



УКРАЇНА

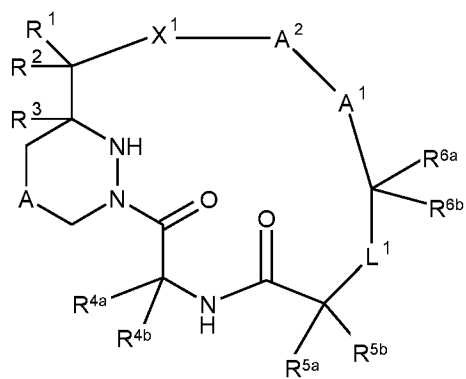
(19) **UA** (11) **115664** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 487/08** (2006.01)**C07D 498/08** (2006.01)**C07D 498/18** (2006.01)**C07D 498/22** (2006.01)**A61K 31/504** (2006.01)**A61P 31/14** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2014 13748	(72) Винахідник(и): Стедмен Вікторія Александра (GB), Пулленек Каріне Г. (GB), Лазарідес Лінос (GB), Ациро Керолайн (GB), Дін Девід Кеннет (GB), Кітс Ендрю Джон (GB), Сігел Дастін Скотт (US), Шраєр Адам Джеймс (US), Макмен Річард (US), Янса Петр (US), Ватт Грегорі (GB), Хайтон Адріан Джон (GB), Чіва Жан Ів (GB)
(22) Дата подання заявки: 07.06.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.12.2017	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/657,562	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08.06.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.04.2015, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America (US), СЕЛЦІА ЛІМІТЕД, Fyfield Business & Research Park, Fyfield Road, Ongar Essex CM5 0GS, United Kingdom (GB)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.12.2017, Бюл.№ 23	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2013/044812, 07.06.2013	(74) Представник: Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2012/078915 A1, 14.06.2012 WO 97/02285 A1, 23.01.1997 WO 2006/138507 A1, 28.12.2006 JÜRGEN WAGNER ET AL, "Synthesis of Macrolide Analogues of Sanglifehrin by RCM: Unique Reactivity of a Ruthenium Carbene Complex Bearing an Imidazol-2-ylidene Ligand", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (2000-12-01), vol. 65, no. 26, pages 9255-9260

(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ ВІРУСІВ FLAVIVIRIDAE**(57) Реферат:**

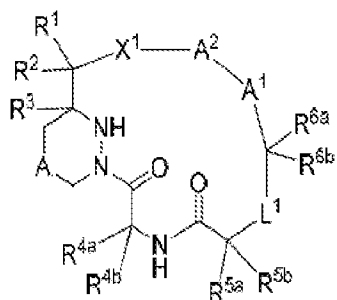
Запропоновані сполуки Формули I

UA 115664 C2



Формула I

та їх фармацевтично прийнятні солі. Запропоновані сполуки, композиції та способи можна застосовувати для лікування вірусних інфекцій, зокрема інфекцій гепатиту С.



Формула I

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Дана заявка заявляє пріоритет відповідно до § 119(е) розділу 35 Зведення Законів США за попередньою заявкою на патент США під серійним номером 61/657,562, поданою 8 червня 2012 р., яка повністю включена у даний документ шляхом посилання.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

У даній заявці запропоновані нові сполуки, що інгібують віруси, композиції, що містять такі сполуки, та терапевтичні способи, що включають введення таких сполук.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

РНК-віруси, що включають сімейство Flaviviridae, включають щонайменше три різних роди, включаючи пестивіруси, флавівіруси та гепацівіруси (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). У той час як пестивіруси викликають багато які економічно значимі захворювання у тварин, такі як вірусна діарея великої рогатої худоби (BVDV, ВДВРХ), класична вірусна чума свиней (CSFV(ВКЧС), холера свиней) та погранична хвороба овець (BDV, ПХО), їх значимість у відношенні захворювань у людей вивчена у меншому ступені (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Флавівіруси викликають значимі захворювання у людини, такі як лихоманка денге та жовта лихоманка, а гепацівіруси викликають інфекції вірусу гепатиту С у людей. Інші значимі вірусні інфекції, що викликаються сімейством Flaviviridae, включають вірус Західного Нілу (WNV, ВЗН), вірус японського енцефаліту (JEV, ВЯЕ), вірус кліщового енцефаліту, вірус Кунджин, енцефаліт долини Муррея, енцефаліт Сент-Луїс, вірус омської геморагічної лихоманки та вірус Зика.

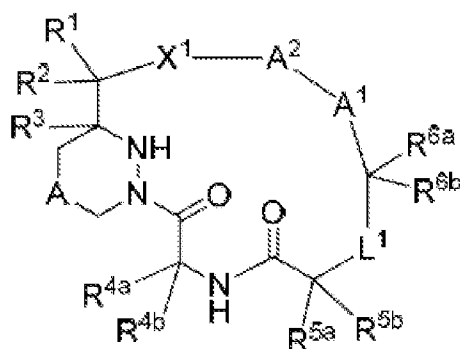
Вірус гепатиту С (ВГС) є лідируючою причиною хронічних захворювань печінки у світі (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000), тому однією з важливих задач, на яких зосереджені сучасні дослідження, спрямовані на боротьбу з вірусами, є покращення способів лікування хронічних ВГС-інфекцій у людини (Di Besceglie, A.M. та Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Огляд ряду засобів лікування ВГС приведений Dymock et al. у Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000). Вірологічне вилікування пацієнтів з хронічною ВГС-інфекцією важкодосяжне через величезні кількості вірусів, що утворюються щоденно у організмі пацієнта з хронічною інфекцією, та високу частоту спонтанних мутацій у вірусу ВГС (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9).

У даний час існують головним чином дві противірусні сполуки: рибавірин, нуклеозидний аналог, та інтерферон-альфа (α) (ІФН), які застосовують для лікування хронічних ВГС-інфекцій у людей. Рибавірин сам по собі неефективний для зниження рівнів вірусної РНК, має значну токсичність, а також відомо, що він викликає анемію. Повідомлялось, що комбінація ІФН та рибавірину дозволяє ефективно контролювати хронічний гепатит С (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556), однак стійкий позитивний ефект спостерігається менше ніж у половини пацієнтів, що отримують таке лікування. Відповідно, існує потреба у розробці більш ефективних терапевтичних засобів проти ВГС.

Макроциклічний сангліферин та його похідні мають імуномодулюючі властивості та унікальним чином зв'язують циклофіліни з пептидил-проліл-цис-транс-ізомеразною активністю (РРІази) (WO 97/02285; WO 98/07743; J. Am. Chem. Soc 2003, 125, 3849-3859; J. Org. Chem. 2000, 65, 9255-9260; Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 2443-2446). Зазначені циклофіліни являють собою пептидил-проліл цис/транс ізомеразу (ППІази), які регулюють згортання білку in vivo та інгібують вірус гепатиту С (Lin et al., WO2006/138507). Однак ні один з сангліферинів або їх похідних поки що не доступний для противірусної терапії у людини. Таким чином, існує нагальна потреба у розробці макроциклічних сангліферинів, що мають противірусну активність у відношенні вірусів Flaviviridae та, зокрема, активність проти ВГС.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У одному варіанті реалізації запропонована сполука, представлена формулою I:



Формула I

або фармацевтично прийнятна сіль, ізоотоп, стереоізомер, суміш стереоізомерів, таутомер, ефір або проліки зазначеної сполуки, де:

5 А являє собою зв'язок, -O-, -S(O)_n-, -NH-, -N((C₁-C₄)алкіл)- або (C₁-C₂)алкілен;

