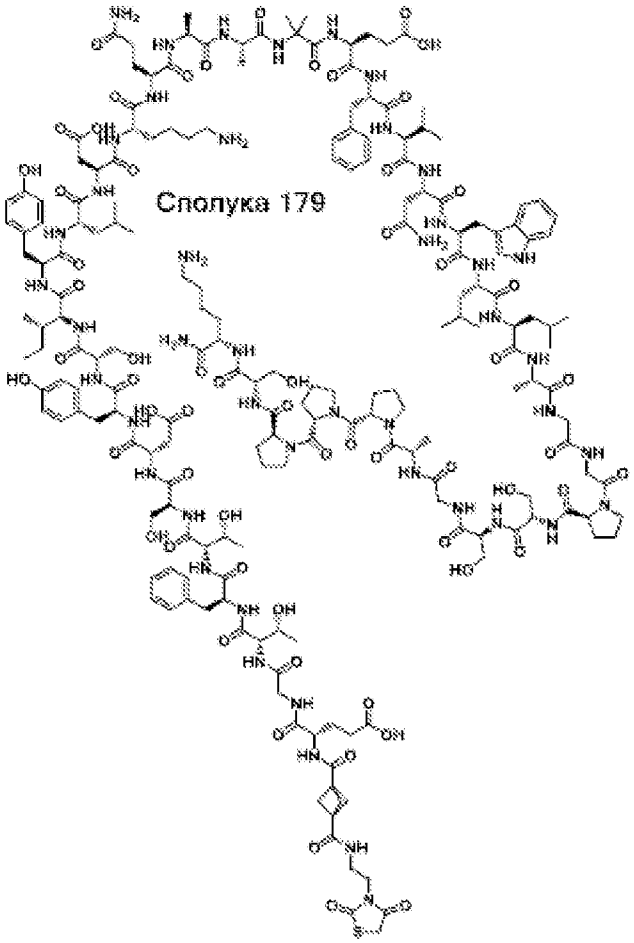
Фіг. 1 (продовження)



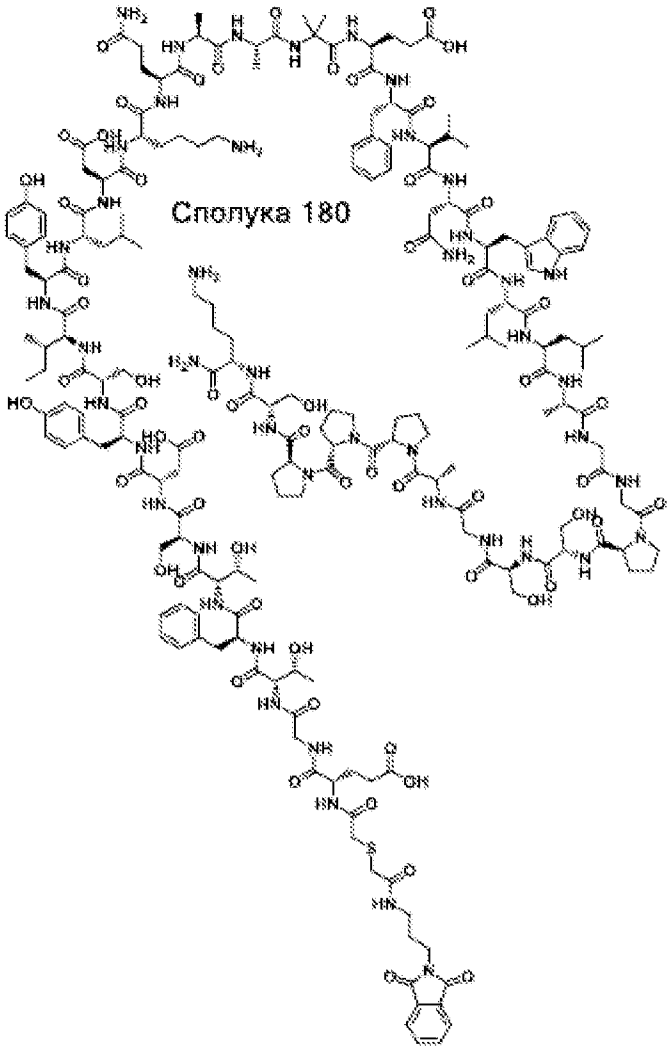
Фіг. 1 (продовження)



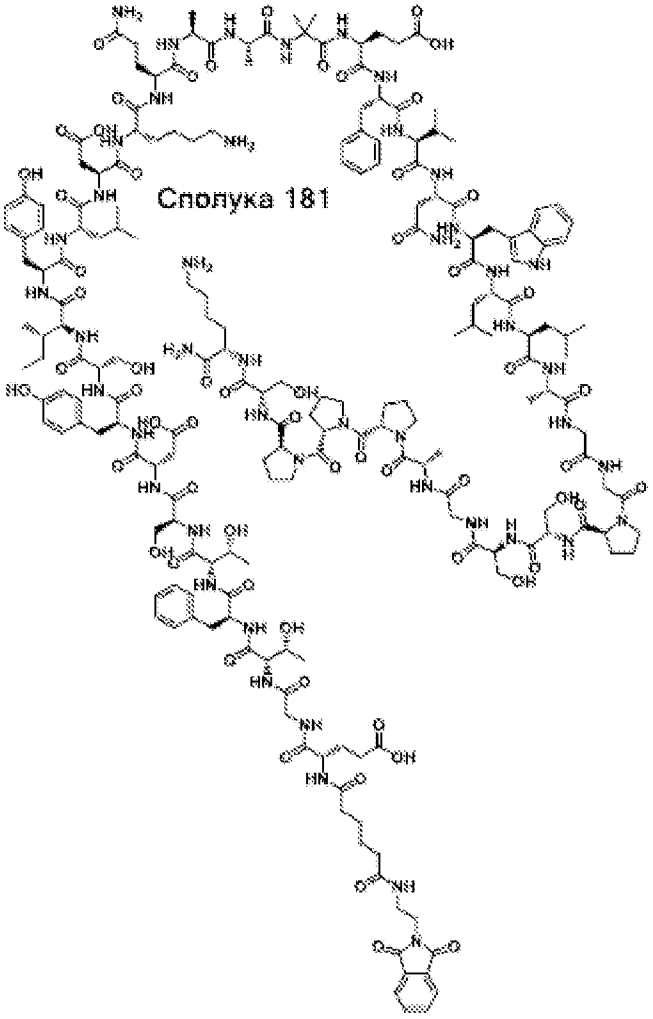
Фіг. 1 (продовження)



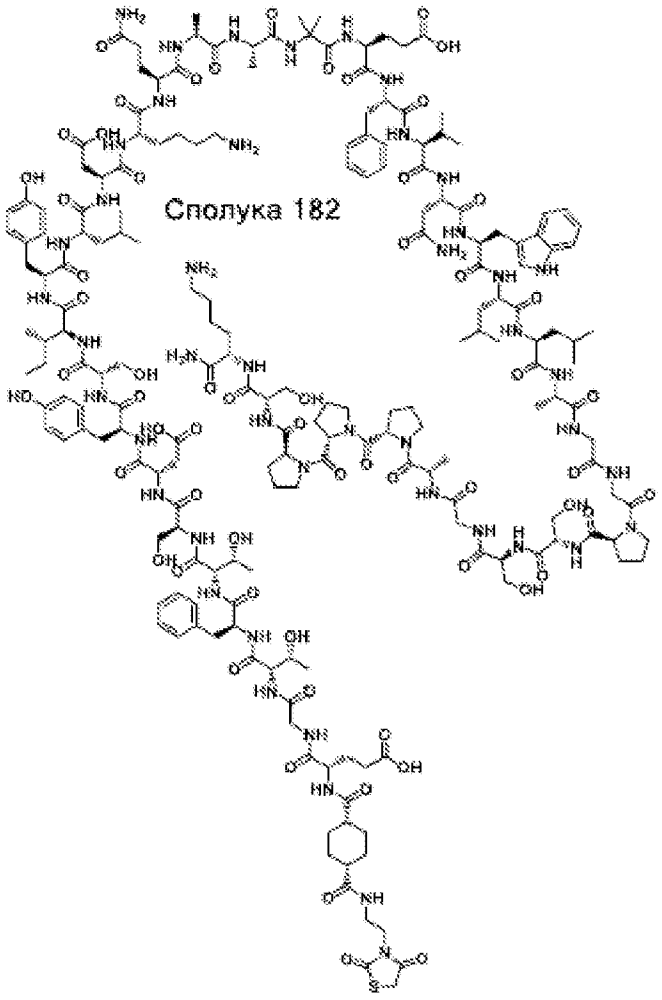
Фіг. 1 (продовження)



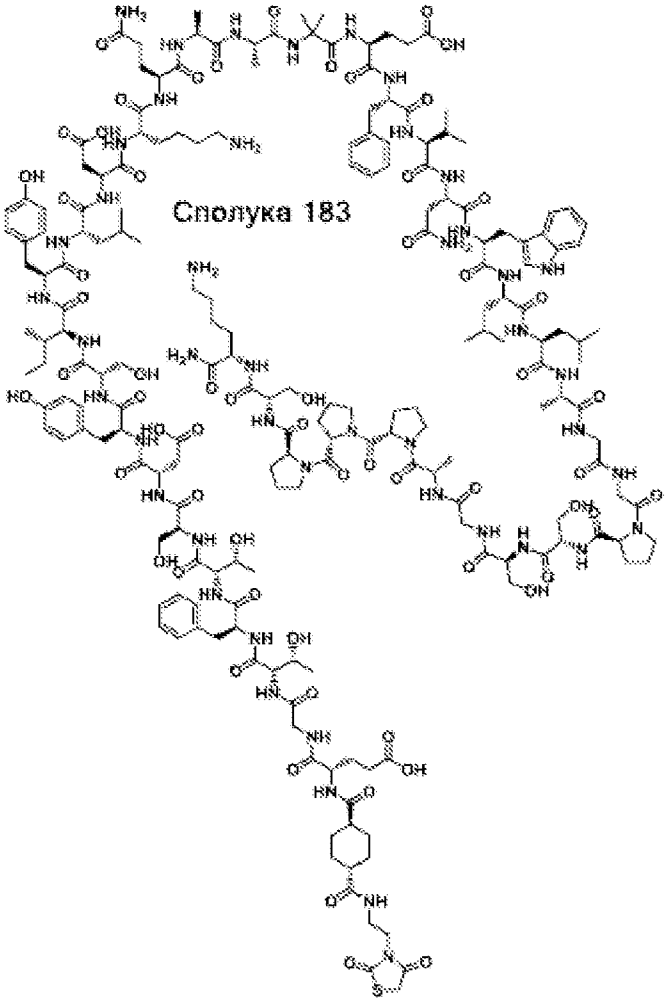
Фіг. 1 (продовження)



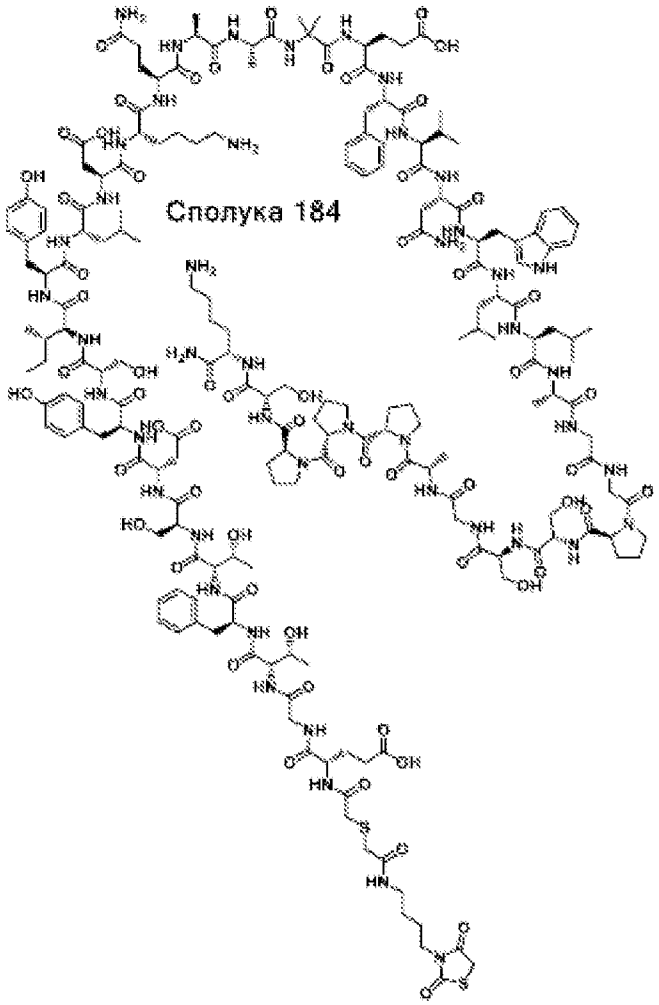
Фіг. 1 (продовження)



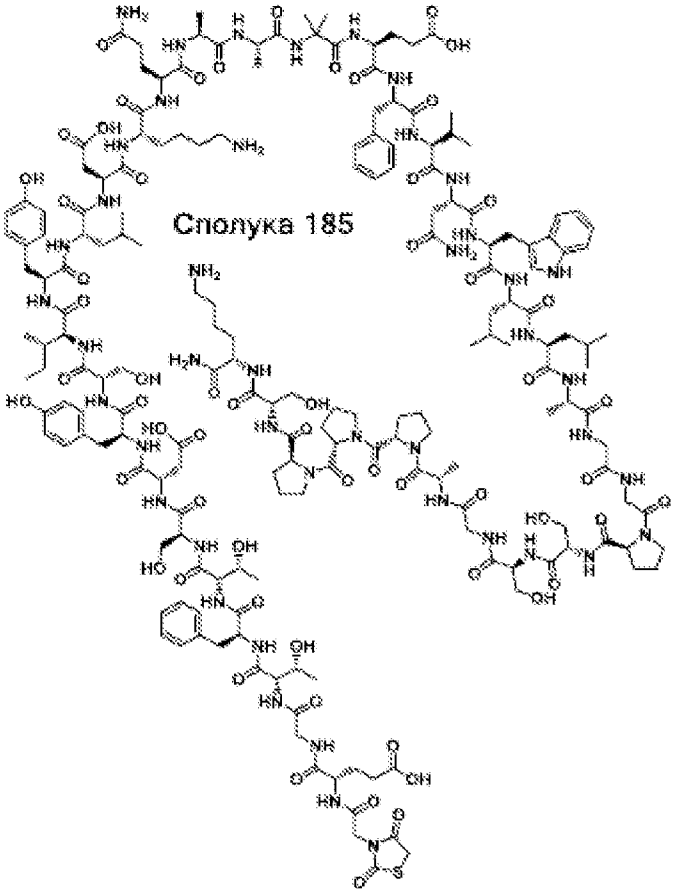
Фіг. 1 (продовження)



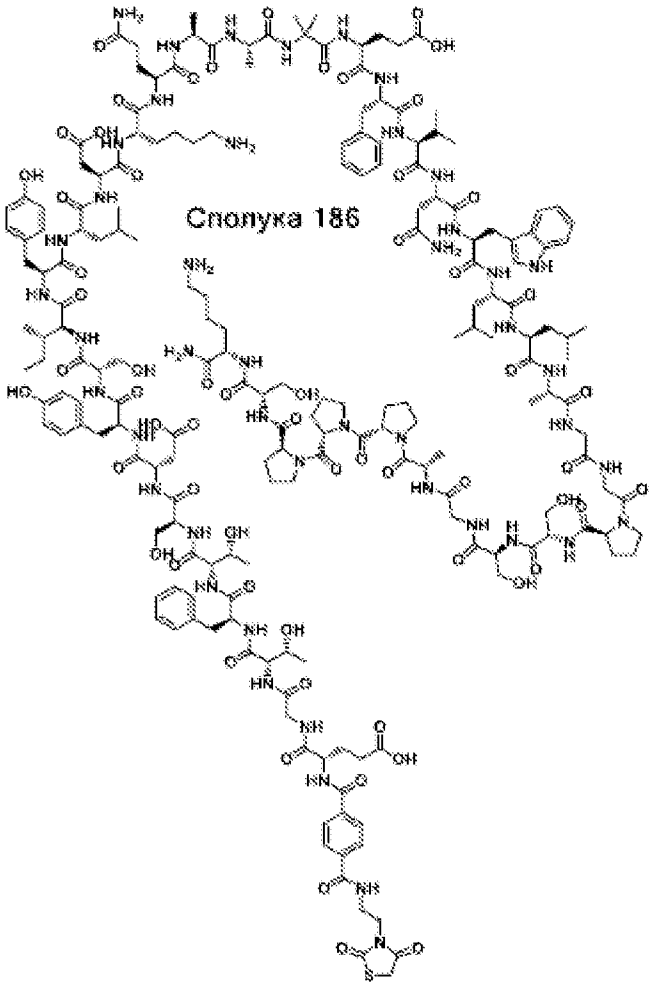
Фіг. 1 (продовження)



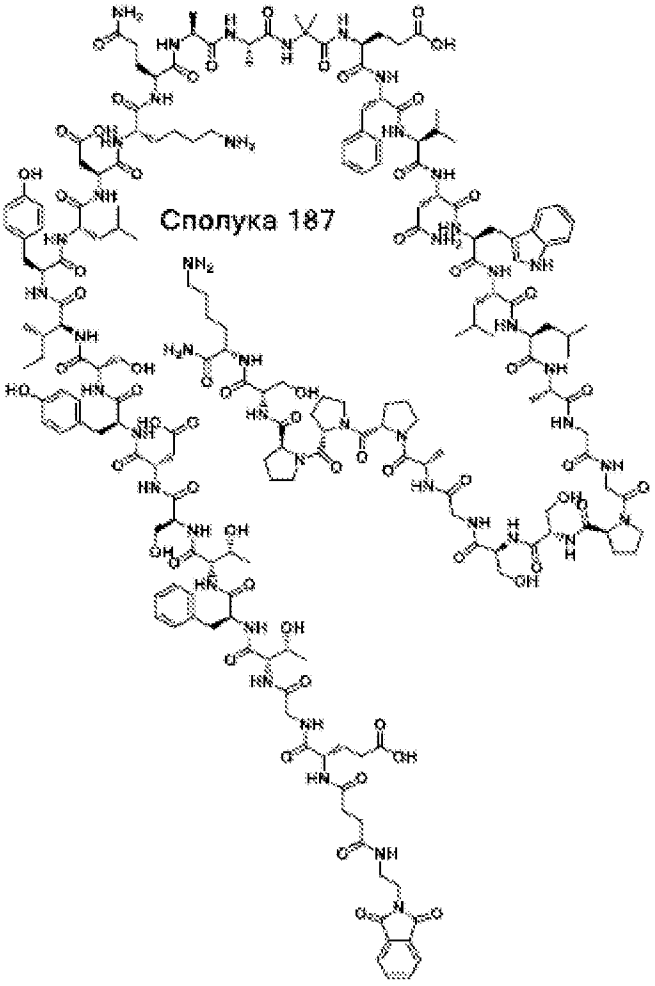
Фіг. 1 (продовження)



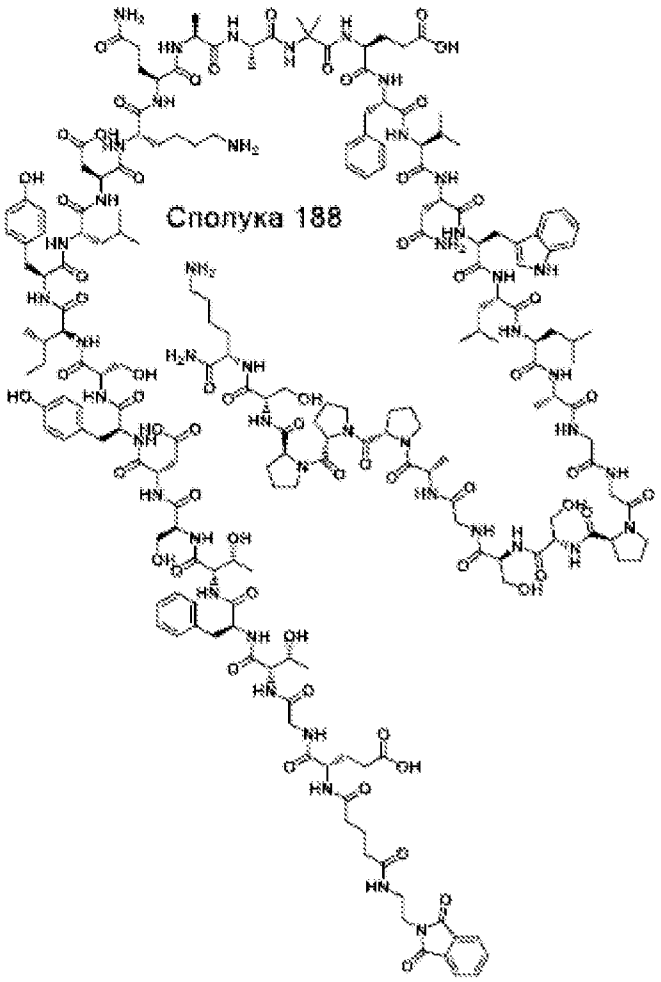
Фіг. 1 (продовження)