А¹ являє собою (C₁-C₅)алкілен, (C₂-C₅)алкенілен, (C₂-C₅)алкінілен, арилен, гетероарилен, циклоалкілен, гетероциклоалкілен, арил(C₁-C₂)алкілен, гетероарил(C₁-C₂)алкілен, циклоалкіл(C₁-C₂)алкілен або гетероциклоалкіл(C₁-C₂)алкілен, де sp³-атом вуглецю у А¹ необов'язково замінений на -O-, -S(O)_n-, -NH- або -N((C₁-C₄)алкіл)-, та при цьому sp³ або sp²-атом вуглецю у А¹ необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, арилу, гетероциклоалкілу, циклоалкілу, арил(C₁-C₄)алкілу, циклоалкіл(C₁-C₄)алкілу, гетероциклоалкіл(C₁-C₄)алкілу, арилгетероциклоалкіл(C₁-C₄)алкілу, -OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ та -N(R⁹)₂, якщо така необов'язкова заміна є хімічно припустимою;

15 А² являє собою -CH(R⁸)-арилен, -CH(R⁸)-гетероарилен, -CH(R⁸)-гетероциклоалкілен, -CH(R⁸)-циклоалкіл, арилен, циклоалкілен, (C₁-C₃)алкілен, (C₂-C₃)алкенілен або (C₂-C₃)алкінілен, причому зазначена група арилену, гетероарилену, гетероциклоалкілену або циклоалкілену у А² необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що складається з -OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -N(R⁹)₂, галогену, галоген(C₁-C₄)алкілу, галоген(C₁-C₄)алкокси групи, ціано групи та (C₁-C₈)алкілу, якщо така необов'язкова заміна є хімічно припустимою;

20 L¹ являє собою -O-C(O)-, -O-CH₂-, -NR¹¹-C(O)-, -NR¹⁰-CH₂-, -NH-C(R¹⁰)₂- або -NH-S(O)₂-, де кожен R¹⁰ незалежно являє собою H, (C₁-C₄)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкеніл або циклоалкіл; та R¹¹ являє собою (C₁-C₄)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкеніл або циклоалкіл;

X¹ являє собою зв'язок, -O-, -NH-, -N((C₁-C₄)алкіл)- або гетероциклоалкілен;

25 R¹ та R² незалежно являють собою H, (C₁-C₄)алкіл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл, галоген, ціано групу або -C(O)-(C₁-C₄)алкіл; або

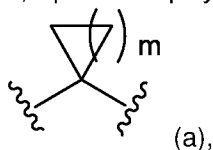
R¹ та R², взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють -C(=O)-, -C(=S)- або -C(=N(C₁-C₄)алкіл)-;

30 R³ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл, який необов'язково містить як замісник галоген, ціано групу, гідроксил або (C₁-C₄)алкокси групу;

35 R^{4a} та R^{4b} незалежно являють собою H, (C₁-C₈)алкіл, арил, арил(C₁-C₄)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, циклоалкіл або циклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, де кожен R^{4a} та R^{4b} необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що складається з ціано групи, -COOH, галогену, гідроксилу, (C₁-C₈)алкокси групи, аміно групи, моно(C₁-C₈)алкіламіно групи, ди(C₁-C₈)алкіламіно групи, арилу та гетероарилу, якщо така необов'язкова заміна є хімічно припустимою;

40 R^{5a} та R^{5b} незалежно являють собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, (C₁-C₈)алкокси групу, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, арил(C₁-C₄)алкілен, циклоалкіл(C₁-C₄)алкіл або гетероциклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, де кожен R^{5a} та R^{5b} необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що складається з -N₃, ціано групи, -COOH, галогену, гідроксилу, аміно групи, моно(C₁-C₈)алкіламіно групи, ди(C₁-C₈)алкіламіно групи, (C₁-C₈)алкокси групи, арилу та гетероарилу, або

R^{5a} та R^{5b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (a):



45 причому один або більша кількість атомів вуглецю у кільці Формули (a) необов'язково

замінені на атом азоту, кисню або сірки, та при цьому атом кільця Формули (а) необов'язково містить один або більше замісників, вибраних з групи, що складається з оксо групи, $=N(C_1-C_4)$ алкокси групи, галогену, гідроксилу, $-NH_2$, (C_1-C_4) алкілу, галоген (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси групи, $-OC(O)R^9$, $-C(O)_2R^9$, та $-S(O)_2R^9$;

5 R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, гідроксил, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_1-C_8) алкокси групу, $-CH_2CH_2CR^9(=N(C_1-C_4)алкокси)арил$, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$ та $-N(R^9)_2$, де кожен з R^{6a} та R^{6b} необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, гідроксилу, ціано групи, (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси групи, галоген (C_1-C_4) алкокси групи, арилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, моно (C_1-C_8) алкіламіно групи, ди (C_1-C_8) алкіламіно групи, $-NHS(O)R^9$, $-NHC(O)R^9$ та (C_1-C_8) алканойлу, якщо така необов'язкова заміна є хімічно припустимою; або R^{6a} та R^{6b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (а);

10 кожен R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл, (C_2-C_4) алкініл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл або циклоалкіл, де R^8 необов'язково містить як замісники $-OR$, $-N(R^9)_2$, $-CON(R^9)_2$ або ціано групу;

15 кожен R^9 незалежно являє собою H, (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл або (C_2-C_4) алкініл;

кожен n незалежно приймає значення 0, 1 або 2; та

m приймає значення 1, 2, 3, 4 або 5.

20 У іншому варіанті реалізації запропонована фармацевтична композиція, яка містить Сполуку Формули I або фармацевтично прийнятну сіль, ізотоп, стереоізомер, суміш стереоізомерів, таутомер, ефір або проліки зазначеної сполуки та один або більшу кількість фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин. У одному аспекті цього варіанту реалізації фармацевтична композиція додатково містить один або більшу кількість додаткових

25 фармацевтичних агентів.
У ще одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування вірусної інфекції сімейства Flaviviridae, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі, ізотопу, стереоізомеру, суміші стереоізомерів, таутомеру, ефіру або проліків зазначеної сполуки ссавцю, який цього потребує. У одному аспекті цього

30 варіанту реалізації лікування приводить до зниження вірусного навантаження або кліренсу вірусної РНК у пацієнта.
У ще одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування вірусної інфекції Coronaviridae, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі, ізотопу, стереоізомеру, суміші стереоізомерів, таутомеру, ефіру або проліків зазначеної сполуки ссавцю, який цього потребує. У одному аспекті цього

35 варіанту реалізації лікування приводить до зниження вірусного навантаження або кліренсу вірусної РНК у пацієнта.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

40 Якщо не зазначено інше, мається на увазі, що використовувані у даному тексті терміни та словосполучення приймають наступні значення:

“Алканойл” являє собою $RC(O)-$; “алканойлокси” являє собою $RC(O)O-$; та “алканойламіно” являє собою $RC(O)NR'-$; де R являє собою алکیلну групу згідно із приведеним тут визначенням, та R' являє собою водень або алкіл.

45 “Алкеніл” відноситься до лінійної або розгалуженої гідрокарбильної групи, яка містить щонайменше одну ділянку ненасиченості, тобто подвійний вуглець-вуглецевий sp^2 -зв'язок. У деяких варіантах реалізації алкеніл являє собою C_2-C_{20} алкенільну групу, C_2-C_{10} алкенільну групу C_2-C_6 алкенільну групу. Приклади алкенільних груп включають наступні, але не обмежуються ними: вініл ($-CH=CH_2$), аліл ($-CH_2CH=CH_2$), циклопентеніл ($-C_5H_7$) та 5-гексеніл ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

50 “Алкенілен” відноситься до ненасиченого радикалу, що має лінійний або розгалужений ланцюг, або циклічного вуглеводневого радикалу, що має два одновалентних радикальних центри, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або двох різних атомів вуглецю вихідного алкену. Наприклад, алкеніленова група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю, від 2 до 10 атомів вуглецю або від 2 до 6 атомів вуглецю. Типові алкеніленові радикали включають 1,2-етенілен ($-CH=CH-$), але не обмежуються ним.

55 “Алкокси” являє собою $RO-$, де R являє собою алкіл у відповідності з приведеним тут визначенням. Необмежуючі приклади алкокси-груп включають метокси, етокси та пропокси групу.