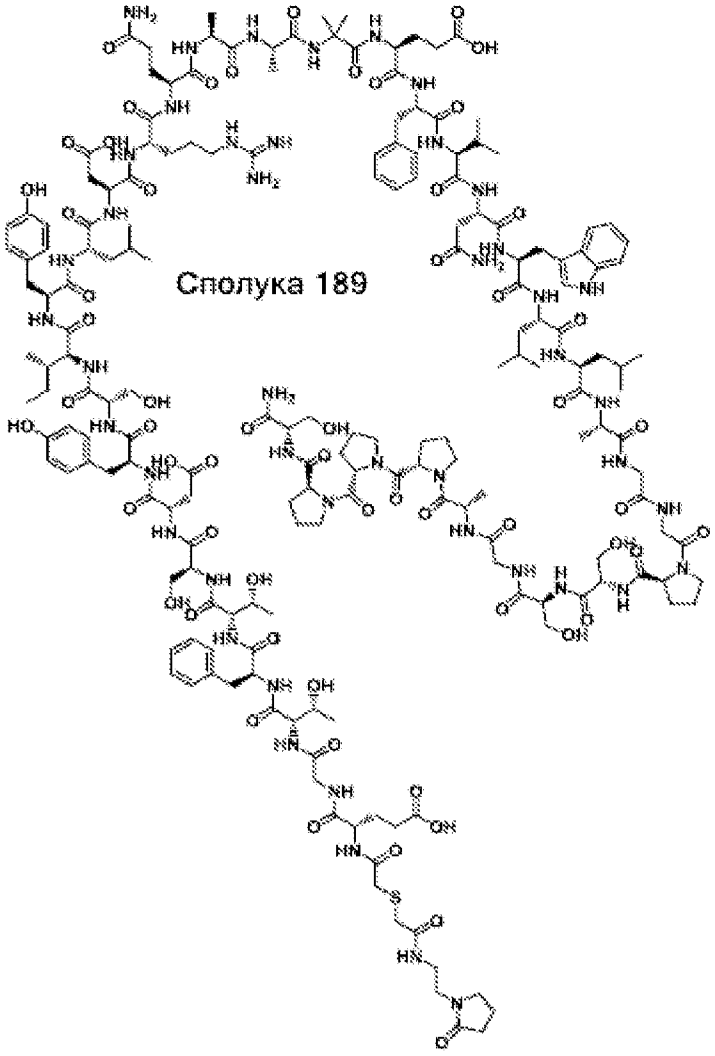
Фіг. 1 (продовження)



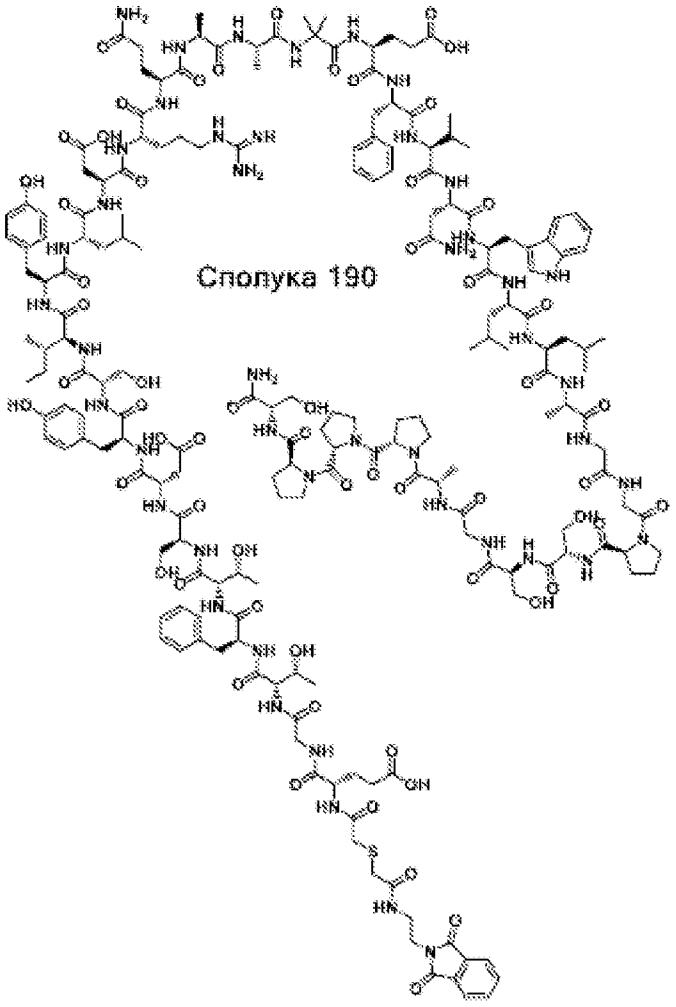
Фіг. 1 (продовження)



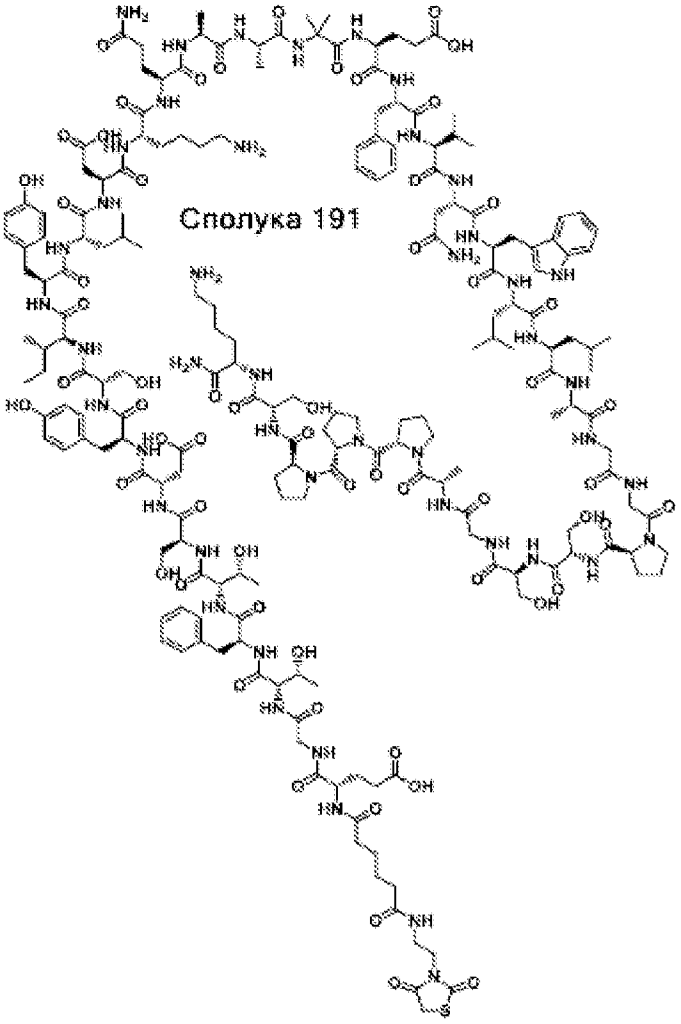
Фіг. 1 (продовження)



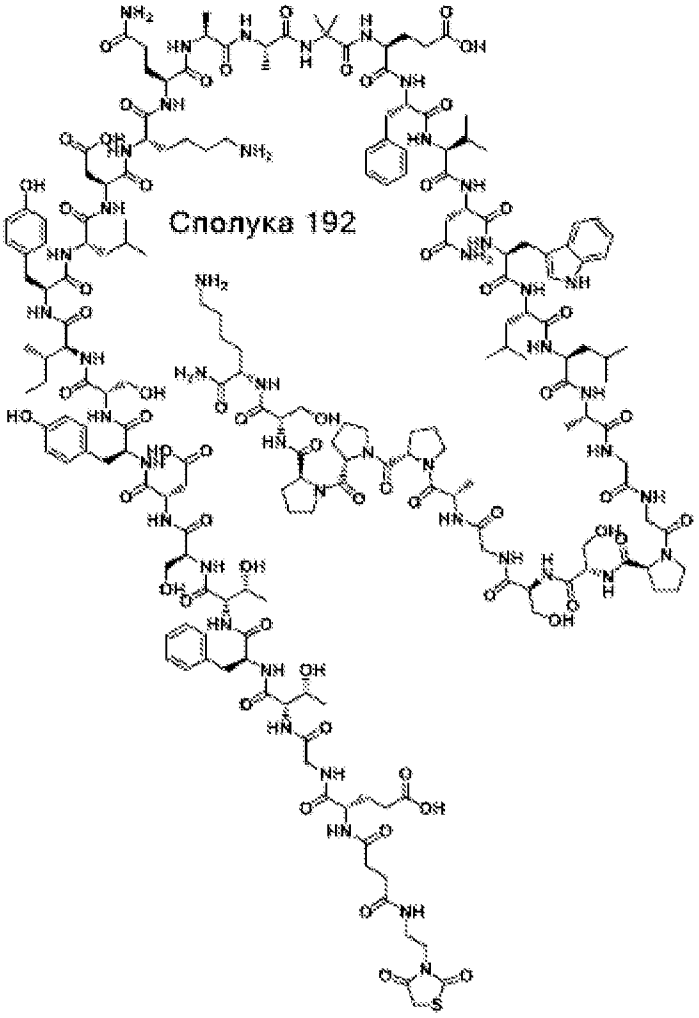
Фіг. 1 (продовження)



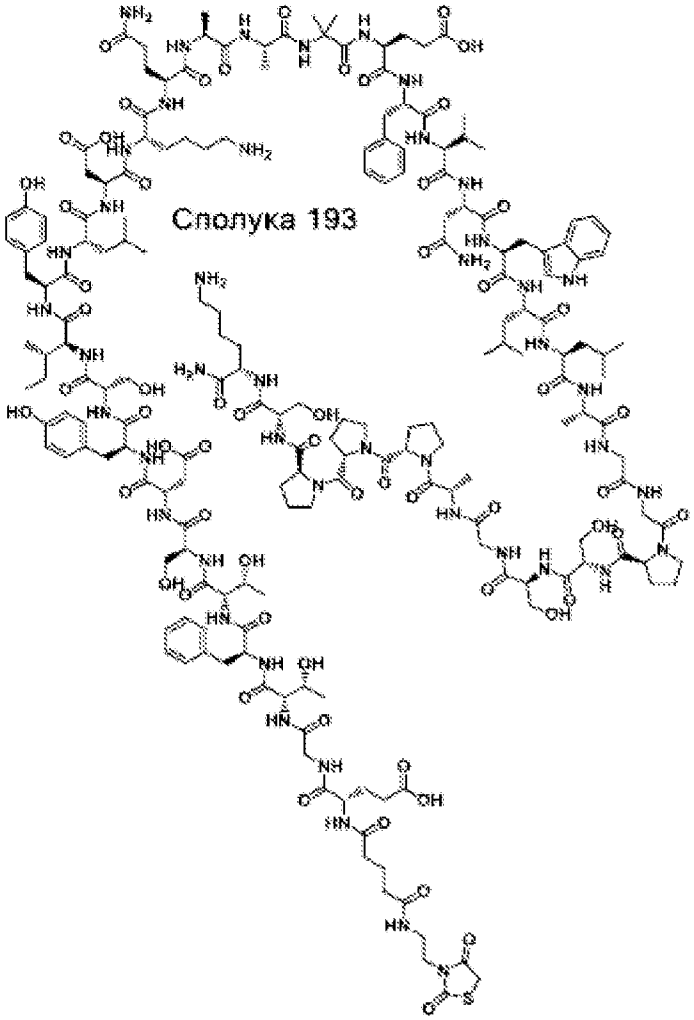
Фіг. 1 (продовження)



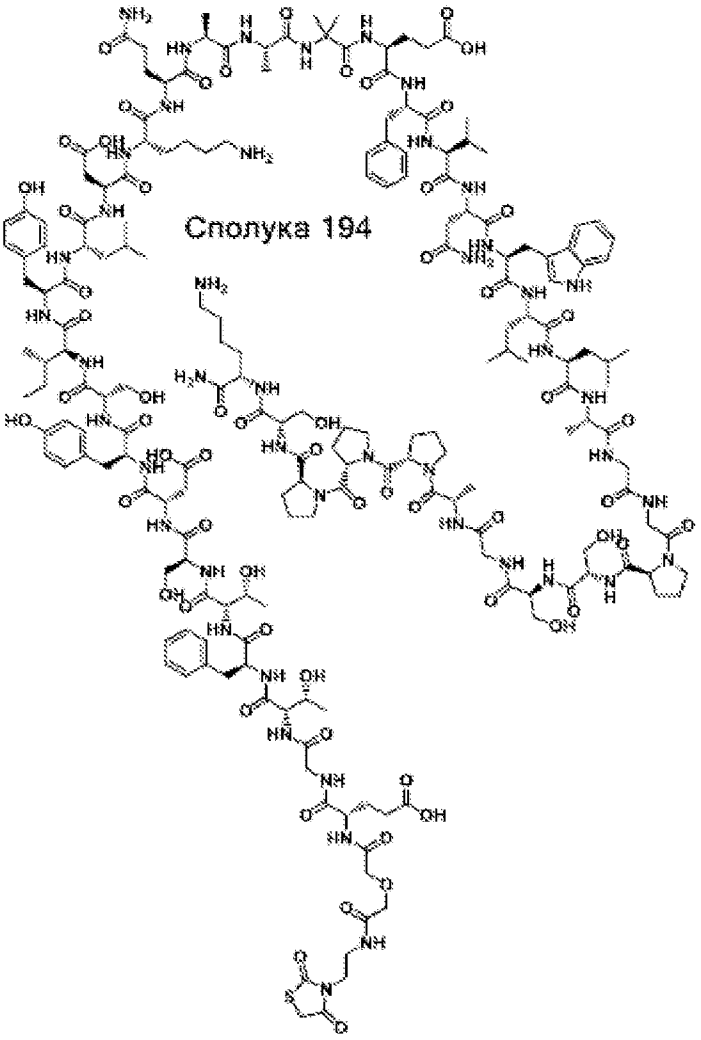
Фіг. 1 (продовження)



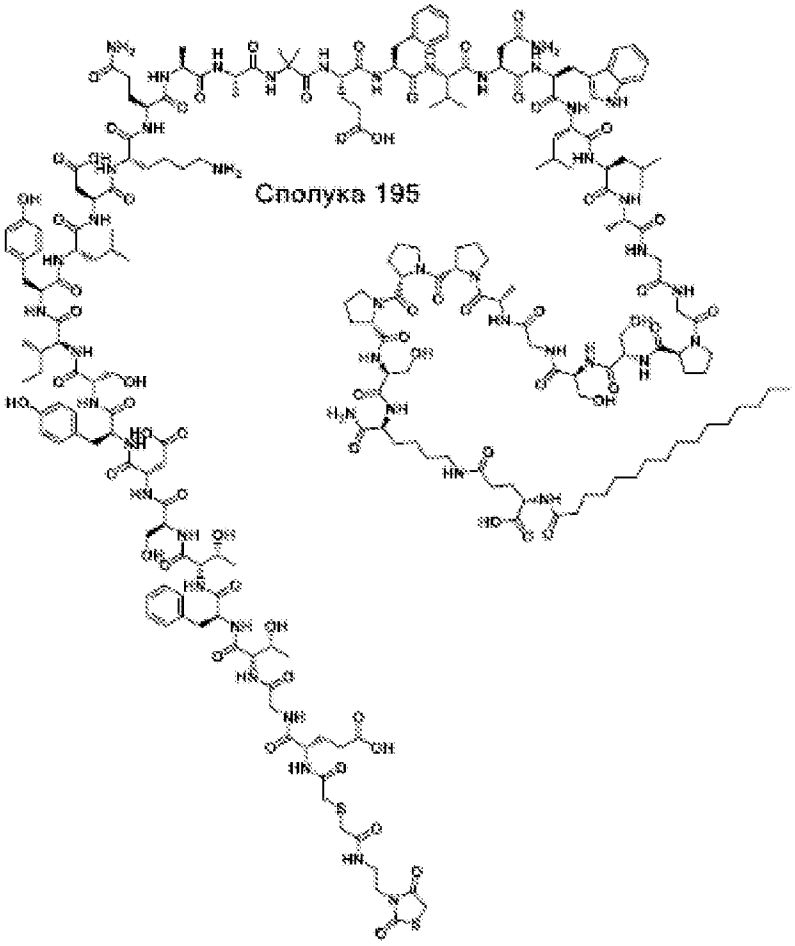
Фіг. 1 (продовження)



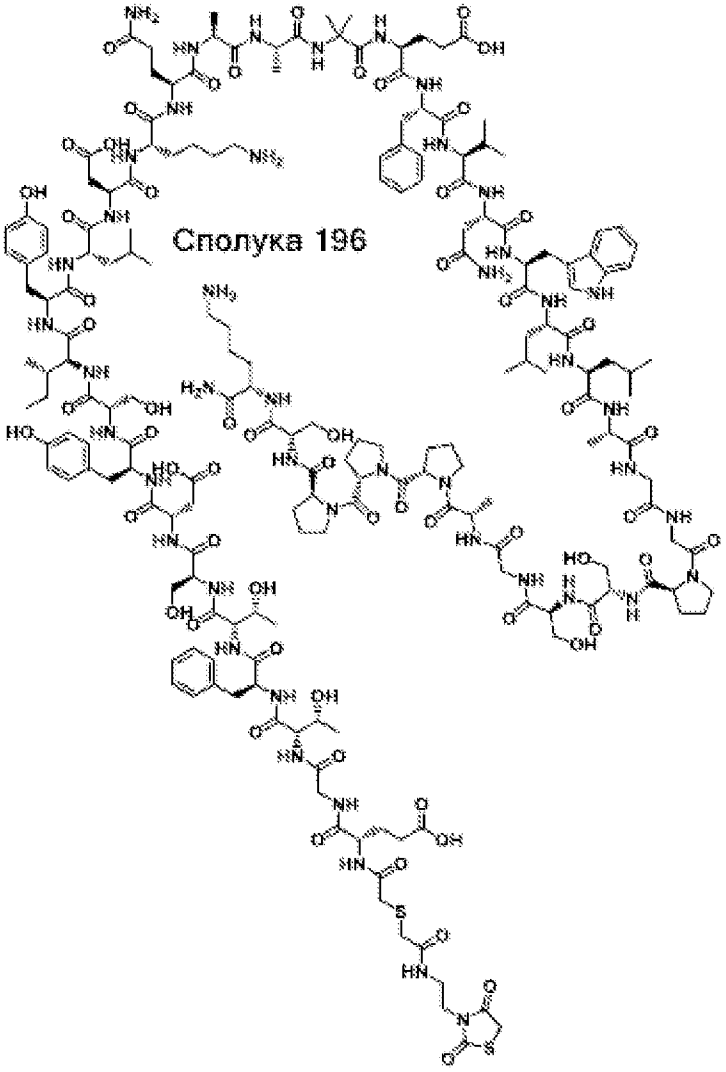
Фіг. 1 (продовження)



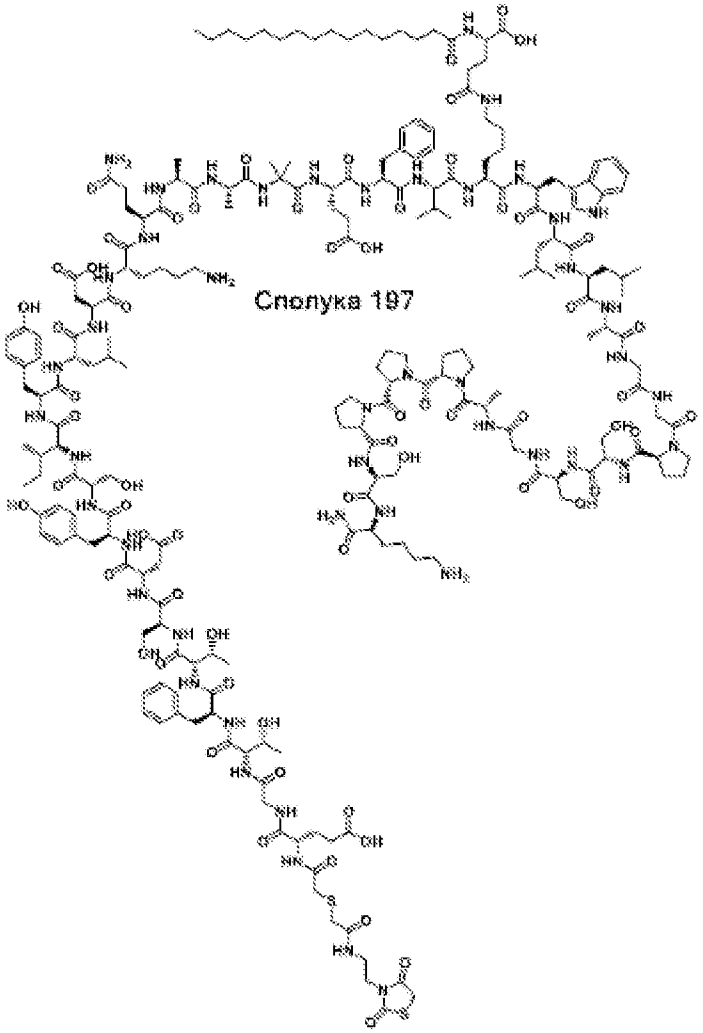
Фіг. 1 (продовження)



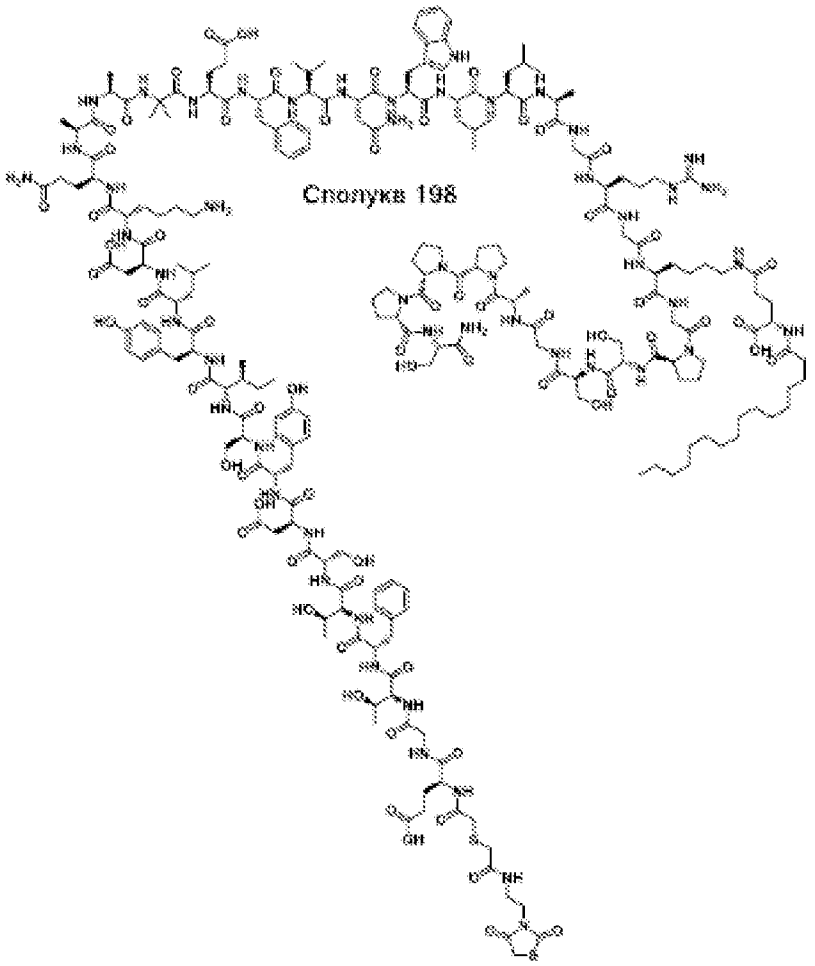
Фіг. 1 (продовження)



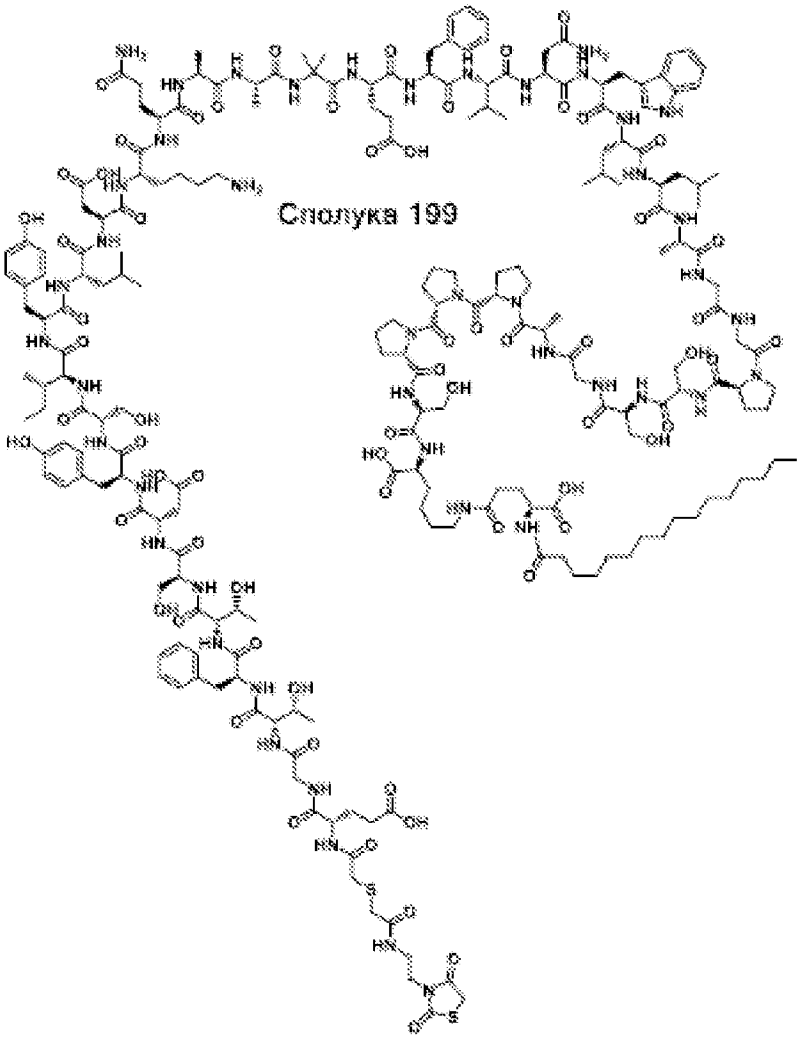
Фіг. 1 (продовження)



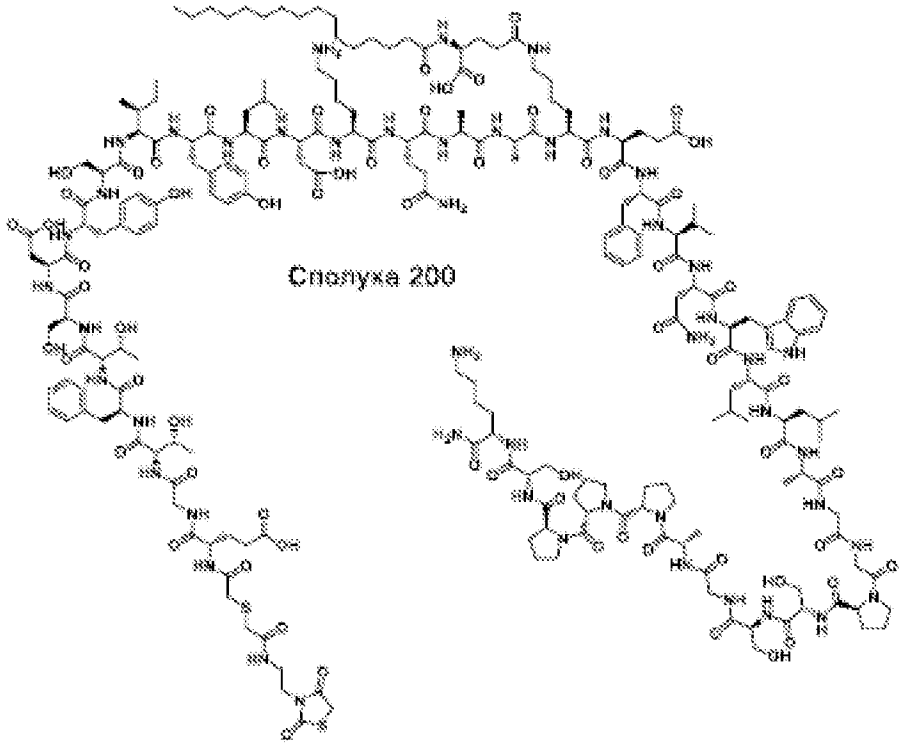
Фіг. 1 (продовження)



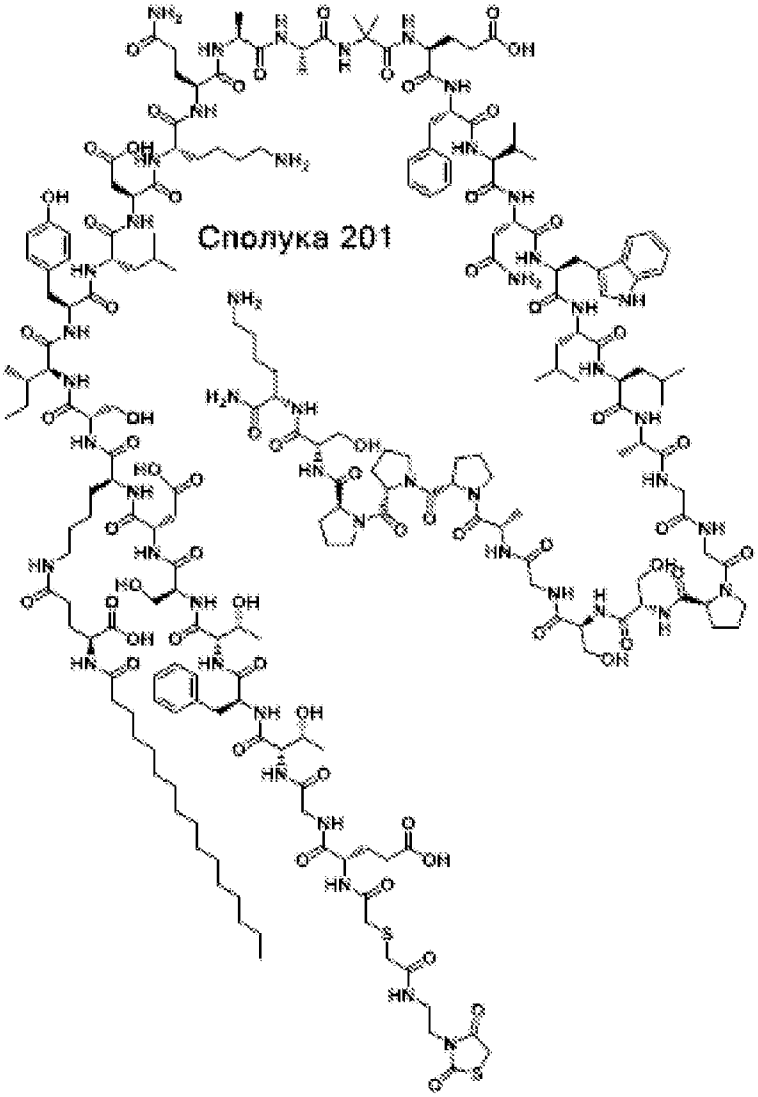
Фіг. 1 (продовження)



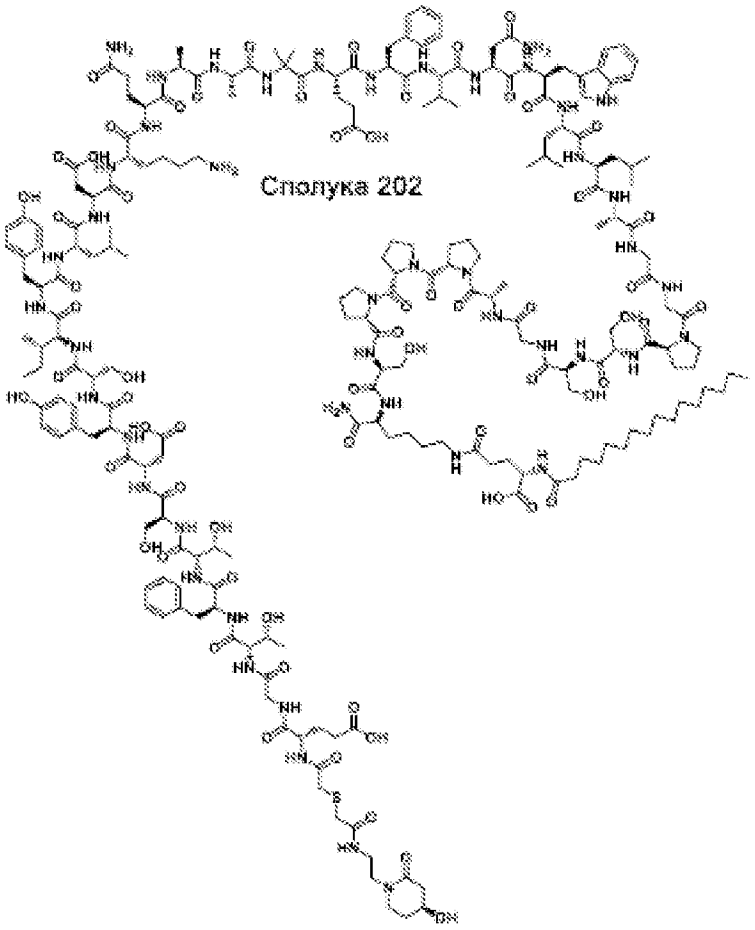
Фіг. 1 (продовження)



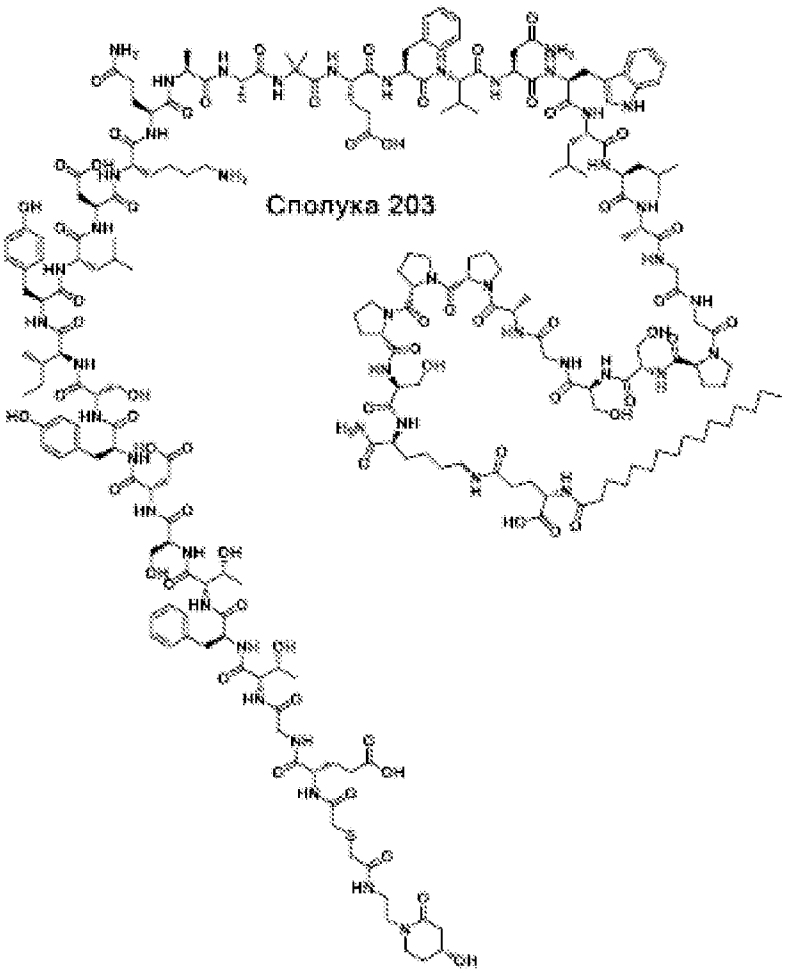
Фіг. 1 (продовження)



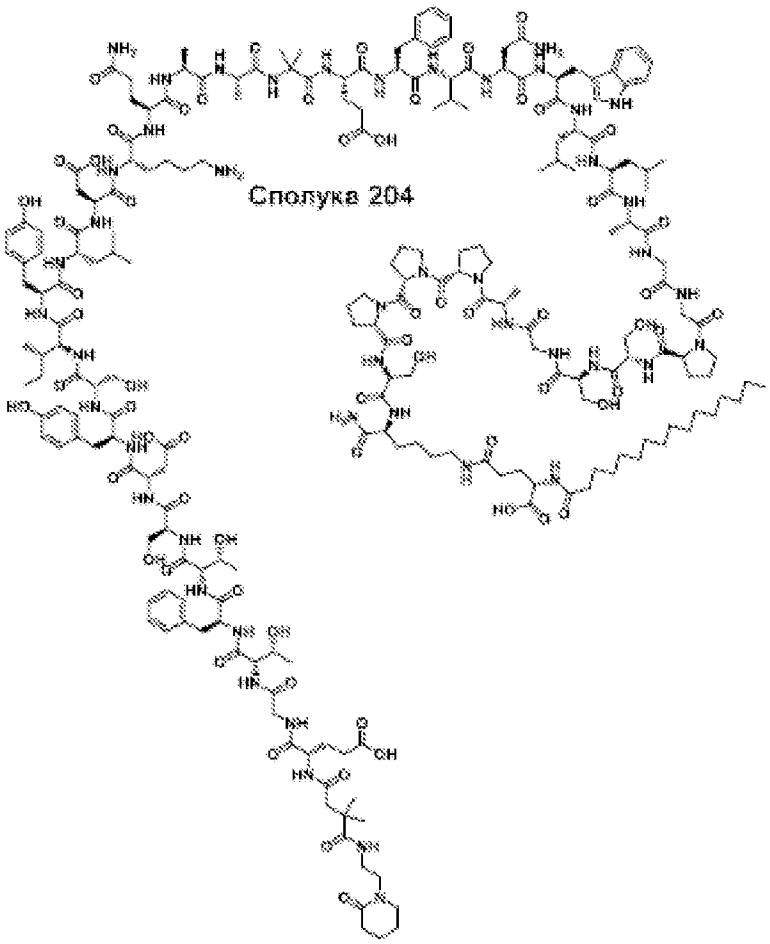
Фіг. 1 (продовження)



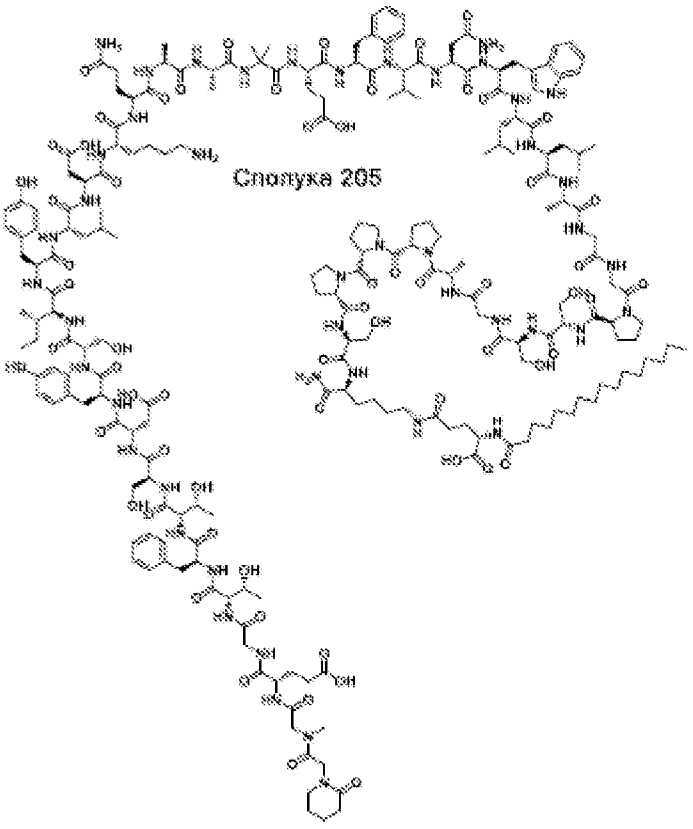
Фіг. 1 (продовження)



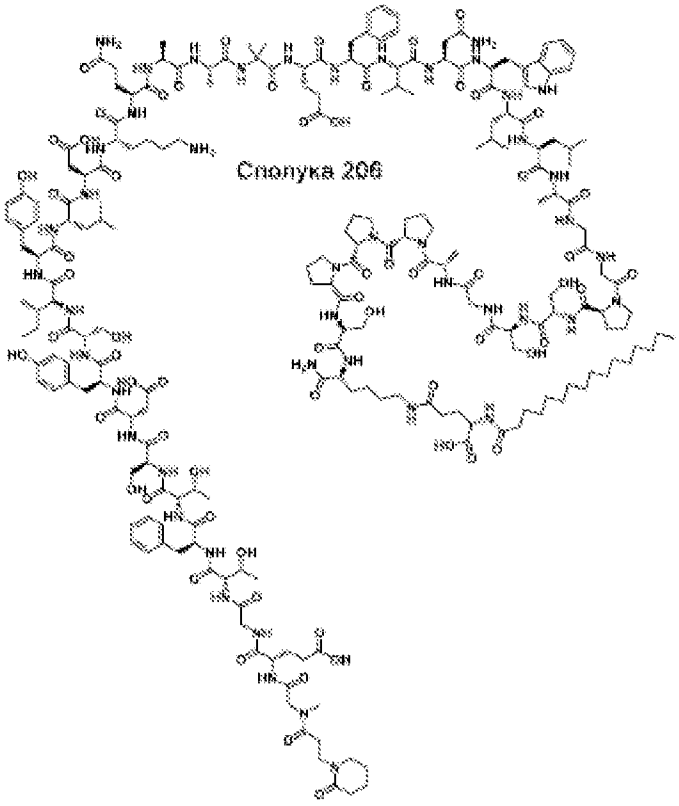
Фіг. 1 (продовження)