60 “Алкілен” відноситься до гідрокарбильної групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом. У

одному варіанті реалізації алкіл включає від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C_1 - C_{20} алкіл). У деяких варіантах реалізації алкіл являє собою C_1 - C_{10} алкілову групу або C_1 - C_6 алкілову групу. Приклади алкільних груп включають, але не обмежені перерахованими: метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл та децил.

5 “Алкілен” відноситься до насиченого радикалу, що має розгалужений або лінійний ланцюг, або циклічного вуглеводневого радикалу, що включає два одновалентних радикальних центри, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або двох різних атомів вуглецю вихідного алкану. Наприклад, алкіленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Приклади алкіленових радикалів включають, але не обмежуються перерахованими: метилен ($-CH_2-$), етилен ($-CH_2CH_2-$), пропілен ($-CH_2CH_2CH_2-$) та бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$).

10 “Алкініл” відноситься до вуглеводню, що містить звичайні, вторинні або третинні атоми вуглецю, який містить щонайменше одну ділянку ненасиченості, тобто вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Наприклад, алкінільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C_2 - C_{20} алкініл), від 2 до 12 атомів вуглецю (тобто C_2 - C_{12} алкініл) або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C_2 - C_6 алкініл). Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: ацетиленову ($-C\equiv CH$) та пропаргілову групу ($-CH_2C\equiv CH$).

15 “Аміно” відноситься до $-NH_2$.

20 “Алкіленаміно” відноситься до аміногрупи, заміщеної однією або більшою кількістю алкільних груп. “Моно(алкіл)аміно” або “(алкіл)аміно” являє собою $RNH-$, та “ді(алкіл)аміно” або “(алкіл)₂аміно” являє собою R_2N- , де кожна з груп R являє собою алкіл у відповідності з приведеним тут визначенням, та групи R є однаковими або різними. Приклади алкіленаміно-груп включають, але не обмежуються перерахованими: метиламіно, етиламіно, пропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно та метилетиламіно.

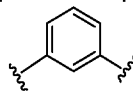
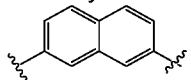
25 “Алкінілен” відноситься до ненасиченого радикалу, що має лінійний або розгалужений ланцюг, або циклічного вуглеводневого радикалу, що має два одновалентних радикальних центри, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або двох різних атомів вуглецю вихідного алкіну. Наприклад, алкініленова група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю, від 2 до 10 атомів вуглецю або від 2 до 6 атомів вуглецю. Типові алкініленові радикали включають, але не обмежуються перерахованими: ацетилен ($-C\equiv C-$), пропаргілен ($-CH_2C\equiv C-$) та 4-пентинілен ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$).

30 “Арил” відноситься до будь-якого моноциклічного або біциклічного вуглецевого кільця, що містить до 7 атомів у кожному кільці, де щонайменше одне кільце є ароматичним, або до ароматичної системи кілець, що включає від 5 до 14 атомів вуглецю, яка включає карбоциклічну ароматичну групу, конденсовану з 5- або 6-членних циклоалкільних груп. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються перерахованими: феніл, нафтил, тетрагідронафтил та інданіл.

“Арилалкіл” відноситься до алкілу згідно із приведеним тут визначенням, що містить як замісник арильний радикал.

40 “Арилен” відноситься до арилу у відповідності з приведеним вище визначенням, що включає два одновалентних радикальних центри, утворені шляхом видалення двох атомів водню від двох різних атомів вуглецю вихідного арилу. Типові ариленові радикали включають, але не

обмежуються перерахованими: фенілен, наприклад,



та нафтилен, наприклад,

45 “Арилалкілен” відноситься до арилалкілу у відповідності з приведеним вище визначенням, що включає два одновалентні радикальні центри, отриманого шляхом видалення одного атому водню з арильного радикалу та видалення іншого водню від алкілового радикалу цієї групи.

50 “Циклоалкіл” відноситься до гідрокарбильної групи, яка містить щонайменше одну насичену або частково ненасичену кільцеву структуру, та зв'язаної через вуглець у кільці. Циклоалкільні групи включають вуглеводневі моно-, бі- та поліциклічні кільця, конденсовані, місткові або спіро-кільця. У різних варіантах реалізації цей термін відноситься до насиченого або частково ненасиченого C_3 - C_{12} циклічного фрагменту, приклади якого включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил та циклооктил.

55 “Циклоалкілалкіл” відноситься до алкілового фрагменту, що містить як замісник циклоалкільну групу. Приклади циклоалкілалкільних груп включають циклопропілметил,

циклобутилметил, циклопентилетил та циклогексилметил.

“Циклоалкілалкілен” відноситься до алкіленового фрагменту, що містить як замісник циклоалкільну групу. Приклади циклоалкілалкільних груп включають циклопропілметилен, циклобутилметилен, циклопентилетилен та циклогексилметилен.

5 “Циклоалкілен” відноситься до циклоалкілу у відповідності з приведеним тут визначенням, що включає два одновалентні радикальні центри, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або двох різних атомів вуглецю вихідного циклоалкілу. Приклади циклоалкілів включають, але не обмежуються перерахованими: циклопропілен, циклобутилен, циклопентилен та циклогексилен.

10 “Діалкіламіноалкіл” відноситься до алкільного фрагменту, що містить як замісник діалкіламіно-групу, де діалкіламіно група відповідає приведеному тут визначенню.

«Ефір» (складний) позначає будь-який ефір сполуки, у якій функціональна група $-\text{COOH}$ молекули замінена функціональною групою $-\text{C(O)OR}$, або у якій будь-яка з функціональних груп $-\text{OH}$ молекули замінена функціональною групою $-\text{OC(O)R}$, де фрагмент R ефіру являє собою 15 будь-яку вуглець-вмісну групу, яка утворює стабільний ефірний фрагмент, включаючи наступні, але не обмежуючись ними: алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіларил, арилалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл та їх замінені похідні.

“Гало” відноситься до хлору ($-\text{Cl}$), бромиду ($-\text{Br}$), фтору ($-\text{F}$) або йоду ($-\text{I}$).

20 “Галоалкокси” відноситься до алкокси групи, у відповідності з приведеним тут визначенням, заміщеної одним або більшою кількістю галогенових радикалів.

“Галоалкоксиалкіл” відноситься до алкілового фрагменту, що містить як замісник галоалкокси-групу у відповідності з приведеним тут визначенням.

25 “Галоалкіл” відноситься до алкеніленової групи, у якій один або більша кількість атомів водню алкеніленової групи замінена атомом галогену. Приклади галоалкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CFH}_2$ та $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

“Гетероциклоалкіл” відноситься до насиченої або частково ненасиченої моноциклічної, біциклічної або трициклічної групи, що включає від 2 до 14 атомів вуглецю у кільці та, на додаток до атомів вуглецю у кільці, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з P, N, O та S. Гетероциклічна група може бути приєднана через атом вуглецю або через 30 гетероатом, та, у випадку, коли вона містить замісники, замісник може бути зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом. Приклади гетероциклілів включають азетидиніл, бензоімідазоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, карбазоліл, карболініл, циннолініл, фураніл, імідазоліл, індолініл, індоліл, індолазиніл, індазоліл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, ізохіноліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтіпиридиніл, оксадіазоліл, оксазоліл, оксазолін, ізоксазолін, оксетаніл, піраніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридіпиридиніл, піридазиніл, піридил, піримідил, піроліл, хіназолініл, хіноліл, хіноксалініл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідроізохінолініл, тетразоліл, тетразолопіридил, тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл, триазоліл, азетидиніл, 1,4-діоксаніл, гексагідроазепеніл, піперазиніл, піперидиніл, піридин-2-оніл, піролодиніл, морфолініл, тіоморфолініл, дигідробензоімідазоліл, 40 дигідробензофураніл, дигідробензотіофеніл, дигідробензоксазоліл, дигідрофураніл, дигідроімідазоліл, дигідроіндоліл, дигідроізоксазоліл, дигідроізотіазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідрооксазоліл, дигідропіразиніл, дигідропіразоліл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліл, дигідрохінолініл, дигідротетразоліл, дигідротіадіазоліл, дигідротіазоліл, дигідротієніл, дигідротриазоліл, дигідроазетидиніл, метилендіоксибензоїл, тетрагідрофураніл та 45 тетрагідротієніл та їх N-оксиди.