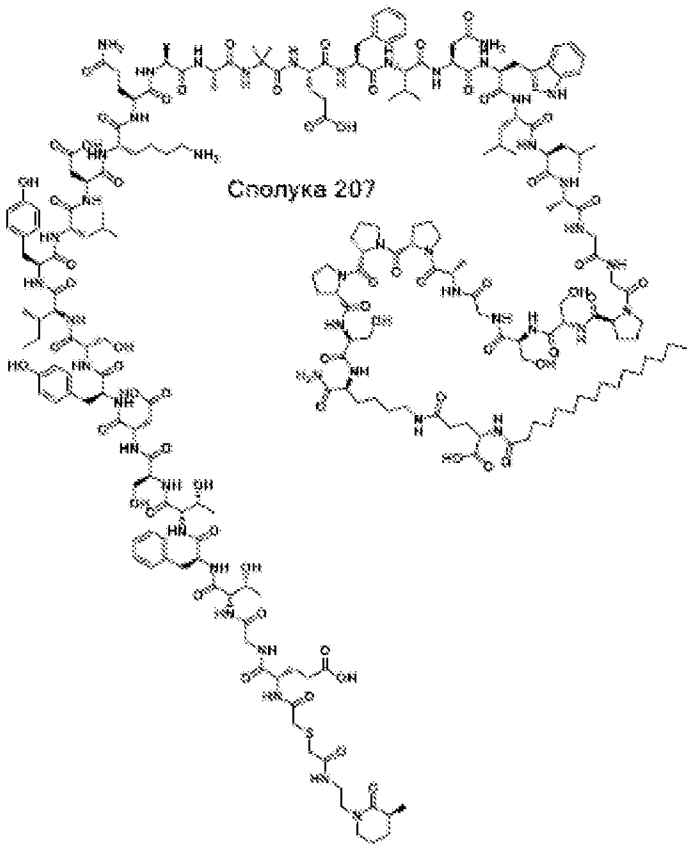
Фіг. 1 (продовження)



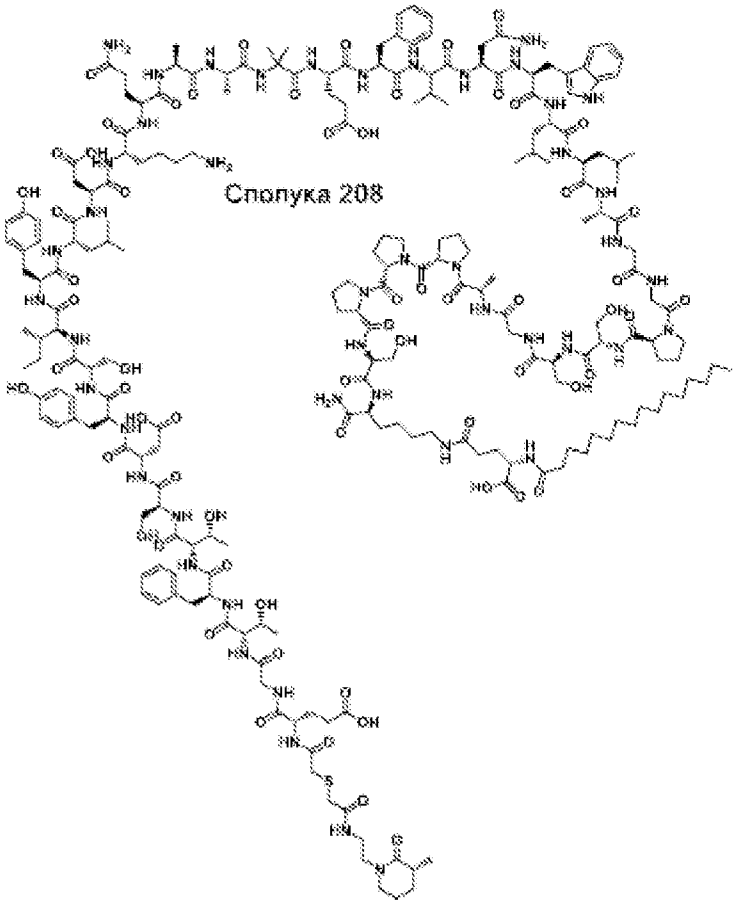
Фіг. 1 (продовження)



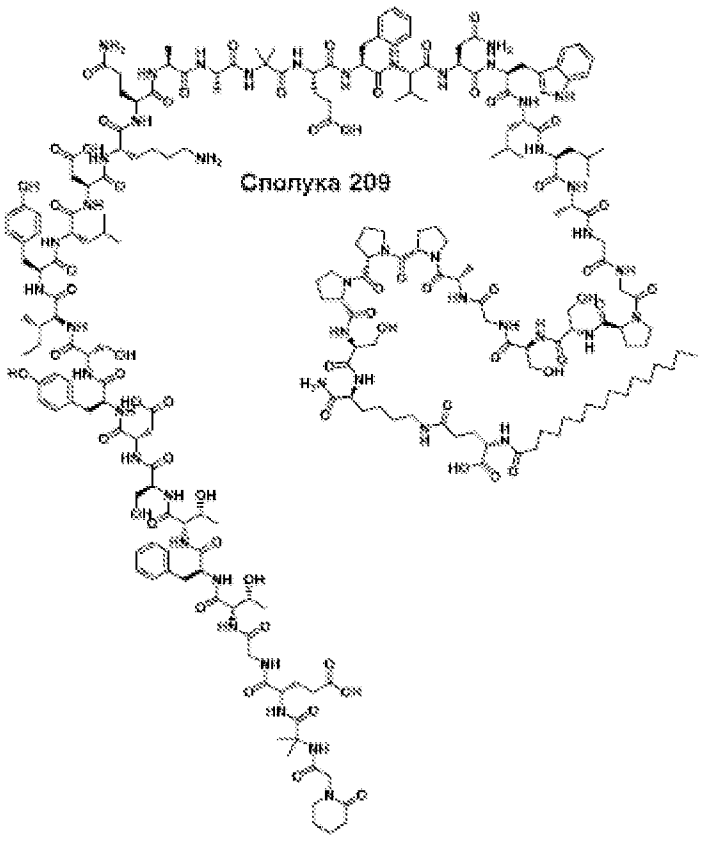
Фіг. 1 (продовження)



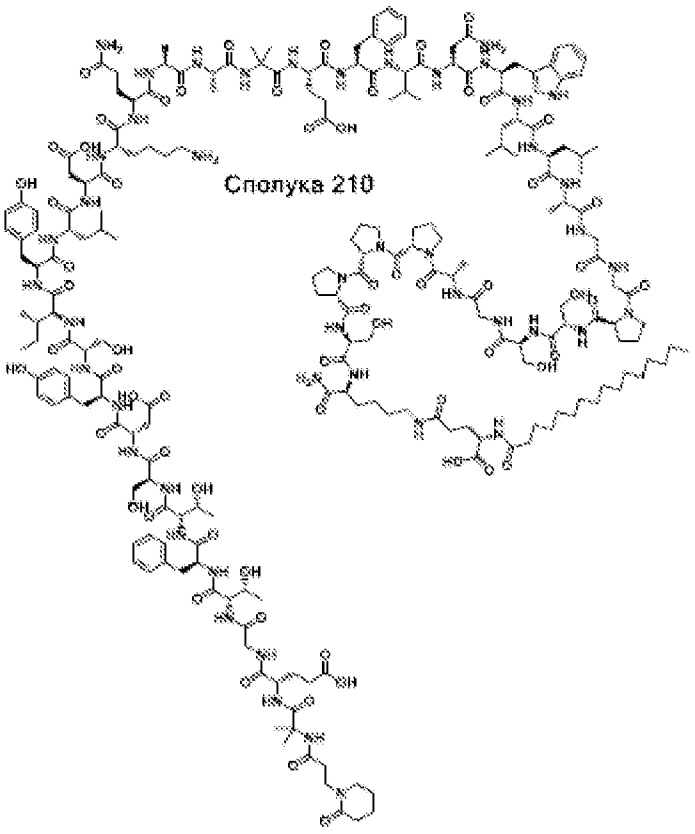
Фіг. 1 (продовження)



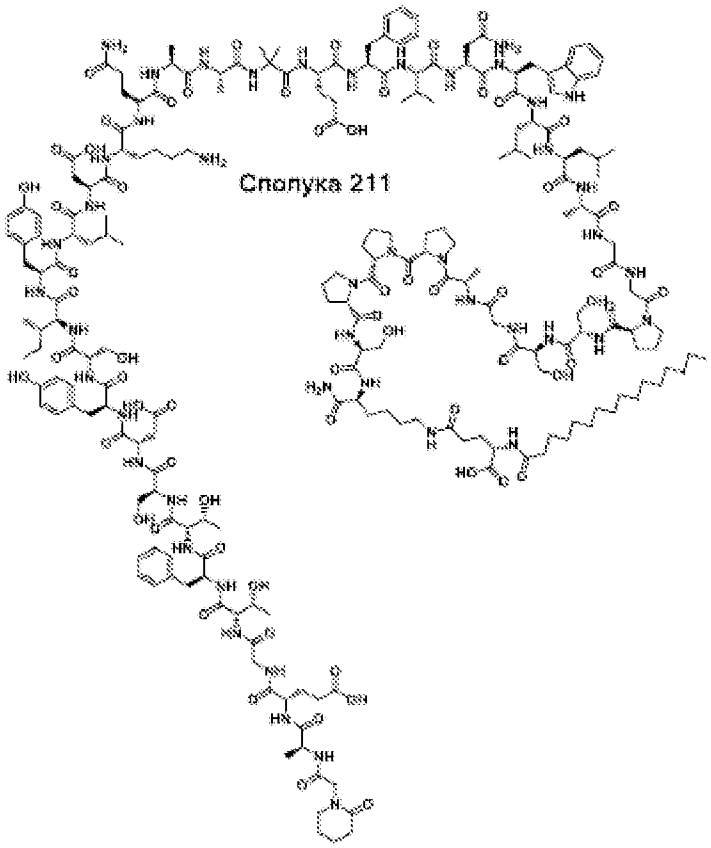
Фіг. 1 (продовження)



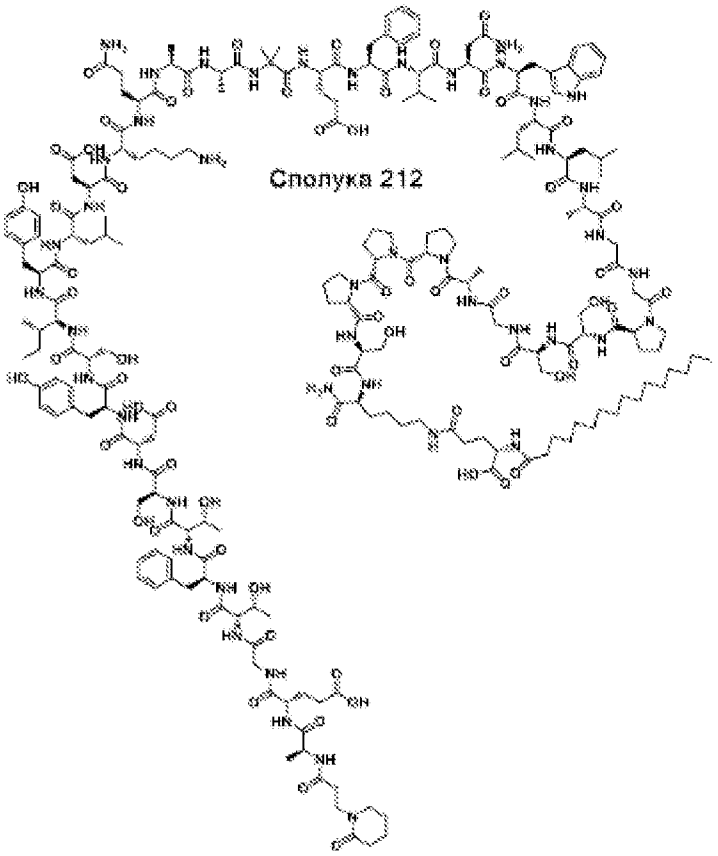
Фіг. 1 (продовження)



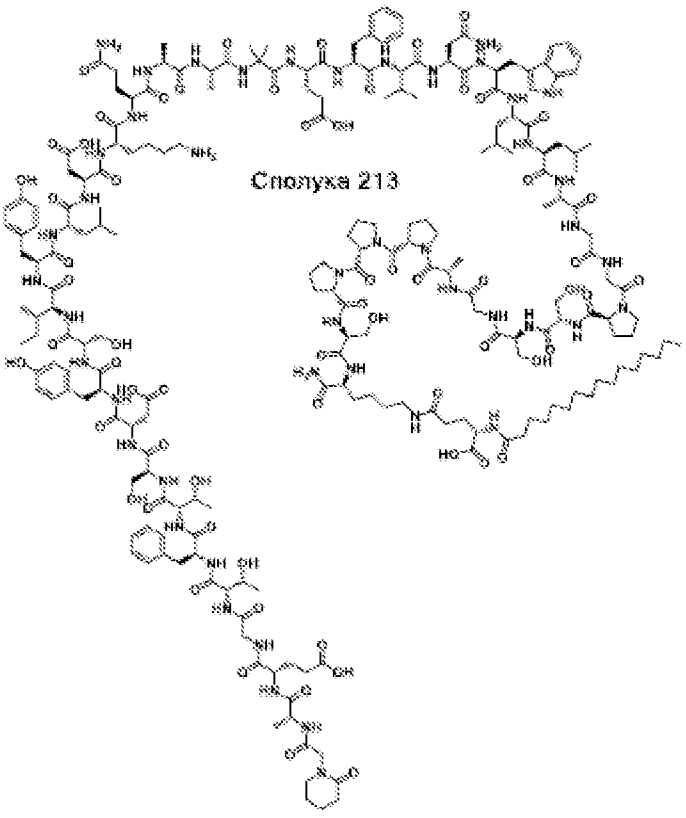
Фіг. 1 (продовження)



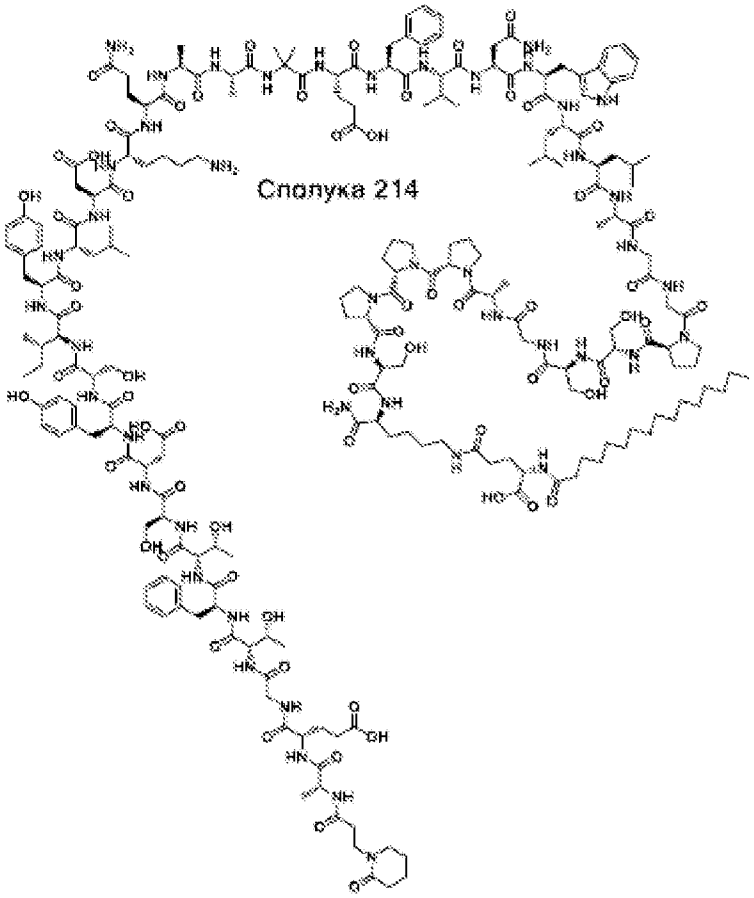
Фіг. 1 (продовження)



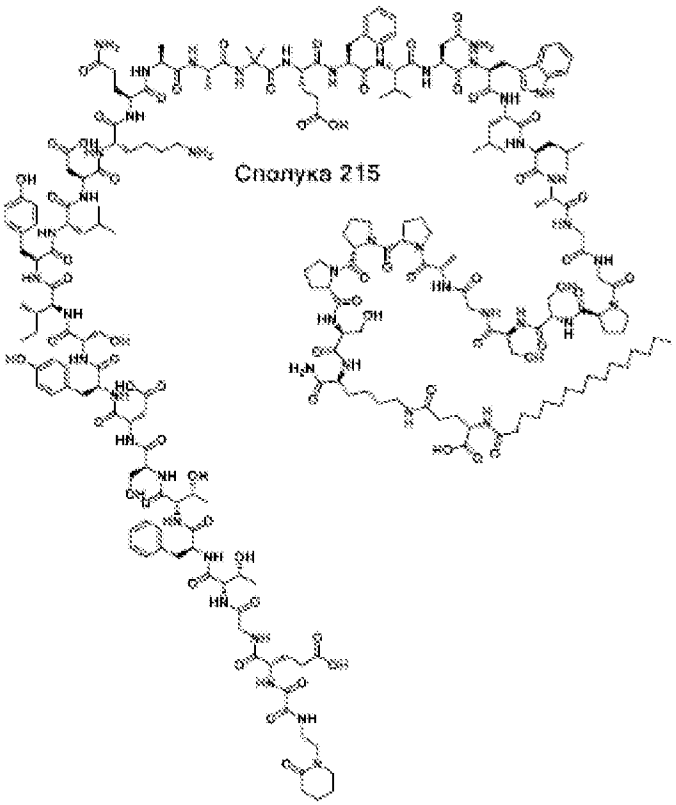
Фіг. 1 (продовження)



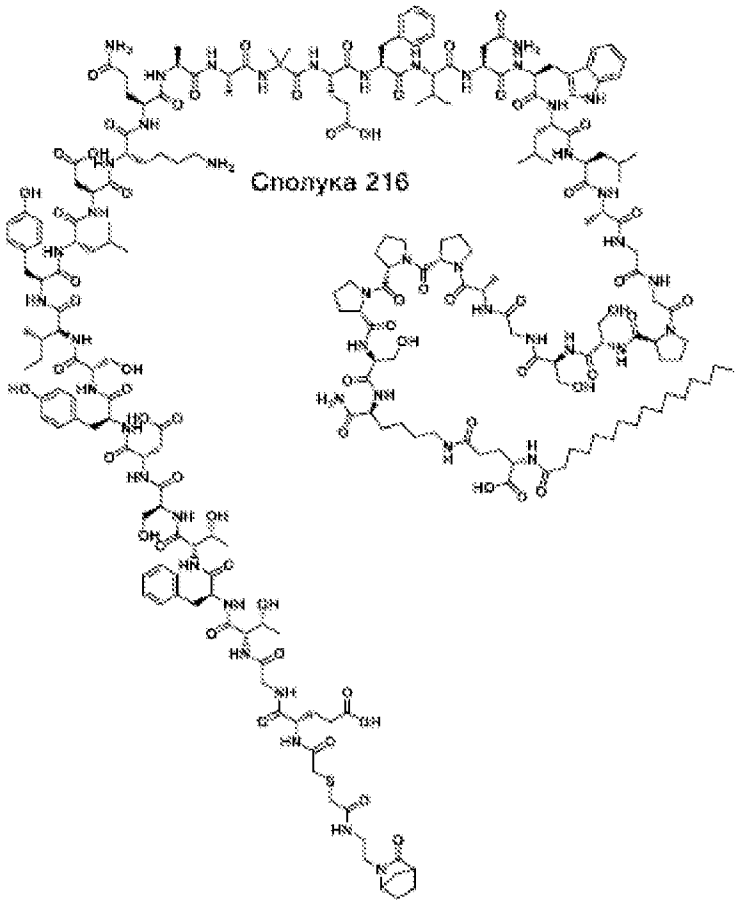
Фіг. 1 (продовження)



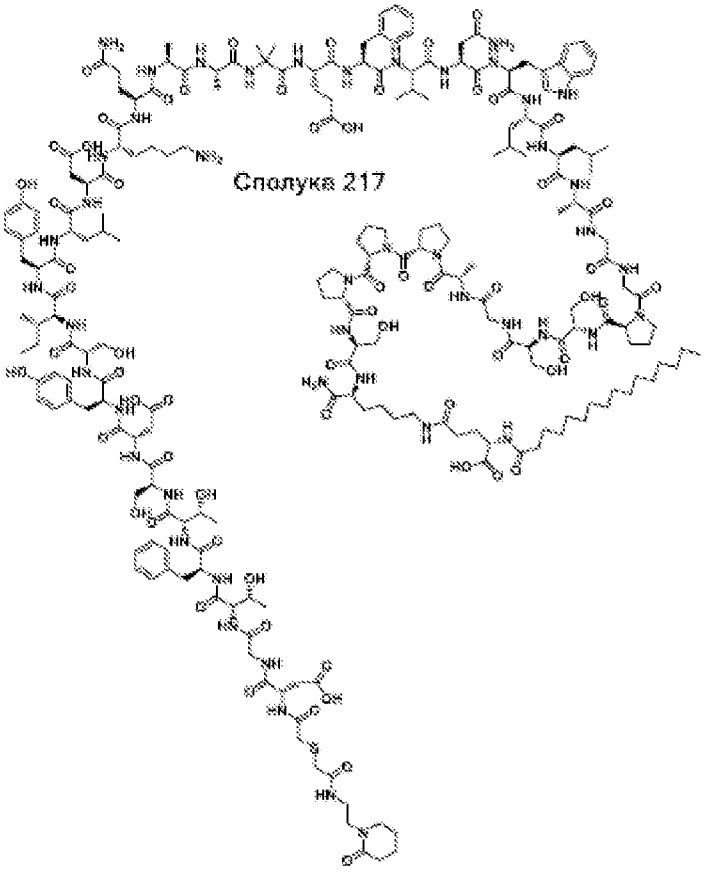
Фіг. 1 (продовження)



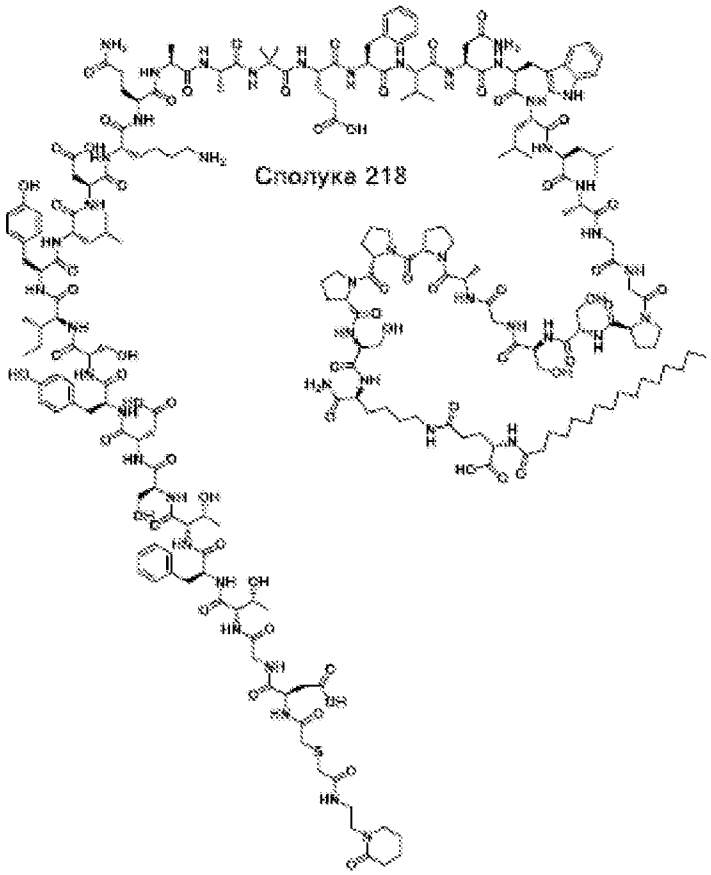
Фіг. 1 (продовження)



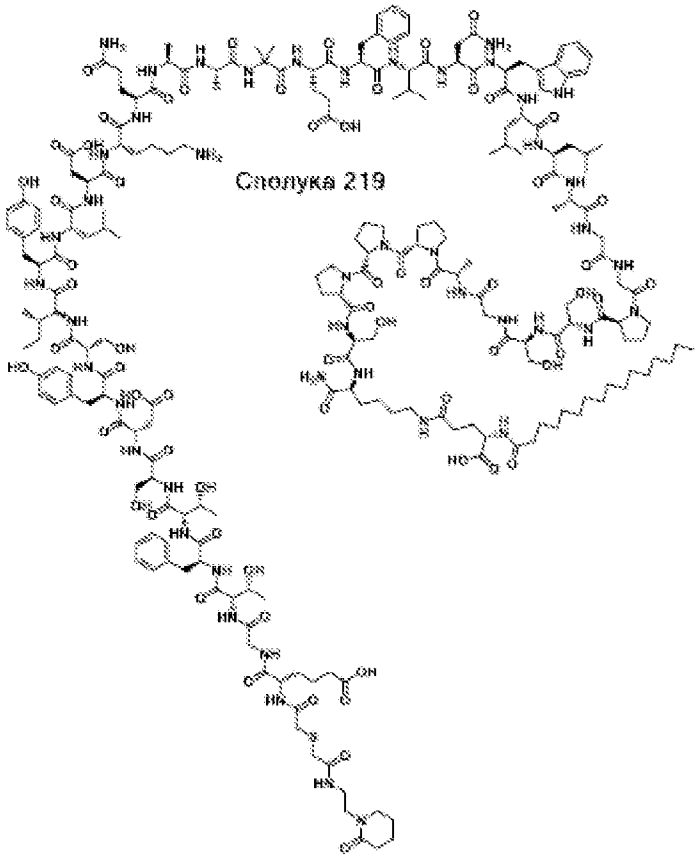
Фіг. 1 (продовження)



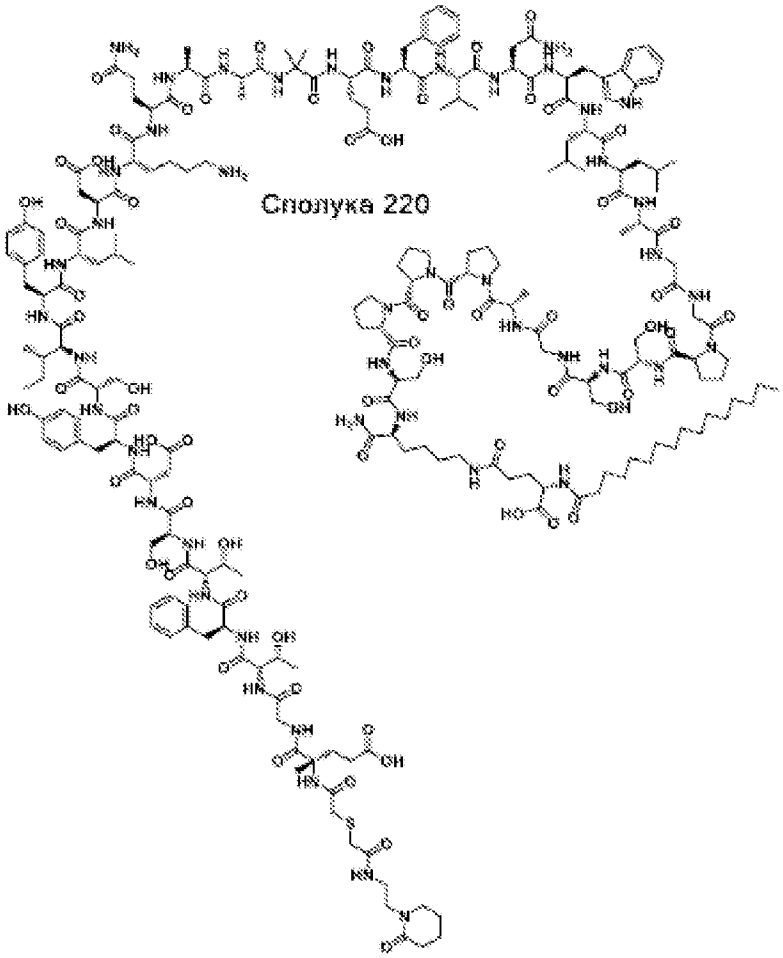
Фіг. 1 (продовження)



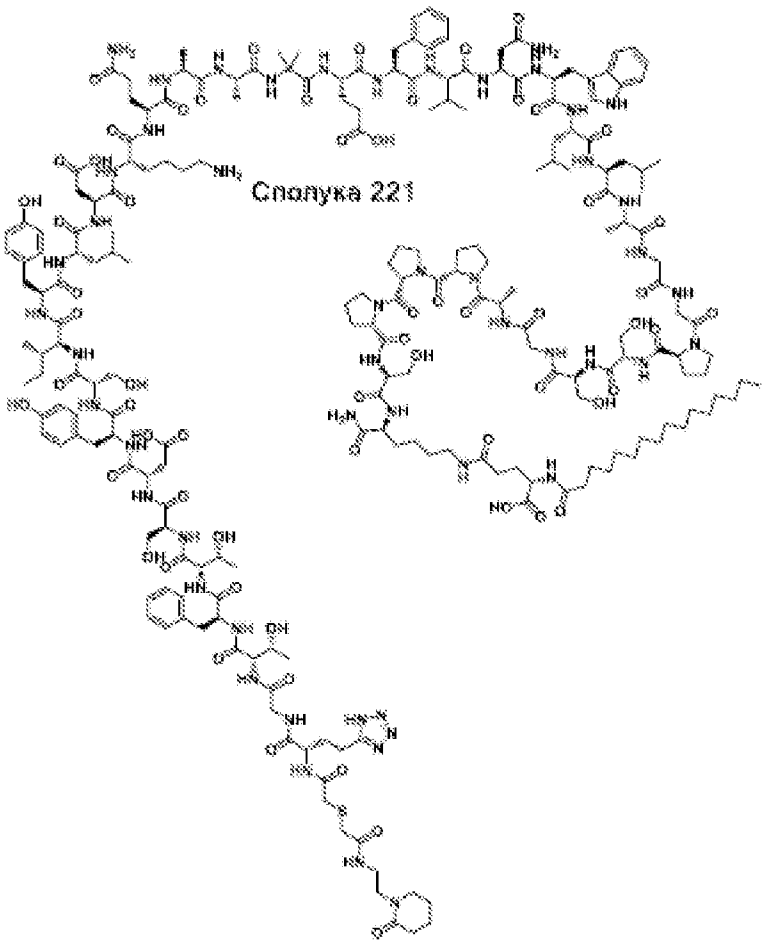
Фіг. 1 (продовження)



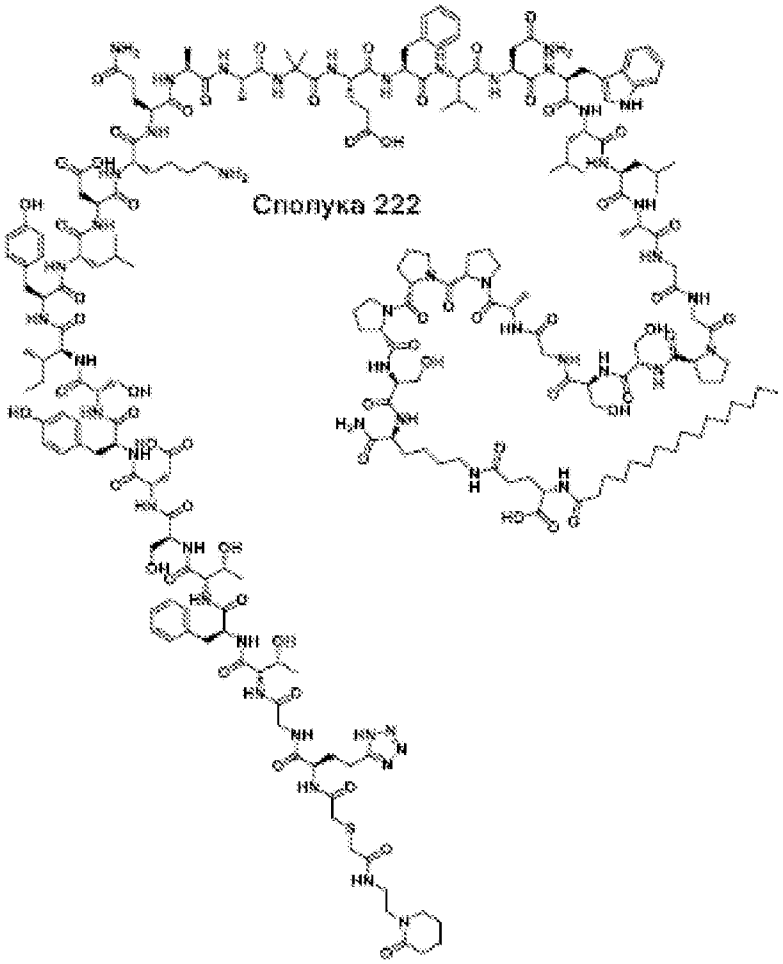
Фіг. 1 (продовження)



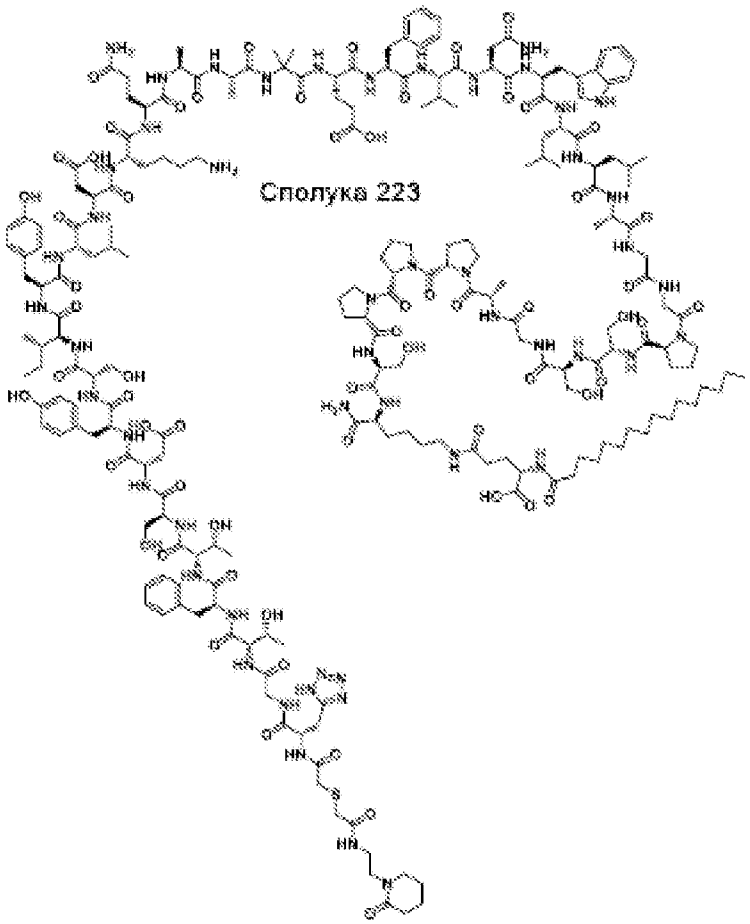
Фіг. 1 (продовження)



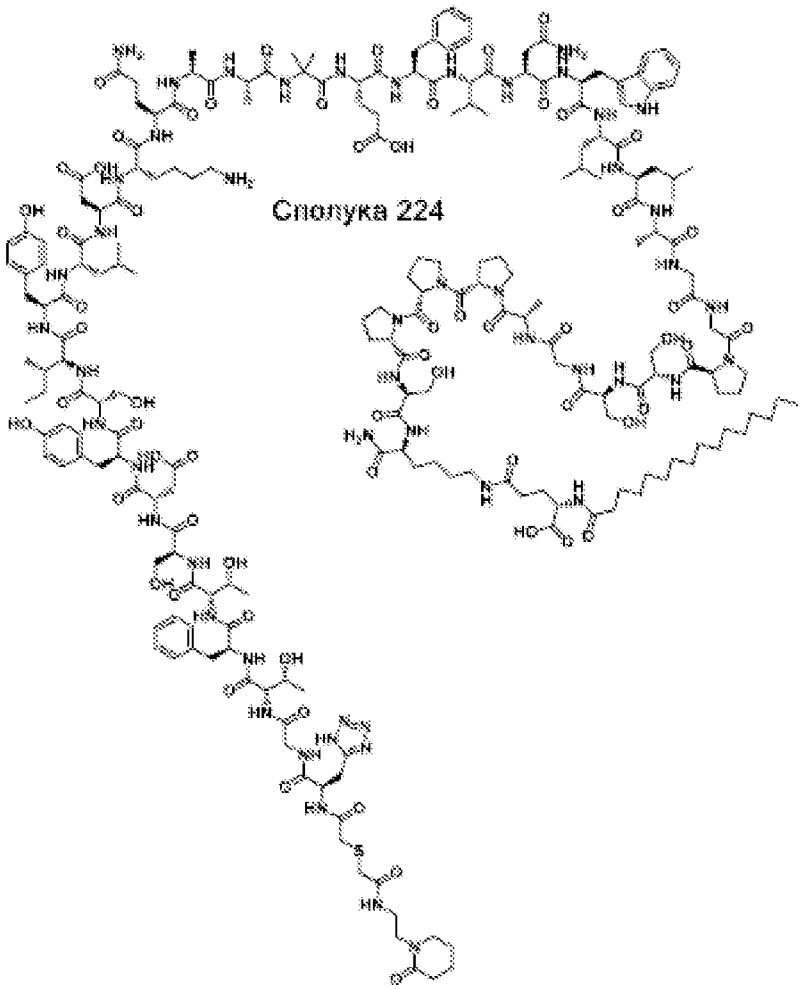
Фіг. 1 (продовження)



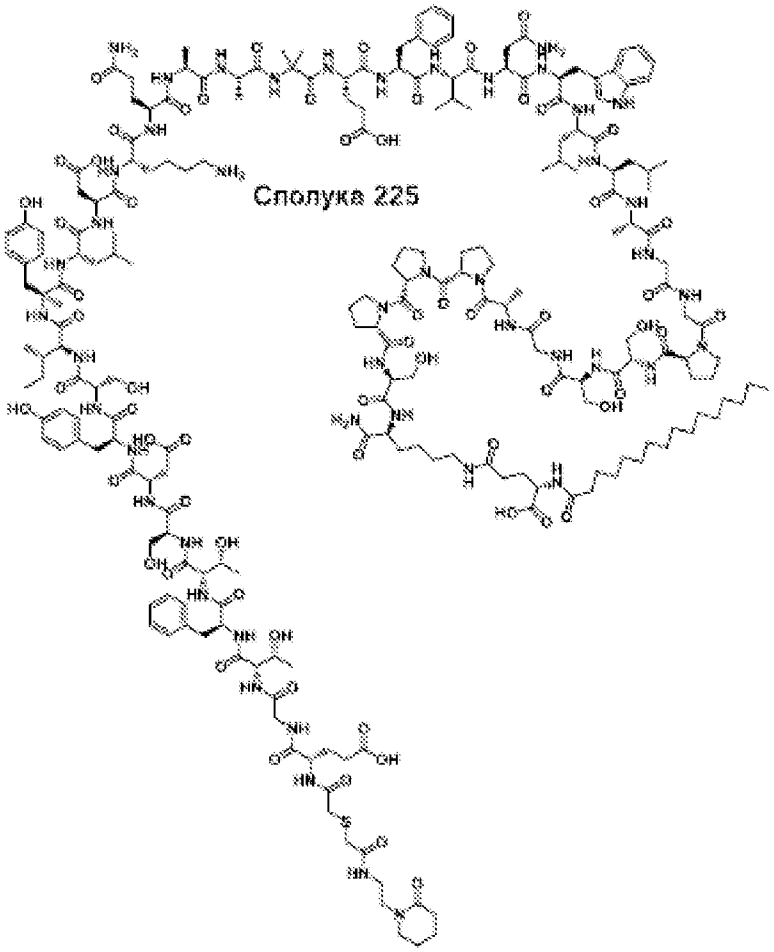
Фіг. 1 (продовження)



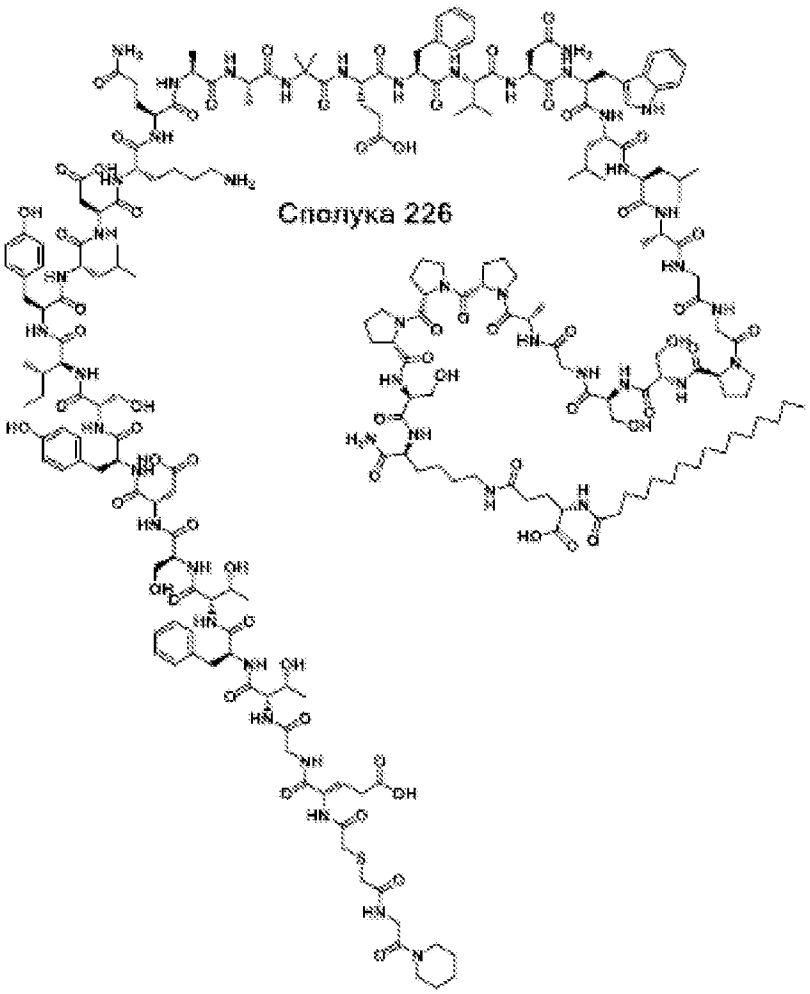
Фіг. 1 (продовження)