“Арилгетероциклоалкіл” відноситься до гетероциклоалкільної групи, у відповідності з приведеним тут визначенням, у якій атом водню замінений арильною групою.

50 “Арилгетероциклоалкілалкіл” відноситься до алкільної групи, у відповідності з приведеним тут визначенням, у якій атом водню замінений гетероциклоалкільною групою, та у якій атом водню гетероциклоалкільної групи замінений арильною групою.

“Гетероциклоалкілалкіл” відноситься до алкільної групи, у відповідності з приведеним тут визначенням, у якій атом водню замінений гетероциклоалкільною групою.

“Гетероциклоалкілалкілен” відноситься до алкеніленової групи, у відповідності з приведеним тут визначенням, у якій атом водню замінений гетероциклоалкільною групою.

55 “Гетероциклоалкілен” відноситься до гетероциклоалкілу, у відповідності з приведеним вище визначенням, що включає два одновалентні радикальні центри, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або двох різних атомів вуглецю вихідної гетероциклоалкільної групи.

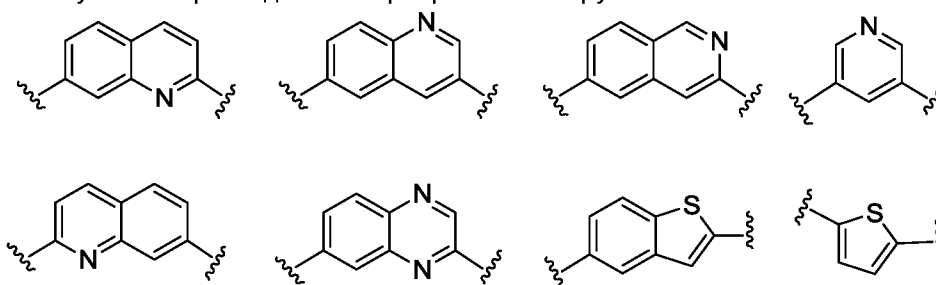
60 “Гетероарил” відноситься до моноциклічного, біциклічного або трициклічного кільця, що включає до 7 атомів у кожному кільці, де щонайменше одне кільце є ароматичним та містить від

1 до 4 гетероатомів у кільці, вибраних з групи, що складається з N, O та S. Необмежуючі приклади гетероарилів включають піридил, тієніл, фураніл, піримідил, імідазоліл, піраніл, піразоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піроліл, піридазиніл, піразиніл, хінолініл, ізохінолініл, бензофураніл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, бензотієніл, індоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, ізоіндоліл, бензотриазоліл, пуриніл, тіанафтеніл та піразиніл. Гетероарильна група може бути приєднана через ароматичне кільце, або, якщо гетероарил є біциклічним або трициклічним, та одне з кілець не є неароматичним або не містить гетероатомів, через неароматичне кільце або кільце, що не містить гетероатомів. Також передбачається, що «гетероарил» включає N-оксидні похідні будь-якого гетероарилу, що містить азот.

“Гетероарилалкіл” відноситься до алкільної групи, у відповідності з приведеним тут визначенням, у якій атом водню замінений гетероарильною групою.

“Гетероарилалкілен” відноситься до алкеніленової групи, у відповідності з приведеним тут визначенням, у якій атом водню замінений гетероарильною групою.

“Гетероарилен” відноситься до гетероарилу, у відповідності з приведеним вище визначенням, що включає два одновалентні радикальні центри, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або двох різних атомів вуглецю вихідної гетероарильної групи. Необмежуваними прикладами гетероариленових груп є:



“Гідроксиалкокси” відноситься до алкокси групи, у відповідності з приведеним тут визначенням, яка містить як замісник гідроксильну групу (-OH). Прикладом гідроксиалкокси групи є гідроксиетокси група.

“Гідроксиалкіл” відноситься до алкільної групи, яка містить як замісник щонайменше одну гідроксильну групу. Приклади гідроксиалкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл та гідроксибутил.

«Проліки» відноситься до будь-якої сполуки, яка при введенні у біологічну систему перетворюється у лікарську речовину, тобто активний інгредієнт, у результаті спонтанної хімічної реакції (реакцій), що каталізується ферментом хімічної реакції (реакцій), фотолізу та/або метаболічної хімічної реакції (реакцій). Таким чином, проліки являють собою ковалентно модифікований аналог терапевтично активної сполуки. Необмежуючі приклади проліків включають складноефірні фрагменти, фрагменти четвертинних ефірів, гліколеві фрагменти та т.п..

Термін «необов'язково заміщений» (що необов'язково містить замісники) відноситься до групи, у якій всі замісники являють собою водень або один або більша кількість атомів водню замінена неводневими замісниками. Також допускається присутність декількох замісників на одному атомі там, де це хімічно можливо (Наприклад, діоксо-заміщення з утворенням -S(O)₂-, гемінальні замісники, спіро-циклоалкільні або гетероциклоалкільні кільця та т.д.). У деяких варіантах реалізації «один або більша кількість» замісників складає від одного до трьох замісників.

Дане розкриття включає, де це застосовне, допустимі ізомери, такі як таутомери, рацемати, енантіомери, діастереомери, атропоізомери, ізомери конфігурації подвійних зв'язків (E- та/або Z-), цис- та транс- конфігурацій у малюнку замісників у кільці та варіанти, які містять різні ізопауни.

“Фармацевтично прийнятний” позначає підходящий для застосування у фармацевтичних препаратах, що вважається в цілому безпечним для такого застосування, офіційно схвалений регуляторним органом національного або державного уряду для такого застосування або приведений у Фармакопії США для застосування у тварин та, зокрема, у людини.

“Фармацевтично прийнятний носій” відноситься до розріджувача, ад'юванта, допоміжної речовини або носія, або іншого інгредієнту, який є фармацевтично прийнятним та з яким вводять сполуку відповідно до даного винаходу.

“Фармацевтично прийнятна сіль” відноситься до солі, яка може посилювати бажану фармакологічну активність. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають солі

приєднання кислот, утворені з неорганічними або органічними кислотами, солі з металами та солі амінів. Приклади кислот приєднання, утворені з неорганічними солями, включають солі з хлороводною кислотою, бромоводною кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою та фосфорною кислотою. Приклади кислот приєднання, утворені з органічними солями, включають такі солі з такими кислотами як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексаноева кислота, гептаноева кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, о-(4-гідроксибензоїл)-бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксиетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, 4-метил-біцикло[2,2,2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метиленбіс(3-гідрокси-2-нафтоїна) кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметил-оцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсульфонова кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідрокси-нафтоєві кислоти, саліцилова кислота, стеаринова кислота та муконінова кислота. Приклади солей металів включають солі з іонами натрію, калію, кальцію, магнію, алюмінію, заліза та цинку. Приклади аміних солей включають солі з аміаком та органічними нітрогенними основами, достатньо сильними для утворення солей з карбоновими кислотами.

Передбачається, що сполука даної формули (наприклад, Сполука Формули I, яка також включає формули I, II, II-a, II-b, II-c та/або III) включає сполуки згідно з даним описом та фармацевтично прийнятні солі, стереоізомери, суміші стереоізомерів або таутомери таких сполук. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть включати один або більшу кількість асиметричних центрів, та можуть бути отримані у формі рацемічних сумішей або окремих енантіомерів або діастереоізомерів. Число стереоізомерів, присутніх у будь-якій даній сполуці даної формули, залежить від числа присутніх центрів асиметрії (існує 2^n можливих стереоізомерів, де n - це число центрів асиметрії). Окремі стереоізомери можуть бути отримані шляхом розділення рацемічної або нерацемічної суміші проміжної сполуки на деякій підходящій стадії синтезу або перерозчинення сполуки з використанням звичайних засобів. Окремі стереоізомери (включаючи окремі енантіомери та діастереоізомери), а також рацемічні та нерацемічні суміші стереоізомерів включені у обсяг даного розкриття, та передбачається, що структури, приведені у даному описі, представляють кожну з цих форм, якщо інше не зазначено спеціально.

«Ізомери» являють собою різні сполуки з однаковою молекулярною формулою. Ізомери включають стереоізомери, енантіомери та діастереомери.

«Сtereoізомери» - це ізомери, які відрізняються тільки розташуванням атомів у просторі. Stereoізомери включають енантіомери та діастереомери.

«Енантіомери» являють собою пару стереоізомерів, які являють собою дзеркальні зображення один іншого, що не суміщаються. Суміш 1:1 енантіомерів являє собою «рацемічну» суміш. Термін "(±)" застосовується для позначення рацемічної суміші, де це застосовне.

«Діастереоізомери» являють собою стереоізомери, що включають щонайменше два асиметричних атоми, які не є дзеркальними відображеннями один іншого.

Абсолютна стереохімія зазначена у відповідності з системою RS Кана-Інгольда-Прелога. У випадку, коли сполука являє собою чистий енантіомер, стереохімія кожного хірального атому може бути зазначена як R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких позначена як (+) або (-) в залежності від напрямку (право- або лівообертальні), у якому вони обертають площину поляризованого світла на довжині хвилі D-лінії натрію.

Деякі зі сполук існують у вигляді таутомерних ізомерів або «таутомерів». Таутомерні ізомери існують у рівновазі один з іншим. Наприклад, сполуки, які містять амід, можуть існувати у рівновазі з імідокислотними таутомерами. Незалежно від того, який таутомер показаний, та незалежно від природи рівноваги між таутомерами, спеціаліст у даній галузі розуміє, що сполука містить і амідний і імідокислотний таутомери. Відповідно, розуміють, що сполуки, які містять амід, включають їх імідні таутомери. Аналогічно, зрозуміло, що сполуки, які містять імідокислоти, включають їх амідні таутомери.

«Терапевтично ефективна кількість» відноситься до кількості сполуки, яка при введенні суб'єкту для лікування захворювання достатня для забезпечення лікування захворювання. «Терапевтично ефективна кількість» може бути різною в залежності від сполуки, захворювання та її важкості, віку, маси та інших параметрів суб'єкта, якого лікують.

Термін «лікування» та його граматичні еквіваленти, при використанні у контексті лікування захворювання, позначає уповільнення або зупинку прогресування захворювання або

полегшення щонайменше одного симптому захворювання, у більш переважному випадку, полегшення більше, ніж одного симптому захворювання. Наприклад, лікування інфекції вірусу гепатиту С може включати зниження вірусного навантаження ВГС у інфікованого ВГС суб'єкта, та/або зниження важкості жовтухи, присутньої у інфікованій ВГС людини.

Передбачається, що будь-яка приведена у даному тексті формула або структура, включаючи Формули I, II, II-a, II-b, II-c або III, також включає немічені форми та мічені ізотопами форми сполук. «Ізотоп» може мати структури, представлені приведеними у даному тексті формулами, за тим виключенням, що один або більша кількість атомів замінені атомом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізоотопів, які можуть бути введені у сполуки згідно з даним описом, включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як, не обмежуючись перерахованими: ^2H (дейтерій, D), ^3H (тритій), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl та ^{125}I . Різні мічені ізоотопами сполуки згідно з даним описом, наприклад, ті сполуки, у які введені радіоактивні ізоотопи, такі як ^3H , ^{13}C та ^{14}C . Такі мічені ізоотопами сполуки можуть бути корисні у дослідженнях метаболізму, вивченні кінетики реакцій, методиках детектування або візуалізації, таких як позитрон-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), включаючи дослідження розподілу лікарського засобу або субстрату у тканинах, або при лікуванні пацієнтів радіоактивними засобами.

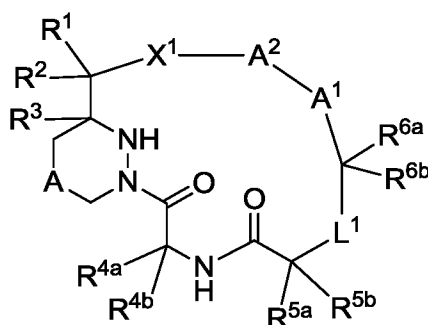
Даний опис також включає сполуки Формули I, II, II-a, II-b, II-c або III, у яких від 1 до n атомів водню, приєднаних до атому вуглецю, замінені/замінені на дейтерій, причому n являє собою число атомів вуглецю у молекулі. Такі сполуки демонструють підвищену стійкість до метаболізму та, відповідно, корисні для збільшення часу напівжиття будь-якої Сполуки Формули I, II, II-a, II-b, II-c або III при введенні ссавцю. Див., наприклад, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такі сполуки синтезують з використанням засобів, добре відомих у техніці, наприклад, шляхом застосування вихідних матеріалів, у яких один або більша кількість атомів водню замінені дейтерієм.

Терапевтичні сполуки, які містять дейтерій як мітку або замісник, згідно з даним описом можуть мати покращені DMPK-властивості (метаболізм та фармакокінетика лікарського засобу), у відношенні розподілу, метаболізму та виведення (АДМЕ). Заміна більш важкими ізоотопами, таким як дейтерій, може давати деякі терапевтичні переваги, обумовлені більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеним часом напівжиття *in vivo*, більш низьким необхідним дозуванням та/або покращеним терапевтичним індексом. ^{18}F -мічену сполуку можна застосовувати для PET або SPECT-досліджень. Мічені ізоотопами сполуки згідно з даним описом та їх проліки звичайно можна отримати шляхом проведення процедур, розкритих у схемах або у прикладах та прикладах одержання, описаних нижче, замінивши легко доступним міченим ізоотопом реагентом реагент без ізоотопної мітки. Передбачається, що дейтерій у цьому контексті розглядається як замісник у Сполуці Формули I, II, II-a, II-b, II-c або III.

Концентрація такого більш важкого ізоотопу, зокрема дейтерію, може визначатися коефіцієнтом ізоотопного збагачення. Передбачається, що у сполуках згідно з даним описом, будь-який атом, не позначений як конкретний ізоотоп, представляє будь-який стабільний ізоотоп цього атому. Якщо не зазначено інше, якщо деяке положення позначене як «H» або «водень», мається на увазі, що це положення відповідає водню у його переважному у природі ізоотопному складі. Відповідно, у сполуках згідно з цим описом будь-який атом, конкретно позначений як дейтерій (D), представляє дейтерій.

Сполука

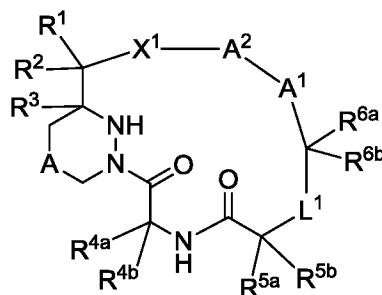
Відповідно до даного винаходу запропонована сполука, представлена формулою I:



Формула I

або фармацевтично прийнятна сіль, ізоотоп, стереоізомер, суміш стереоізомерів, таутомер, ефір або проліки зазначеної сполуки, де L^1 , A^1 , A^2 , X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 та R^{6a} , R^{6b} приймають визначені вище значення.