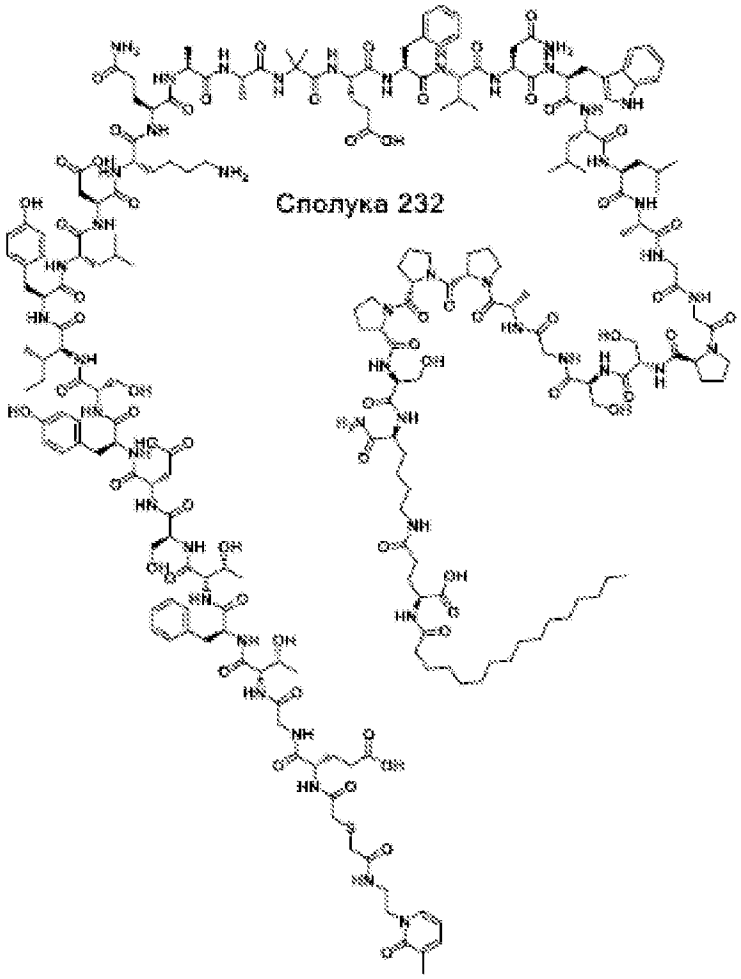
Фіг. 1 (продовження)



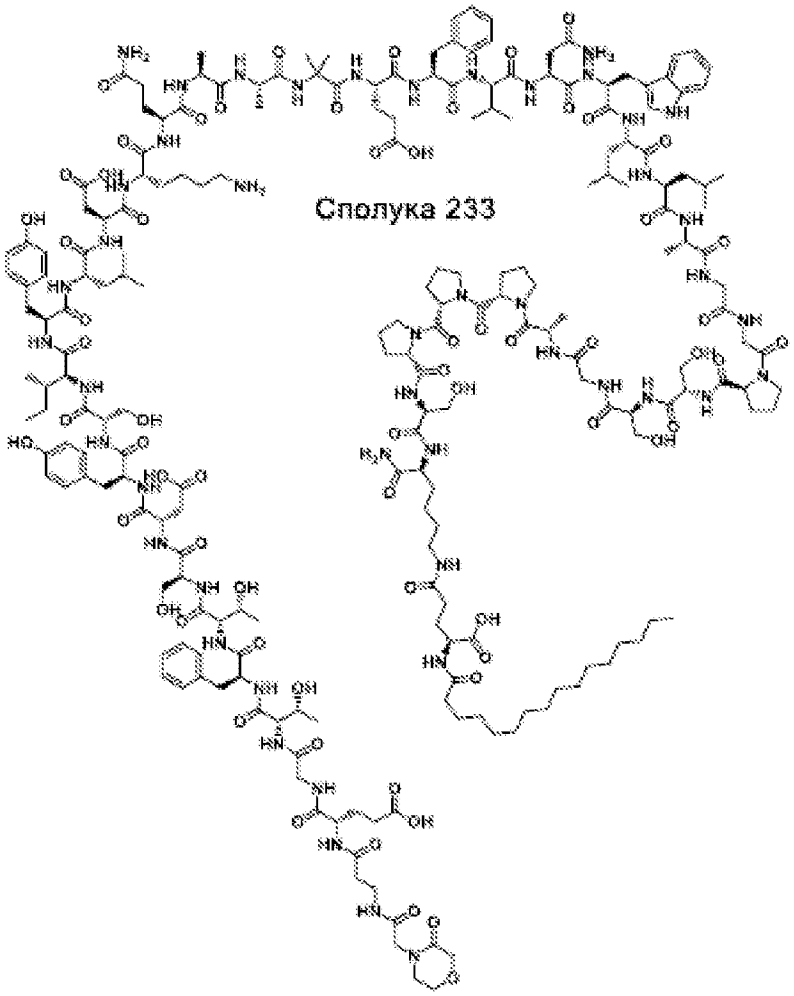
Фіг. 1 (продовження)



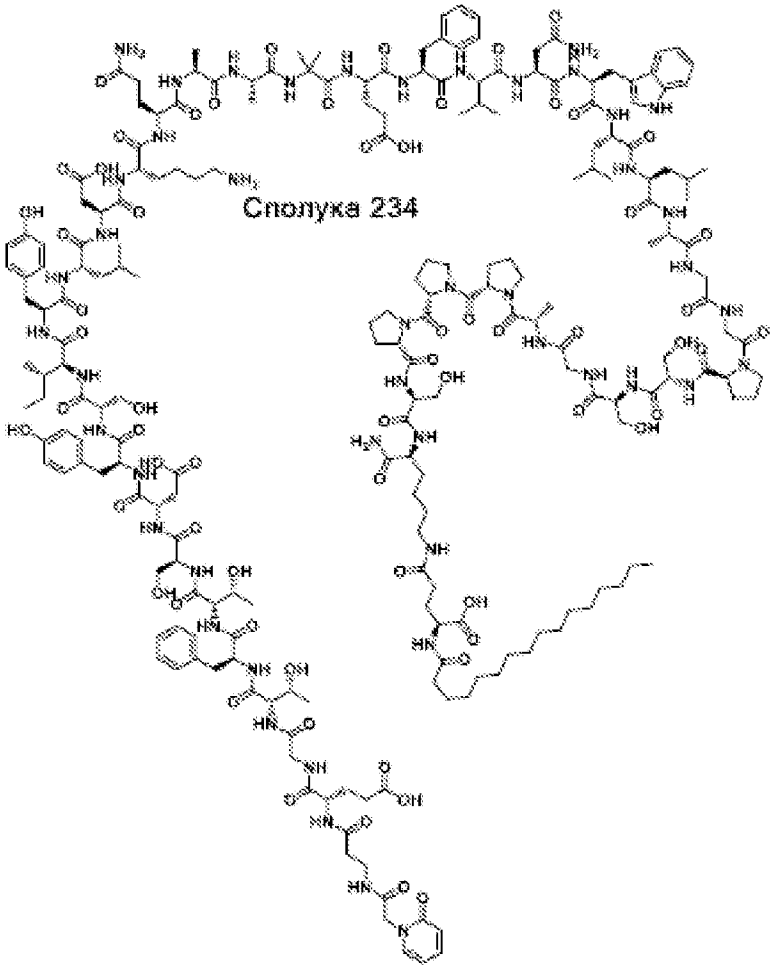
Фіг. 1 (продовження)



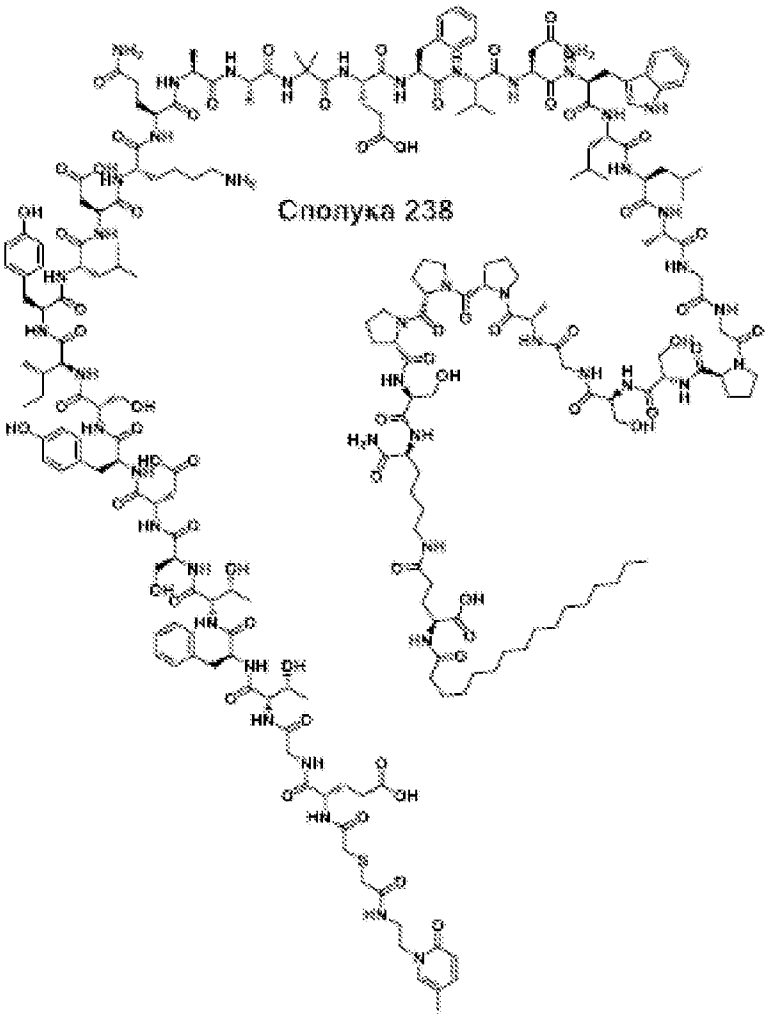
Фіг. 1 (продовження)



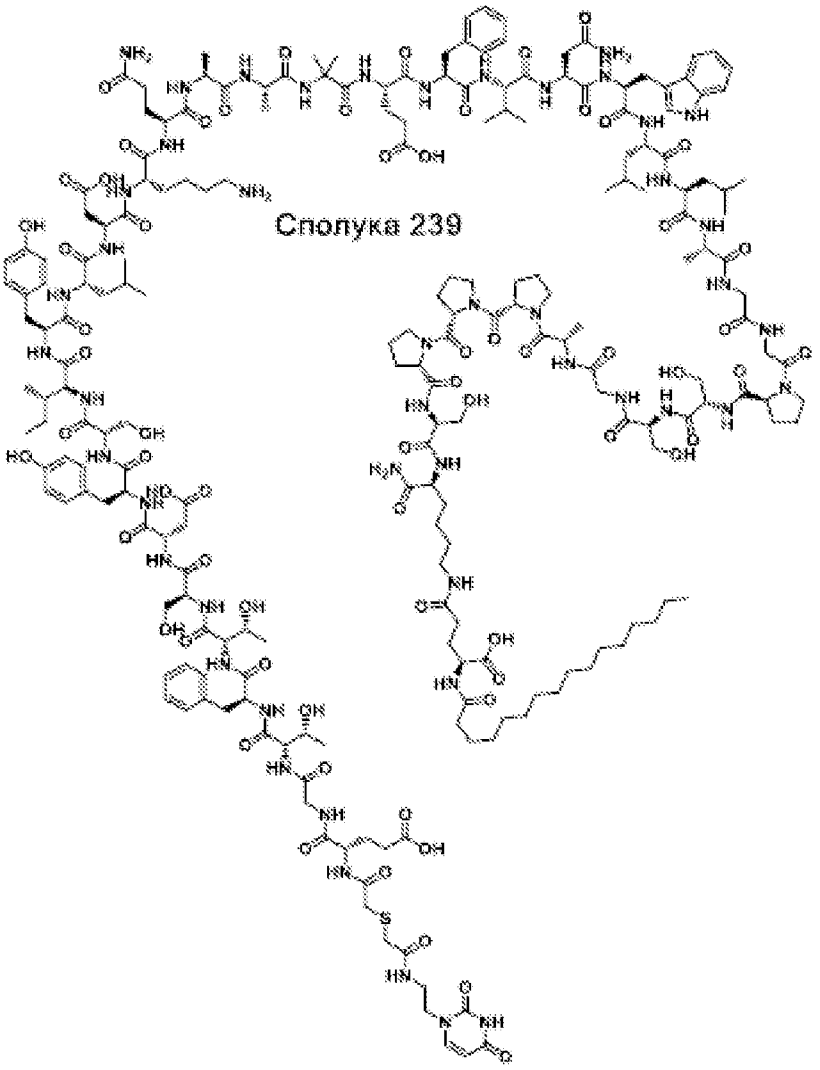
Фіг. 1 (продовження)



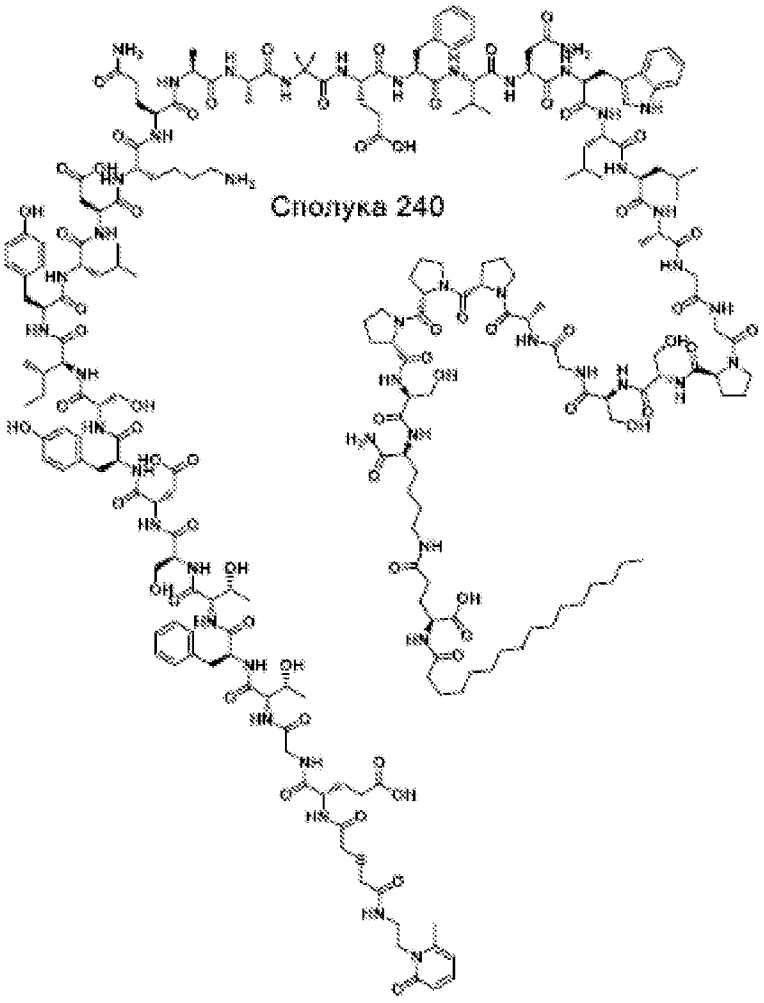
Фіг. 1 (продовження)



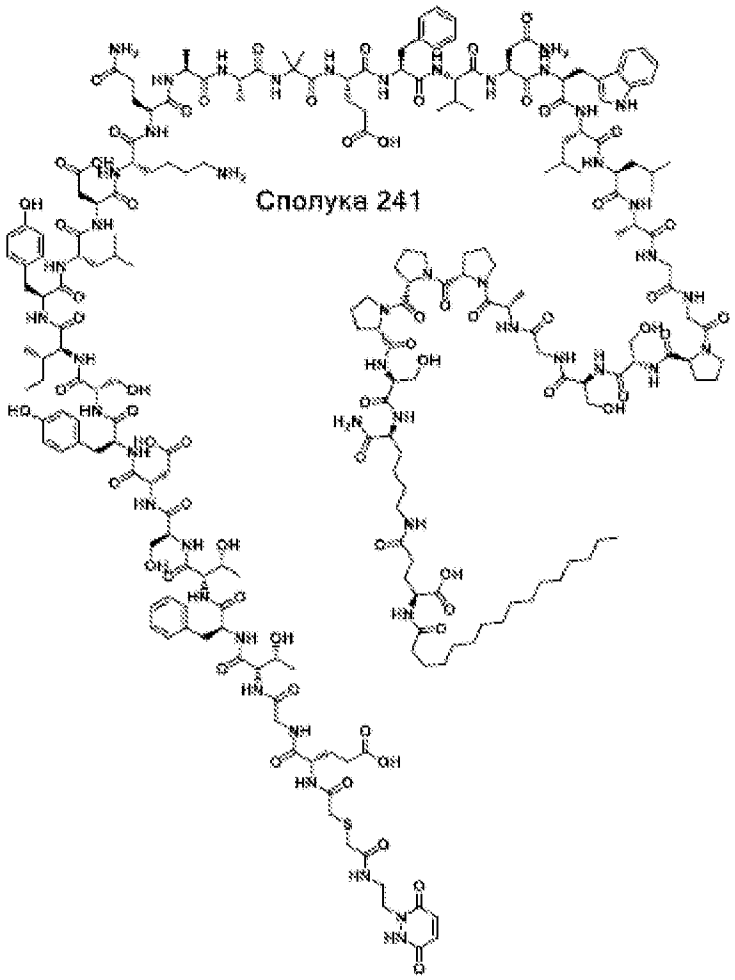
Фіг. 1 (продовження)



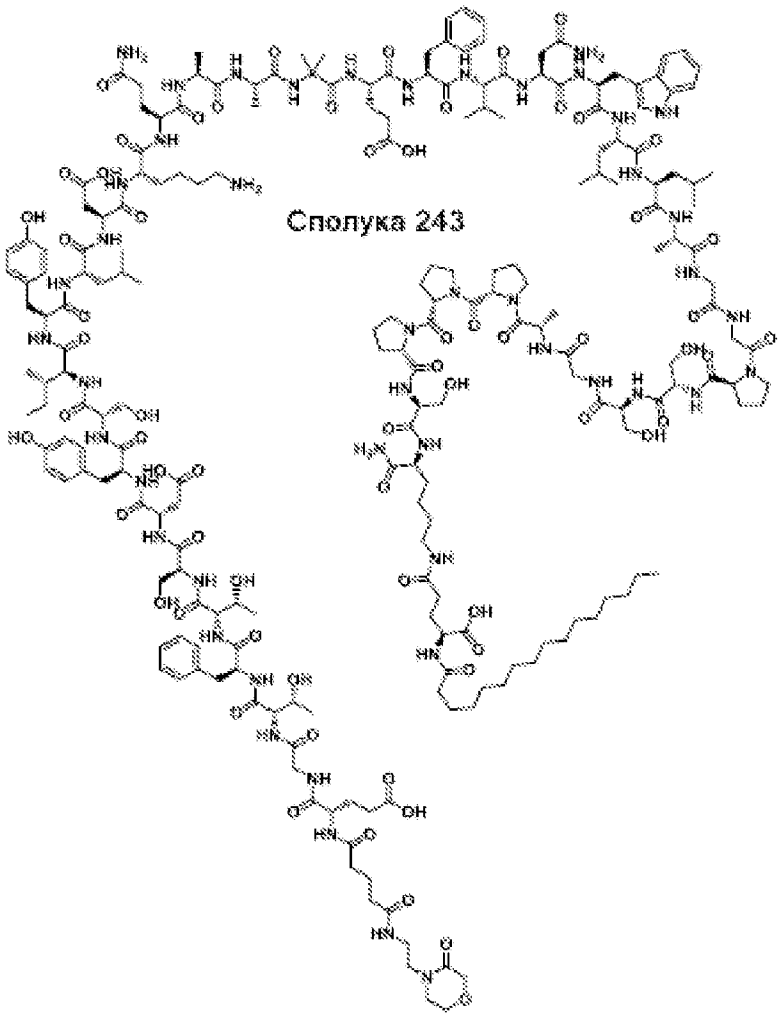
Фіг. 1 (продовження)



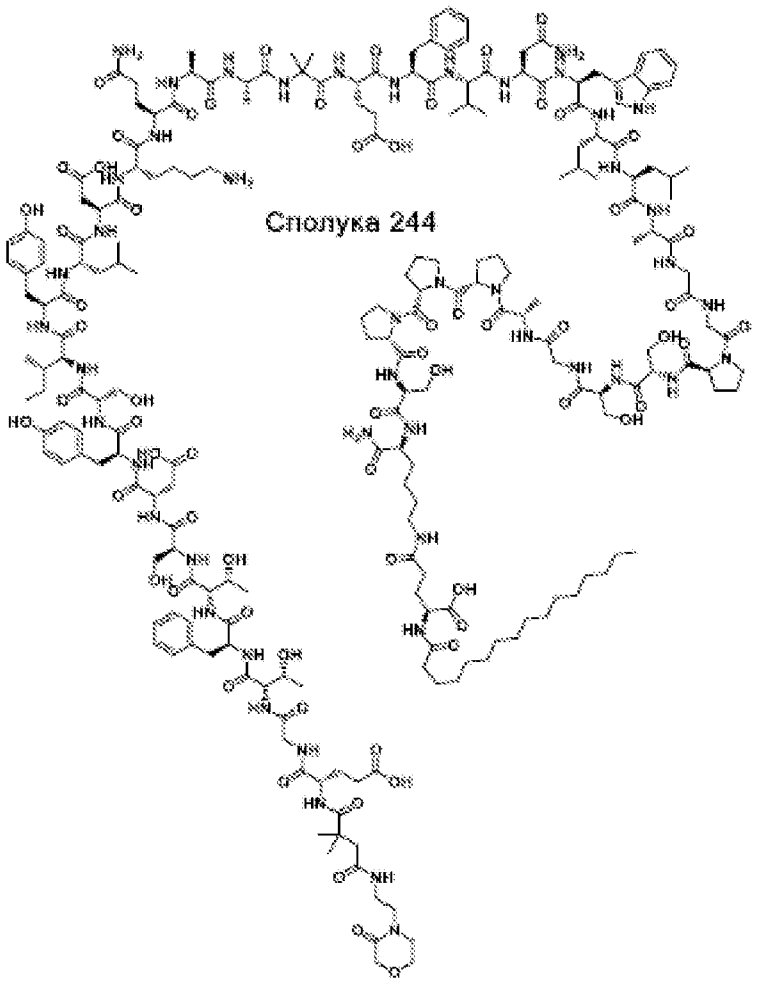
Фіг. 1 (продовження)