У одному варіанті реалізації запропонована сполука Формули I:



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

A являє собою зв'язок, -O-, -S(O)_n-, -NH-, -N((C₁-C₄)алкіл)- або (C₁-C₂)алкілен;

5 A¹ являє собою (C₁-C₅)алкілен, (C₂-C₅)алкенілен, (C₂-C₅)алкінілен, арилен, гетероарилен, циклоалкілен, гетероциклоалкілен, арил(C₁-C₂)алкілен, гетероарил(C₁-C₂)алкілен, циклоалкіл(C₁-C₂)алкілен або гетероциклоалкіл(C₁-C₂)алкілен, де sp³-атом вуглецю у A¹ необов'язково замінений на -O-, -S(O)_n-, -NH- або -N((C₁-C₄)алкіл)-, та при цьому sp³ або sp²-атом вуглецю у A¹ необов'язково містить як замісники одну або більшу кількість груп, вибраних з галогену, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, арилу, гетероциклоалкілу, циклоалкілу, арил(C₁-C₄)алкілу, циклоалкіл(C₁-C₄)алкілу, гетероциклоалкіл(C₁-C₄)алкілу, арилгетероциклоалкіл(C₁-C₄)алкілу, -OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ та -N(R⁹)₂;

15 A² являє собою -CH(R⁸)-арилен, -CH(R⁸)-гетероарилен, -CH(R⁸)-гетероциклоалкілен, -CH(R⁸)-циклоалкілен, арилен, циклоалкілен, (C₁-C₃)алкілен, (C₂-C₃)алкенілен або (C₂-C₃)алкінілен, де A² необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -N(R⁹)₂, галогену, галоген(C₁-C₄)алкілу, галоген(C₁-C₄)алкокси групи, ціано групи та (C₁-C₈)алкілу;

20 L¹ являє собою -O-C(O)-, -O-CH₂-, -NR¹⁰-C(O)-, -NR¹⁰-CH₂-, -NH-C(R¹⁰)₂- або -NH-S(O)₂-, де кожен R¹⁰ незалежно являє собою H, (C₁-C₄)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкеніл або циклоалкіл;

X¹ являє собою зв'язок, -O-, -NH-, -N((C₁-C₄)алкіл)- або гетероциклоалкілен;

R¹ та R² незалежно являють собою H, (C₁-C₄)алкіл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл, галоген, ціано або -C(O)-(C₁-C₄)алкіл; або

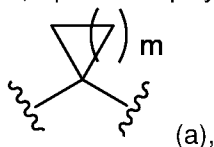
25 R¹ та R², взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють -C(=O)-, -C(=S)- або -C(=N(C₁-C₄)алкіл)-;

R³ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл, який необов'язково містить як замісник галоген, ціано групу, гідроксил або (C₁-C₄)алкокси групу;

30 R^{4a} та R^{4b} незалежно являють собою H, (C₁-C₈)алкіл, арил, арил(C₁-C₄)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, циклоалкіл або циклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, де кожен з R^{4a} та R^{4b} необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з ціано групи, -COOH, галогену, гідроксилу, аміно групи, моно(C₁-C₈)алкіламіно групи, ди(C₁-C₈)алкіламіно групи, арилу та гетероарилу;

35 R^{5a} та R^{5b} незалежно являють собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, (C₁-C₈)алкокси групу, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, арил(C₁-C₄)алкіл, циклоалкіл(C₁-C₄)алкіл або гетероциклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, де R⁵ необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з -N₃, ціано групи, -COOH, галогену, гідроксилу, аміно групи, моно(C₁-C₈)алкіламіно групи, ди(C₁-C₈)алкіламіно групи, арилу та гетероарилу, або

R^{5a} та R^{5b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (a):



40 де атом вуглецю у кільці Формули (a) необов'язково містить як замісники один або більшу кількість гетероатомів, вибраних з SO, SO₂, O та N, та при цьому атом вуглецю у кільці Формули (a) необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з галогену, гідроксилу, -NH₂, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)алкокси групи;

45 R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, гідроксил, (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, (C₁-C₈)алкокси групу, -CH₂CH₂CR⁹(=N(C₁-C₄)алкокси)арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ та -N(R⁹)₂, де кожен з R^{6a} та R^{6b} необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з галогену, гідроксилу, ціано групи, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси групи, арилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, моно(C₁-C₈)алкіламіно групи, ди(C₁-C₈)алкіламіно групи, арилу та гетероарилу, або

С₈)алкіламіно групи, -NHS(O)R⁹, -NHC(O)R⁹ та (С₁-С₈)алканолу;

або R^{6a} та R^{6b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (а);

кожен R⁸ незалежно являє собою H, (С₁-С₄)алкіл, галоген(С₁-С₄)алкіл, (С₂-С₄)алкеніл, (С₂-С₄)алкініл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл або циклоалкіл, де R⁸ необов'язково містить як

замісники -OR, -N(R⁹)₂, -CON(R⁹)₂ або ціано групу;

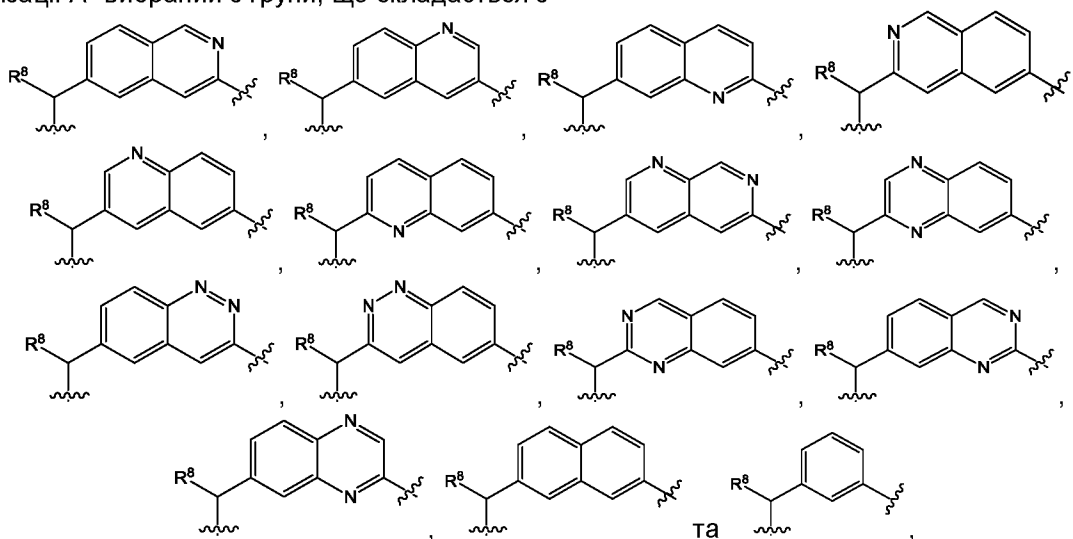
кожен R⁹ незалежно являє собою H, (С₁-С₄)алкіл, (С₂-С₄)алкеніл або (С₂-С₄)алкініл;

кожен n незалежно приймає значення 0, 1 або 2; та

m приймає значення 1, 2, 3, 4 або 5.

У одному аспекті цього варіанту реалізації A¹ являє собою етенілен, пропенілен, бутенілен, етилен, пропілен, бутилен, оксипропілен, оксипропенілен, піразолілен, фенілен або піримідинілен.

У іншому аспекті цього варіанту реалізації A² являє собою -CH(R⁸)-хінолінілен, -CH(R⁸)-ізохінолінілен, -CH(R⁸)-нафтиридинілен, -CH(R⁸)-циннолінілен, -CH(R⁸)-хіноксалінілен, -CH(R⁸)-фенілен, -CH(R⁸)-нафтилен або -CH(R⁸)-галофенілен. У різних аспектах цього варіанту реалізації A² вибраний з групи, що складається з



де лівий зв'язок лінкеру A⁵ приєднаний до X¹. У деяких варіантах реалізації R⁸ являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації X¹ являє собою -O-, -NH- або -N(CH₃)-; R¹ та R², взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють -C(=O)-; та R³ являє собою H. У інших варіантах реалізації X¹ являє собою -O-, -NH- або -N(CH₃)-; R¹ та R², взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють -C(=O)-; R³ являє собою H; один з R^{4a} та R^{4b} являє собою H, а інший являє собою метил; та один з R^{5a} та R^{5b} являє собою H, а інший являє собою ізопропіл.

У одному варіанті реалізації X¹ являє собою -O-, -NH- або -N(CH₃)-; R¹ та R², взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють -C(=O)-; R³ являє собою H; один з R^{4a} та R^{4b} являє собою H, а інший являє собою метил; один з R^{5a} та R^{5b} являє собою H, а інший являє собою ізопропіл; A² являє собою -CH(R⁸)-гетероарил, та R⁸ являє собою метил.

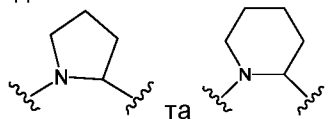
У іншому варіанті реалізації X¹ являє собою -O- або -NH-; R¹ та R², взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють -C(=O)-; R³ являє собою H; R^{4a} являє собою H; R^{4b} являє собою метил; R⁵ являє собою ізопропіл; та R⁸ являє собою метил.

У одному варіанті реалізації один з R^{6a} та R^{6b} являє собою H; а інший являє собою H, гідроксил, -CH₂CH₂CR⁹(=N(С₁-С₄)алкокси), (С₁-С₈)алкіл або (С₁-С₈)алкокси групу, де R^{6a} або R^{6b} необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, гідроксилу, (С₁-С₄)алкокси групи, галоген(С₁-С₄)алкокси групи, гетероциклоалкілу, (С₁-С₄)алканолу або ді(С₁-С₄)алкіламіно групи. У іншому варіанті реалізації R^{6a} являє собою H; та R^{6b} являє собою H, (С₁-С₈)алкіл або (С₁-С₈)алкілен, що містить як замісник гетероциклоалкілен, (С₁-С₄)алканол або ді(С₁-С₄)алкіламіно групу.

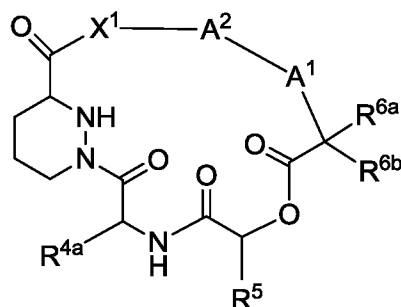
У одному варіанті реалізації L¹ являє собою -O-C(O)-. У іншому варіанті реалізації L¹ являє собою -O-CH₂-. У ще одному варіанті реалізації L¹ являє собою -N(CH₃)-C(O)-. У ще одному варіанті реалізації L¹ являє собою -NH-CH₂-. У деяких варіантах реалізації L¹ являє собою -NH-S(O)₂-.

У іншому аспекті цього варіанту реалізації X¹ являє собою 4 - 7-членний гетероциклоалкіл. У конкретному варіанті реалізації гетероциклоалкілен, який містить у кільці атом N, який зв'язаний

з $C(R^1)(R^2)-$, та необмежуючі приклади включають:



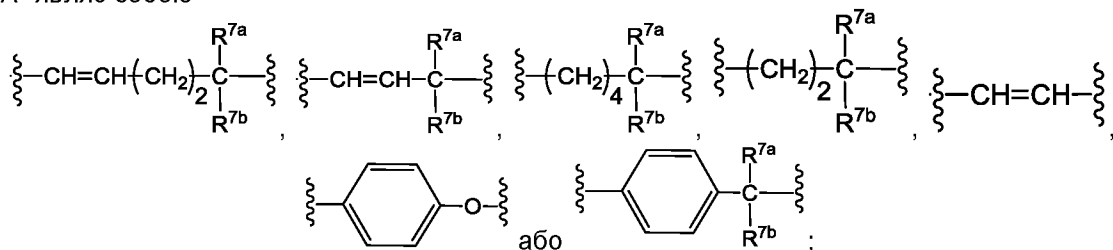
У іншому варіанті реалізації запропонована сполука Формули II:



Формула II

або фармацевтично прийнятна сіль, ізотоп, стереоізомер, суміш стереоізомерів, таутомер, ефір або проліки зазначеної сполуки, де:

A^1 являє собою



A^2 являє собою $-CH(R^8)$ -арилен, $-CH(R^8)$ -гетероарилен, $-CH(R^8)$ -гетероциклоалкілен, $-CH(R^8)$ -циклоалкілен, арилєн або циклоалкілен;

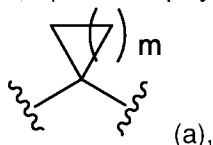
X^1 являє собою зв'язок, $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$,

R^{4a} являє собою H, (C_1-C_4) алкокси групу, галоген (C_1-C_4) алкокси групу, гідроксил (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_8) алкіл або (C_1-C_8) алкіл;

R^5 являє собою H, (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_8) алкілен, гідроксил (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_8) алкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, гідроксил, (C_1-C_8) алкілен, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_1-C_8) алкокси групу, $-CH_2CH_2CR^9(=N(C_1-C_4)алкокси)$ групу, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$ та $-N(R^9)_2$, де кожен з R^{6a} та R^{6b} необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, гідроксилу, ціано групи, (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси групи, галоген (C_1-C_4) алкокси групи, арилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, моно (C_1-C_8) алкіламіно групи, ді (C_1-C_8) алкіламіно групи, $-NHS(O)R^9$, $-NHC(O)R^9$ та (C_1-C_8) алканолу, якщо така необов'язкова заміна є хімічно припустимою; або R^{6a} та R^{6b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (а); або

R^{6a} та R^{6b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (а):



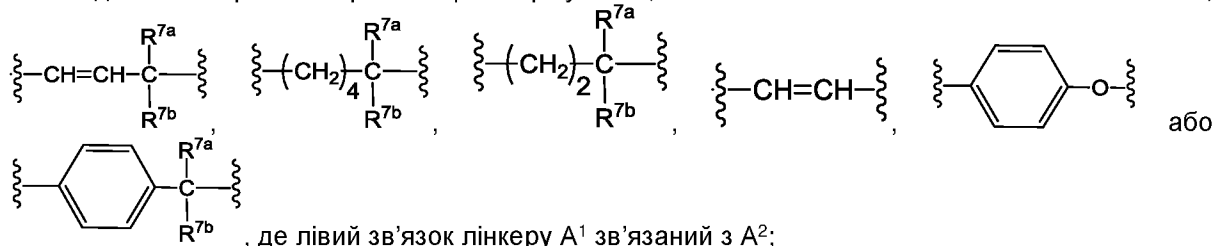
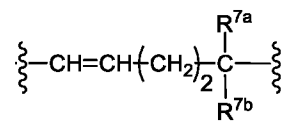
причому один або більша кількість атомів вуглецю у кільці Формули (а) необов'язково замінений на атом азоту, кисню або сірки, та при цьому атом у кільці Формули (а) необов'язково містить один або більше замісників, вибраних з групи, що складається з оксо групи, $=N(C_1-C_4)алкокси$ групи, галогену, гідроксилу, $-NH_2$, $(C_1-C_4)алкілу$, галоген $(C_1-C_4)алкілу$, $(C_1-C_4)алкокси$ групи, $-OC(O)R^9$, $-C(O)_2R^9$, та $-S(O)_2R^9$;

R^{7a} та R^{7b} незалежно являють собою H, $-OH$, $(C_1-C_4)алкокси$ групу, галоген $(C_1-C_4)алкокси$ групу або $(C_1-C_8)алкіл$;

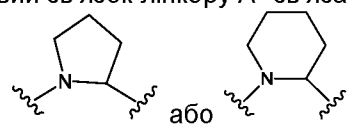
R^8 являє собою H або $(C_1-C_4)алкіл$; та

кожен R⁹ незалежно являє собою H, (C₁-C₄)алкілен, галоген(C₁-C₄)алкіл, (C₂-C₄)алкеніл або (C₂-C₄)алкініл.