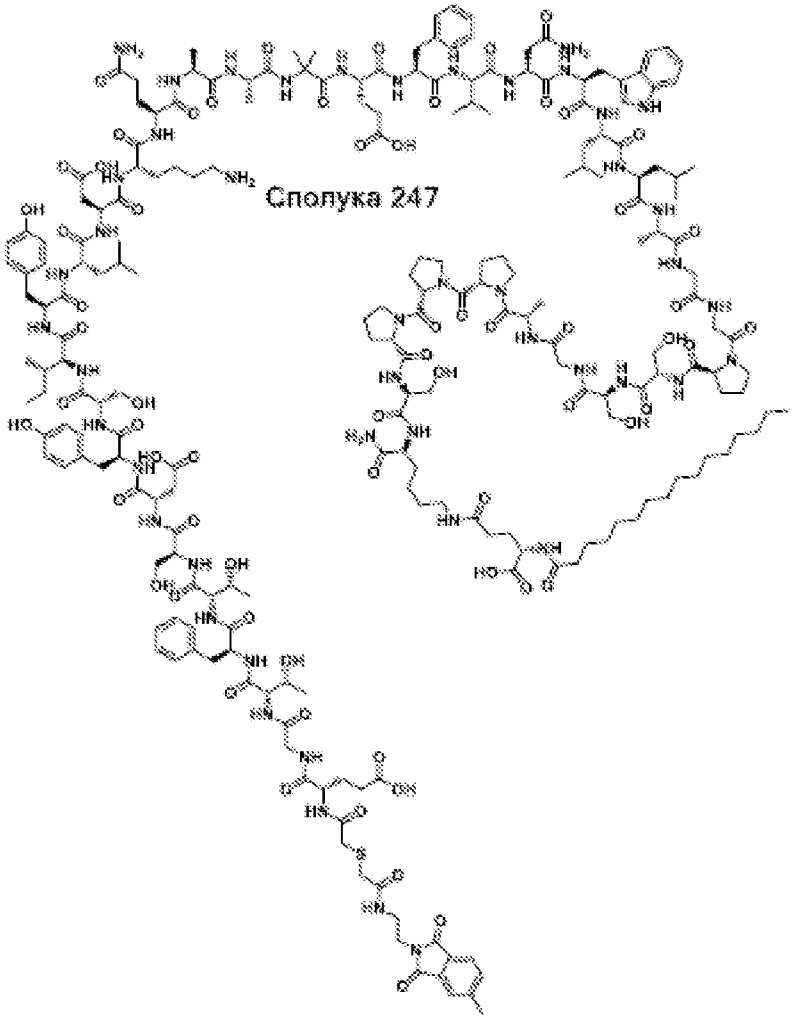
Фіг. 1 (продовження)



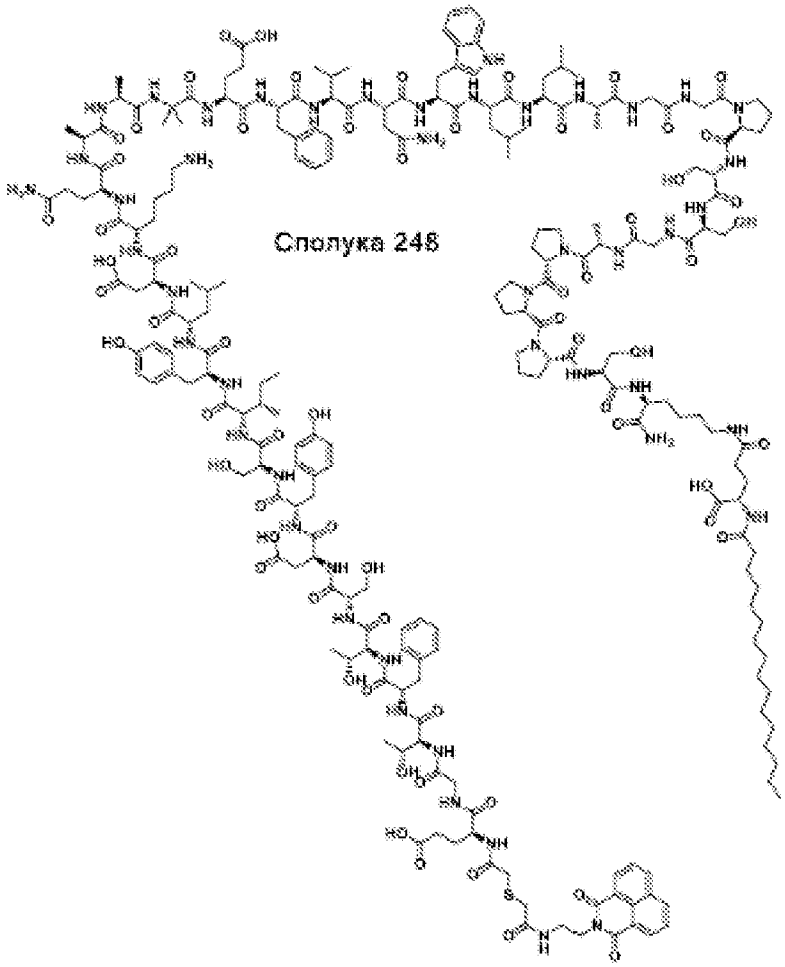
Фіг. 1 (продовження)



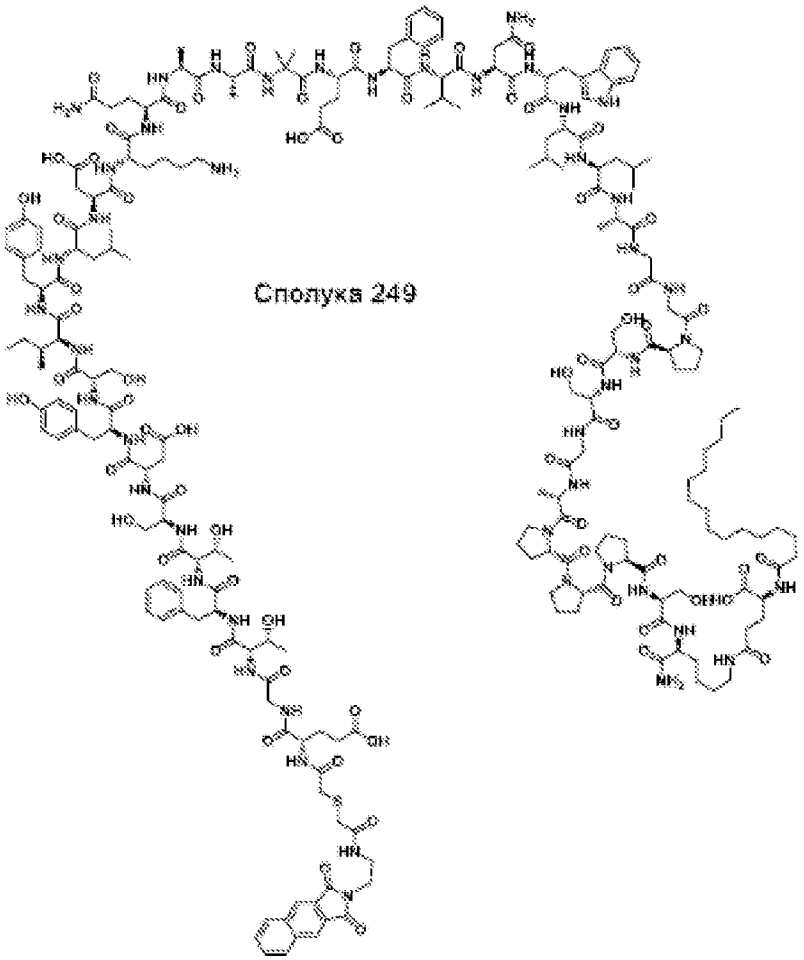
Фіг. 1 (продовження)



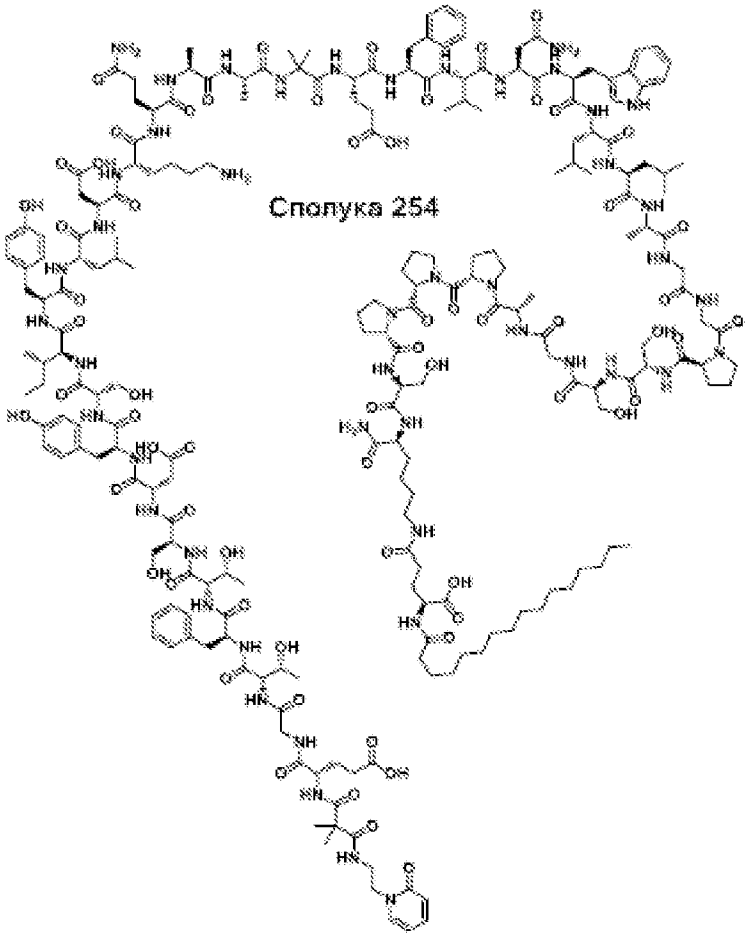
Фіг. 1 (продовження)



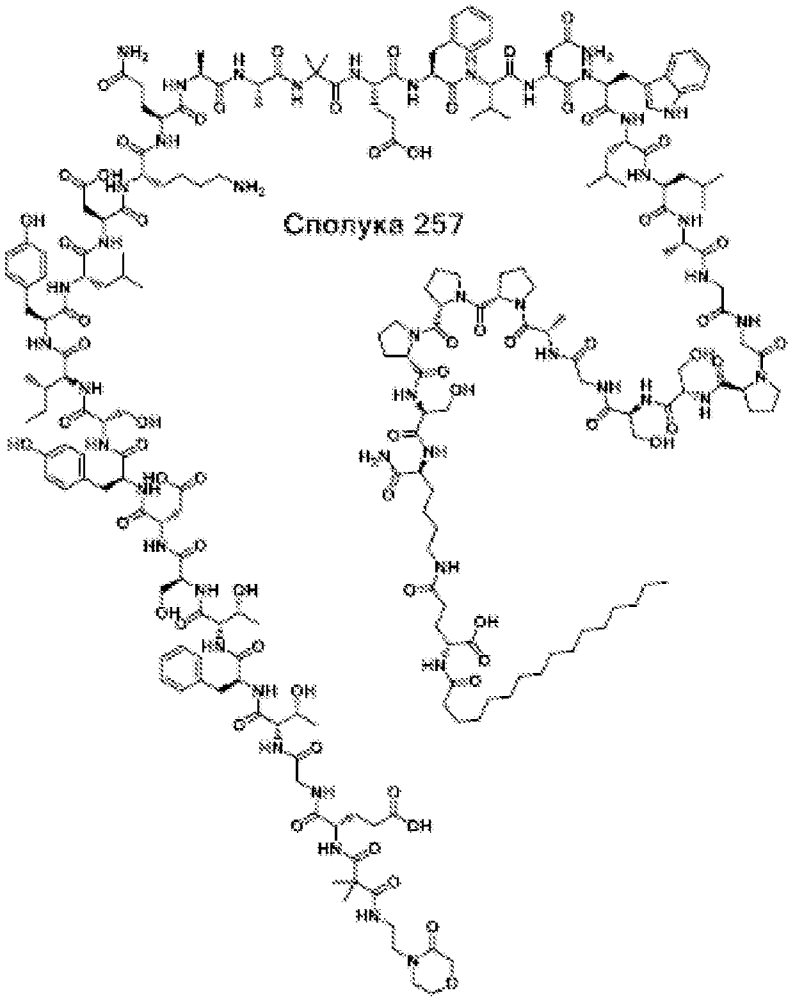
Фіг. 1 (продовження)



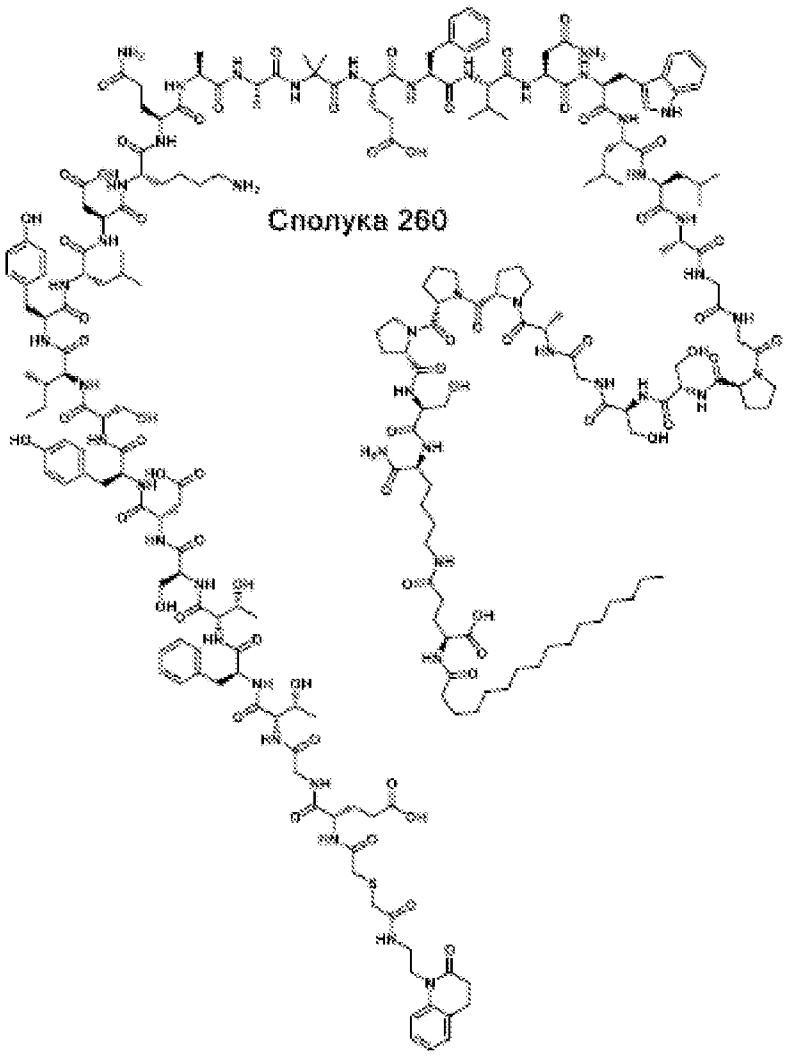
Фіг. 1 (продовження)



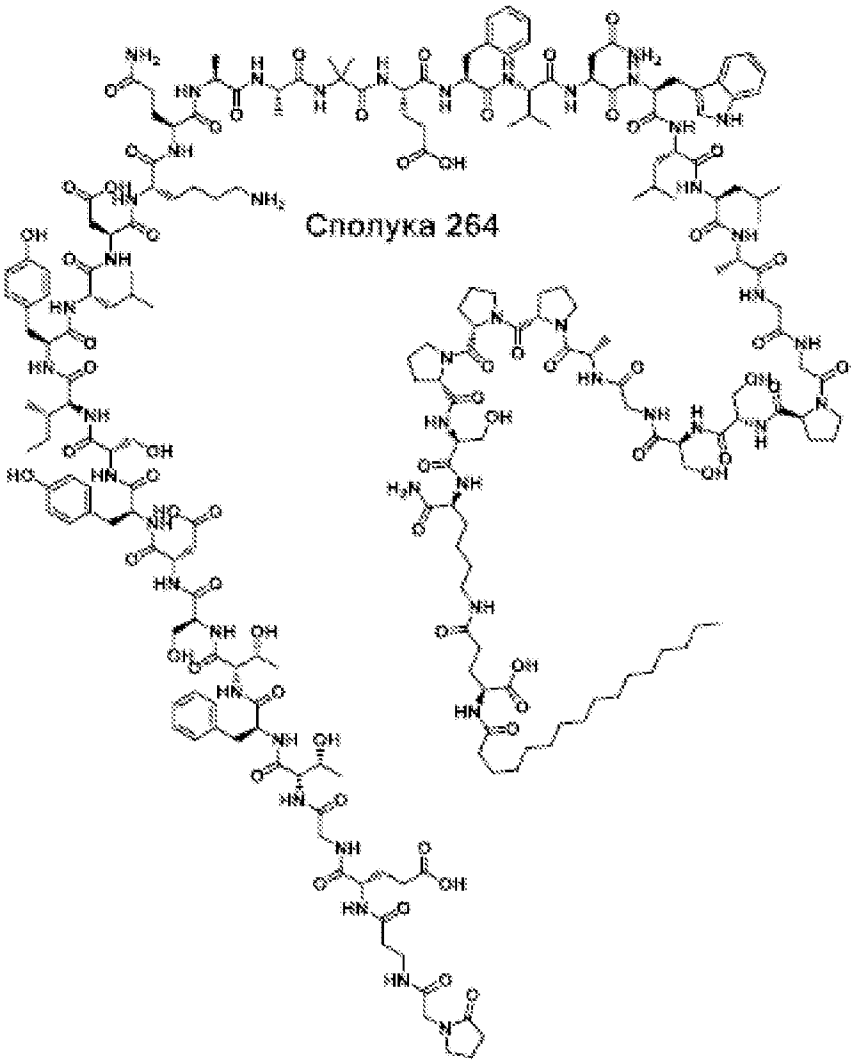
Фіг. 1 (продовження)



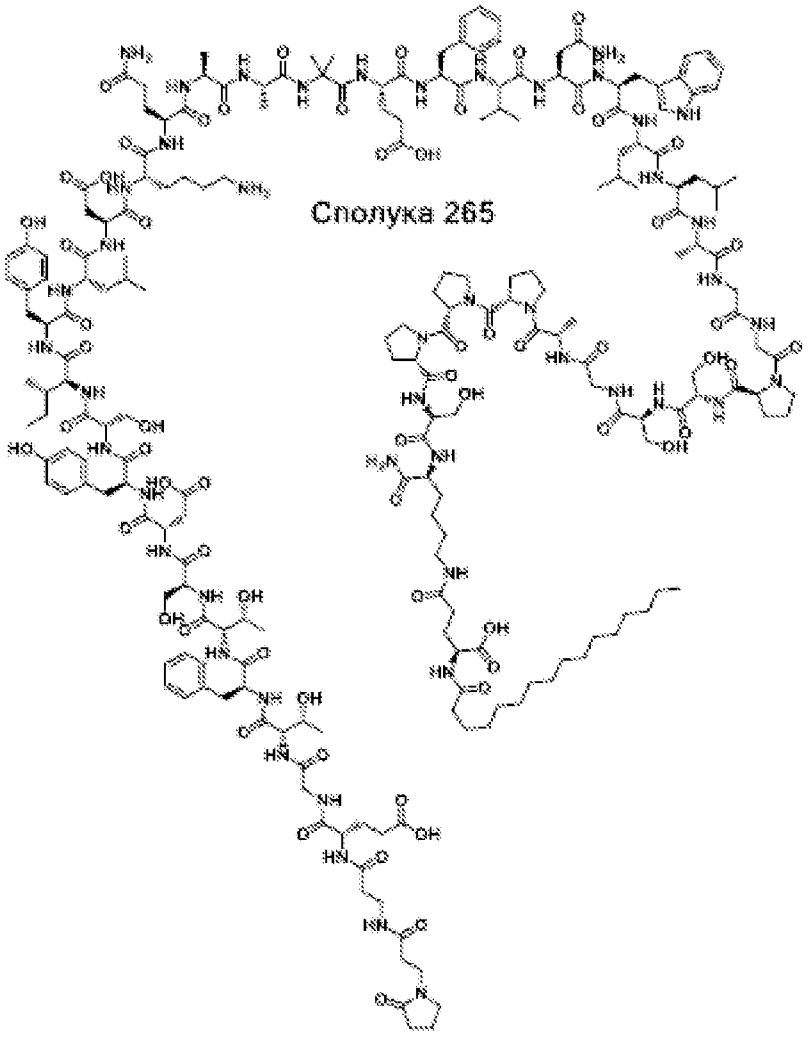
Фіг. 1 (продовження)



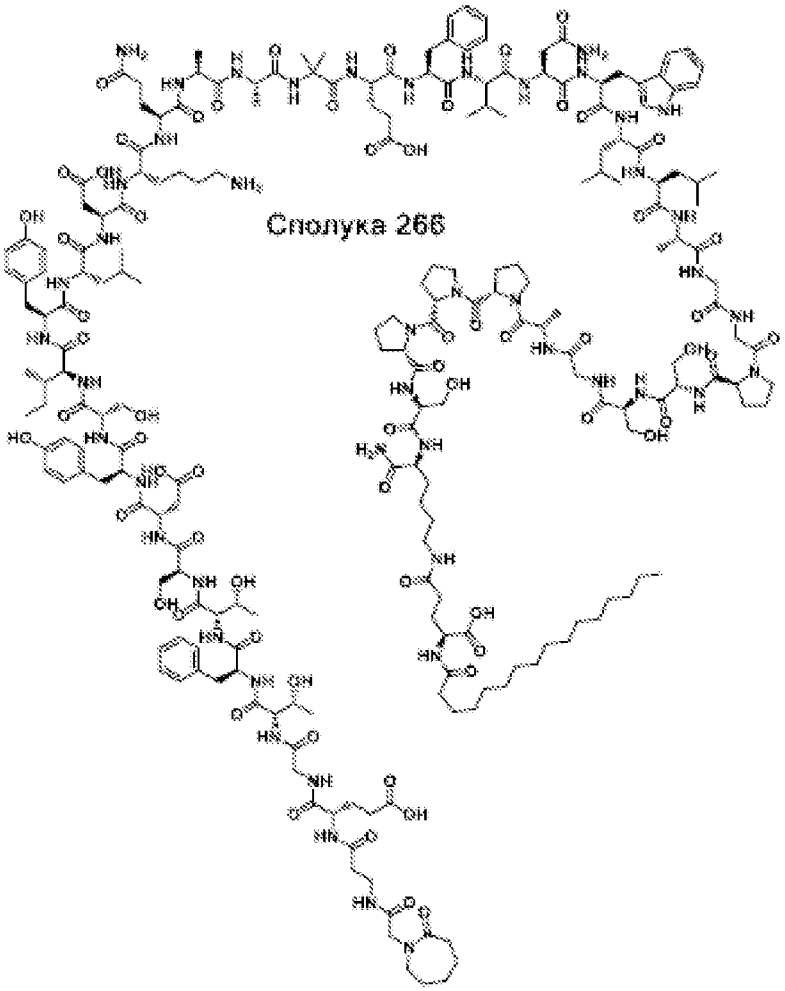
Фіг. 1 (продовження)



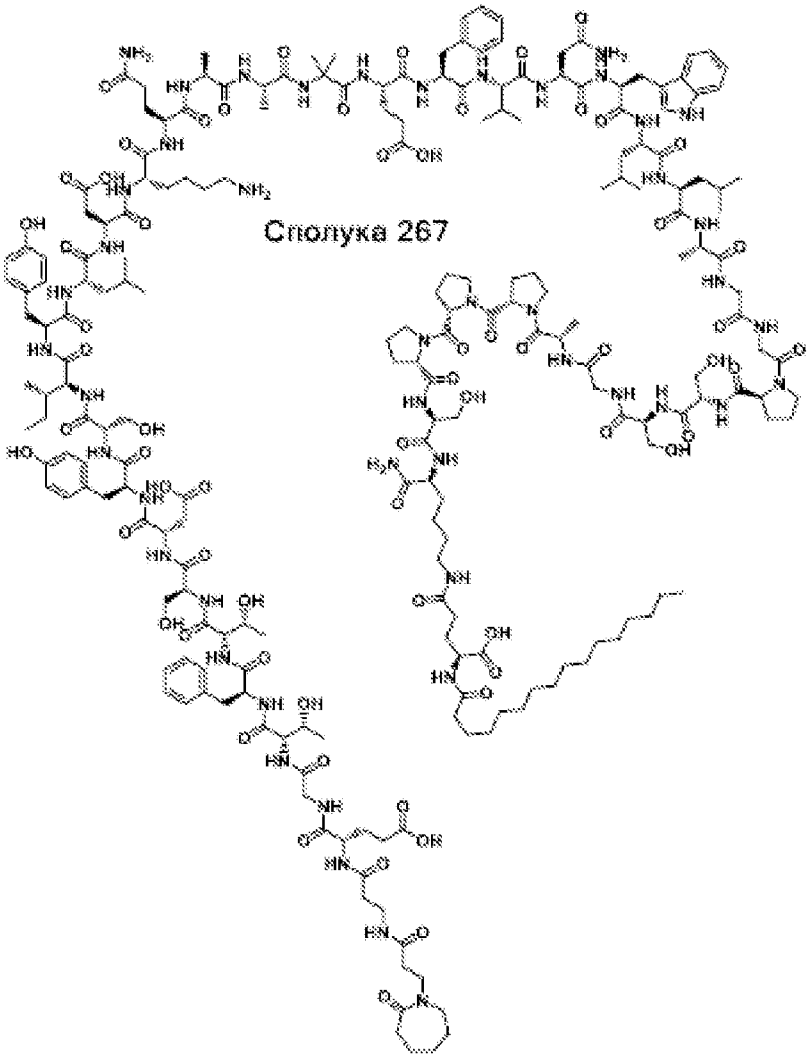
Фіг. 1 (продовження)



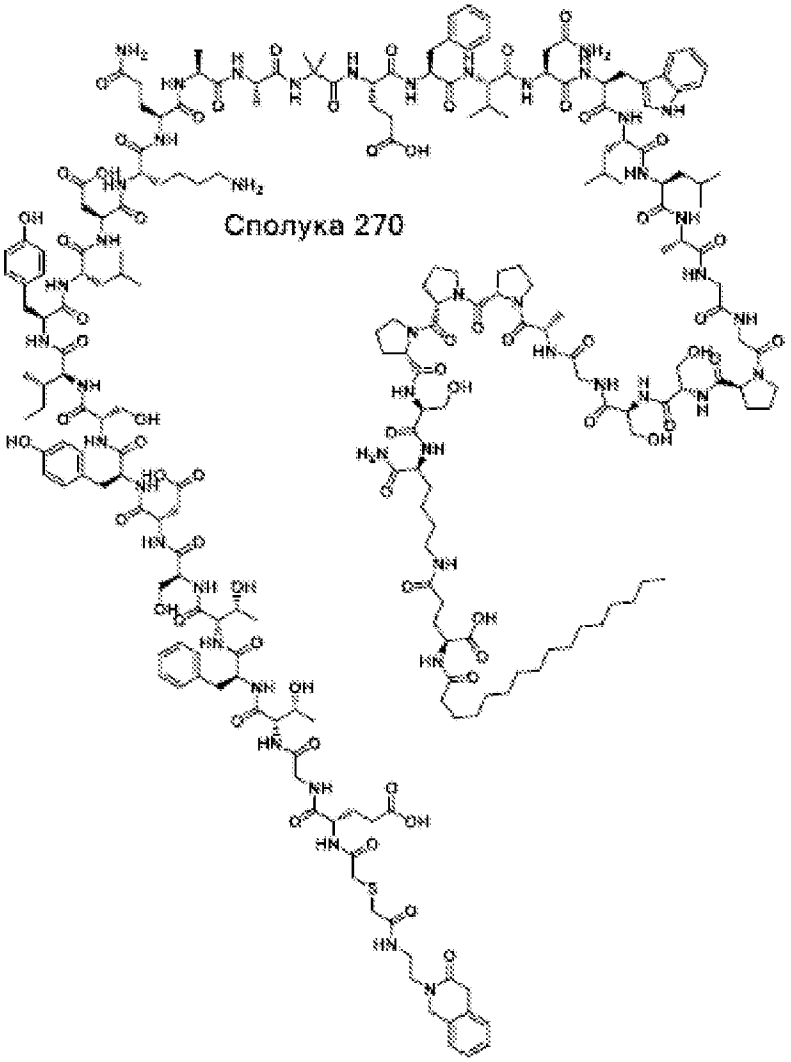
Фіг. 1 (продовження)



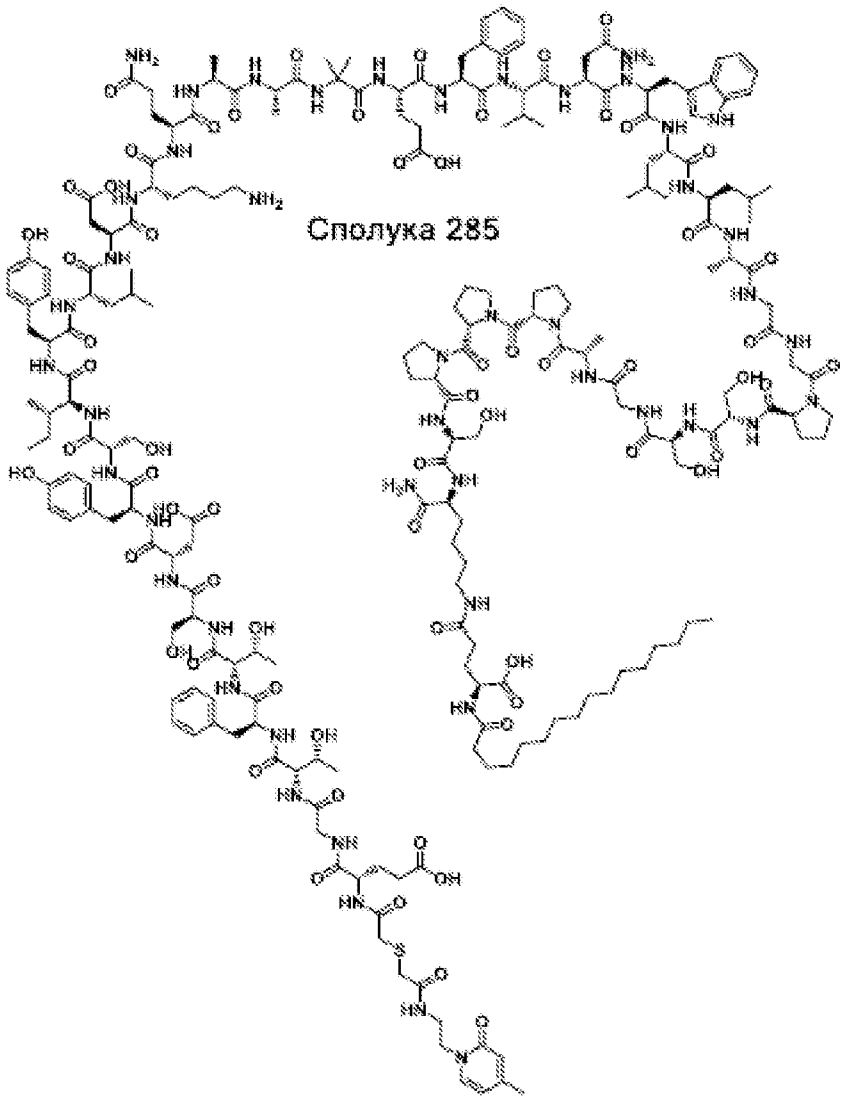
Фіг. 1 (продовження)



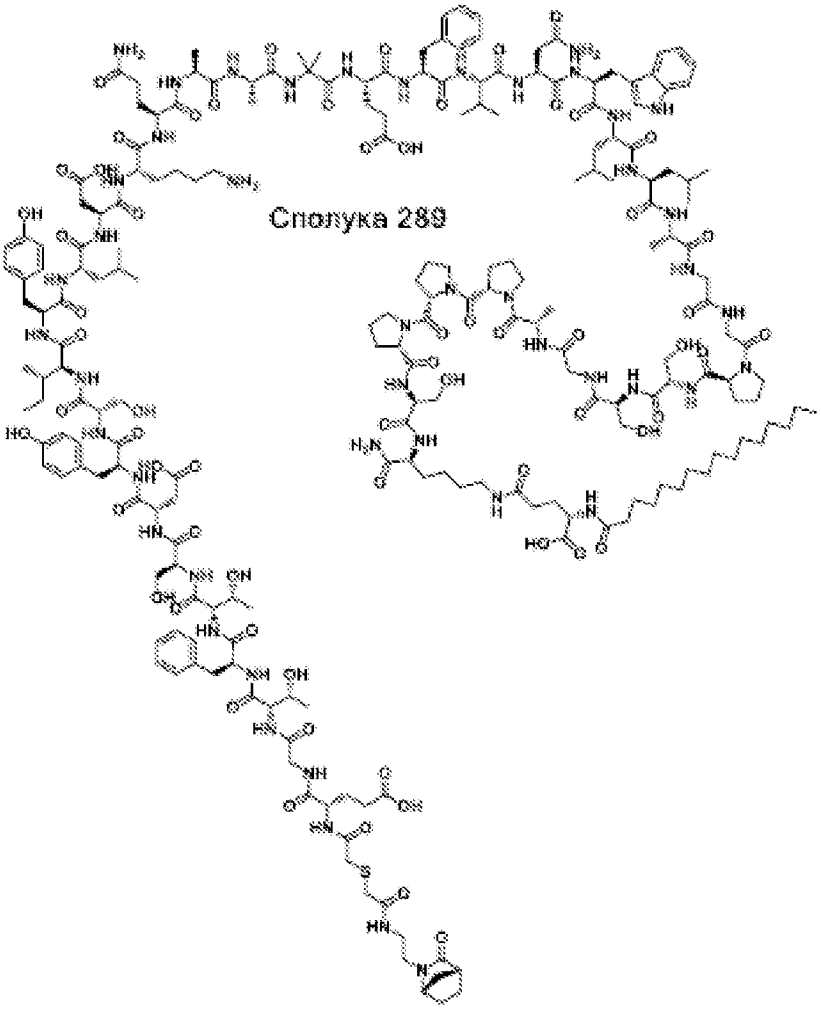
Фіг. 1 (продовження)



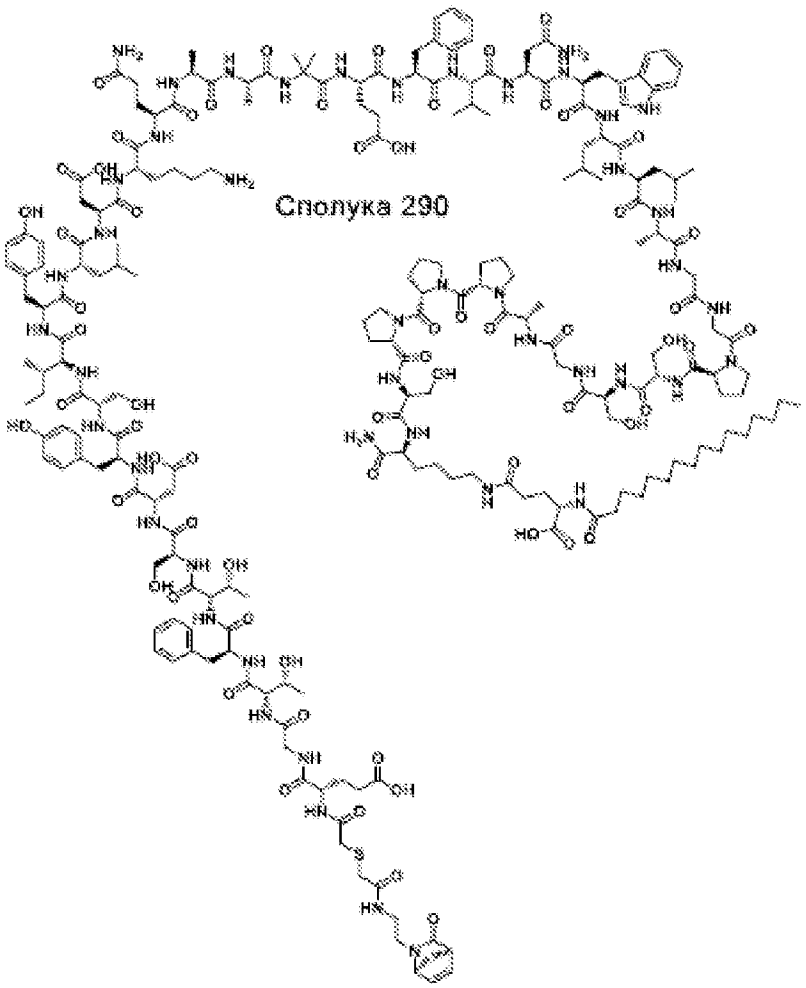
Фіг. 1 (продовження)



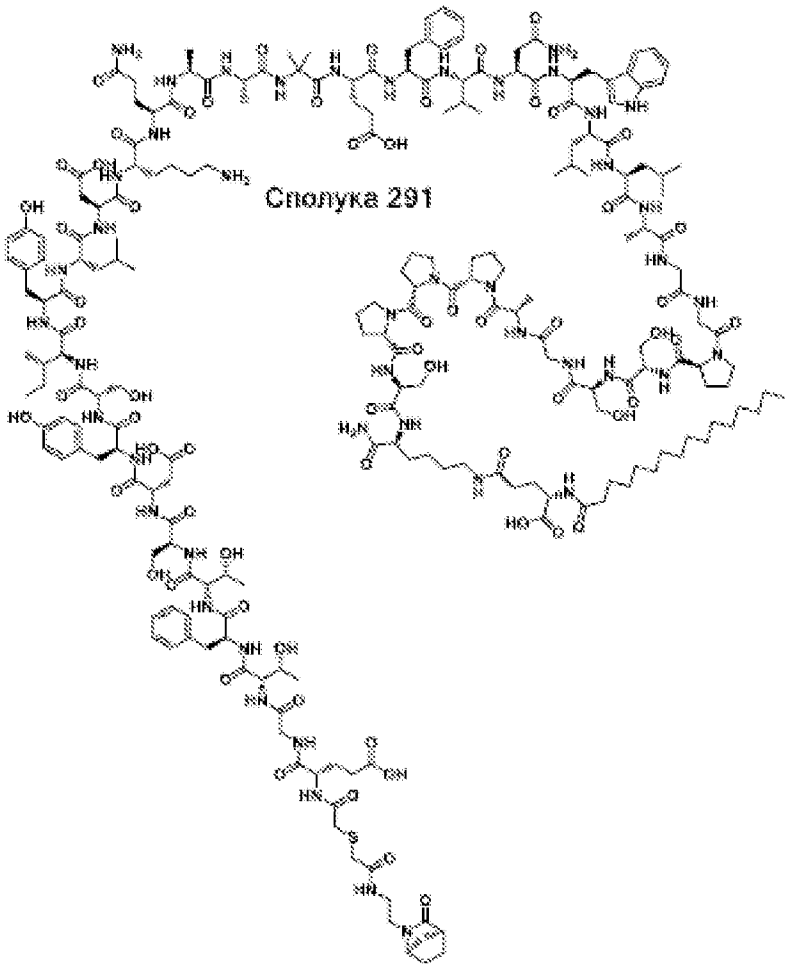
Фіг. 1 (продовження)



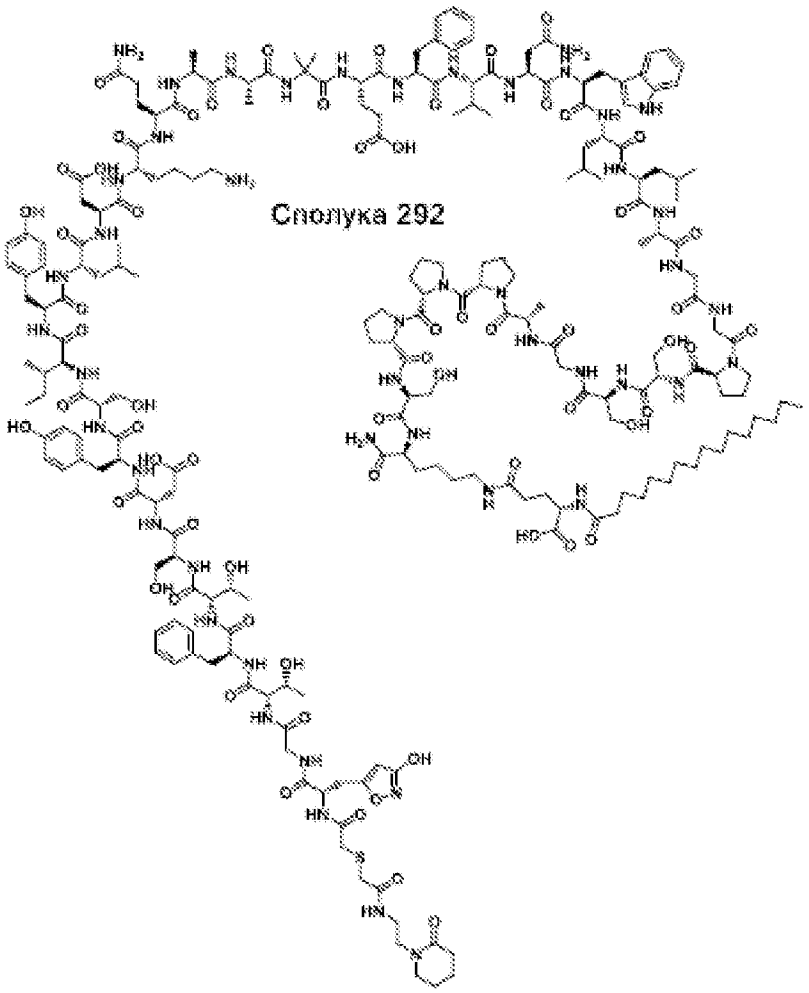
Фіг. 1 (продовження)



Фіг. 1 (продовження)



Фіг. 1 (продовження)



Фіг. 1 (продовження)

Комп'ютерна верстка В. Мацело

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601