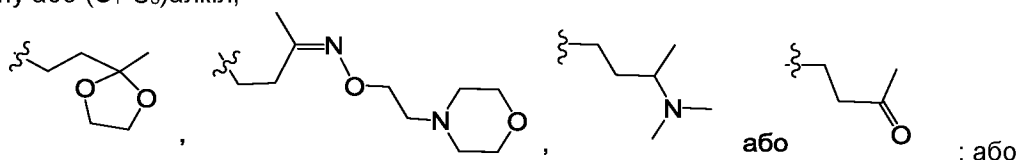
У деяких варіантах реалізації Формули II, A^1 являє собою



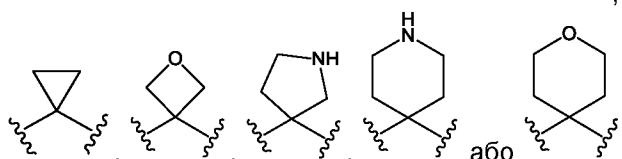
A² являє собою -CH(R⁸)-арилен, -CH(R⁸)-гетероарилен, -CH(R⁸)-гетероциклоалкілен, -CH(R⁸)-циклоалкілен арилєн або циклоалкілен, де лівий зв'язок лінкеру A² зв'язаний з X¹;



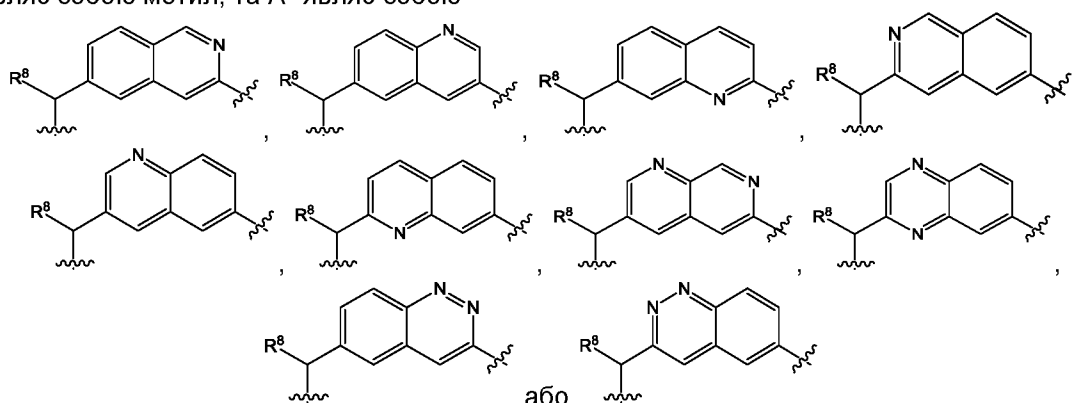
X^1 являє собою зв'язок, $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$,   або   ;
 R^{4a} являє собою H, (C₁-C₄)алкокси групу, галоген(C₁-C₄)алкокси групу або (C₁-C₈)алкіл;
 R^5 являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;
 R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, -OH, (C₁-C₄)алкокси групу, галоген(C₁-C₄)алкокси групу або (C₁-C₈)алкіл,



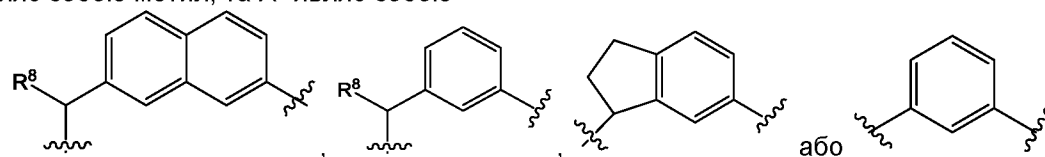
R^{6a} та R^{6b} разом утворюють  або ;
R^{7a} та R^{7b} незалежно являють собою H, -OH, (C₁-C₄)алкокси групу, галоген(C₁-C₄)алкокси групу або (C₁-C₈)алкіл; та
R⁸ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл.



У деяких варіантах реалізації Формули II, R^{4a} являє собою метил; R⁵ являє собою ізопропіл; R⁸ являє собою метил; та A² являє собою

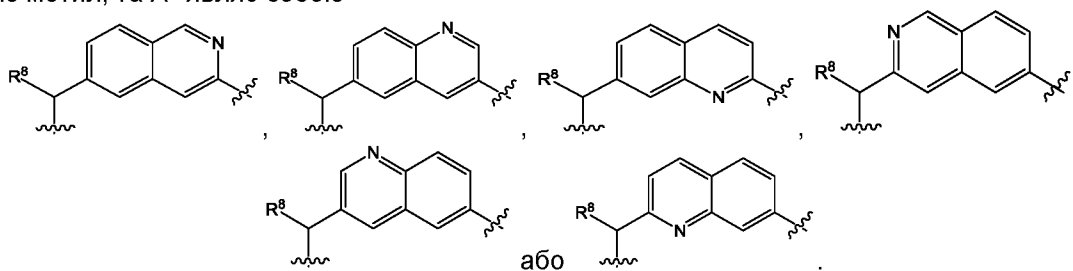


У деяких варіантах реалізації Формули II, R^{4a} являє собою метил; R⁵ являє собою ізопропіл; R⁸ являє собою метил; та A² являє собою

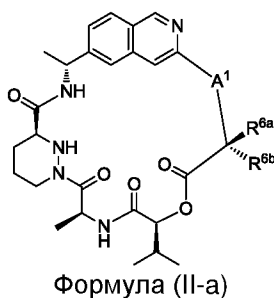


У одному варіанті реалізації R^{4a} являє собою метил; R^5 являє собою ізопропіл; R^8 являє

собою метил; та A^2 являє собою



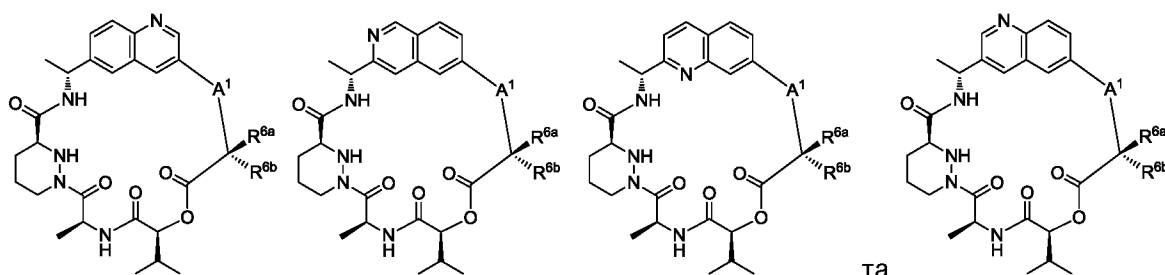
Необмежуючі приклади таких сполук включають наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:



Сполука №	A^1	R^{6a}	R^{6b}
a-1 (ПРИКЛАД 3)	-CH=CH-	H	H
a-2 (ПРИКЛАД 5)	-CH=CH-	Метил	H
a-3 (ПРИКЛАД 5)	-CH=CH-	H	Метил
a-4	-CH=CH-	Метил	Метил
a-5 (ПРИКЛАД 4)	-CH=CHCH ₂ -	Пропіл	H
a-6 (ПРИКЛАД 12)	-CH=CHCH ₂ -	Метил	Метил
a-7 (ПРИКЛАД 13)	-CH=CHCH ₂ -		H
a-8 (ПРИКЛАД 15)	-CH=CHCH ₂ -		H
a-9 (ПРИКЛАД 16)	-CH=CHCH ₂ -		H
a-10 (ПРИКЛАД 14)	-CH=CHCH ₂ -		H
a-11		Метил	H
a-12 (ПРИКЛАД 11)	-CH=CHCH(CH ₃)-	-CH ₃	H
a-13 (ПРИКЛАД 11)	-CH=CHCH(CH ₃)-	H	-CH ₃
a-14 (ПРИКЛАД 9)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Пропіл	H

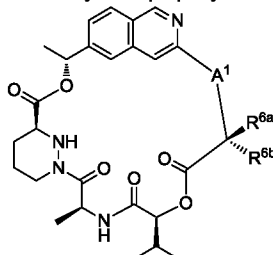
де лівий зв'язок лінкеру A^1 зв'язаний з A^2 .

Лінкер A^2 у приведених вище сполуках може бути замінений різними позиційними ізомерами. Необмежуючі приклади таких сполук включають сполуки, що мають наступні формули:



причому сполуки приведених вище формул мають ті ж комбінації або схеми розташування замісників, що приведені у таблиці для Сполук з а-1 до а-14.

Також включені сполуки, що мають наступні формули:



Формула (II-a2)

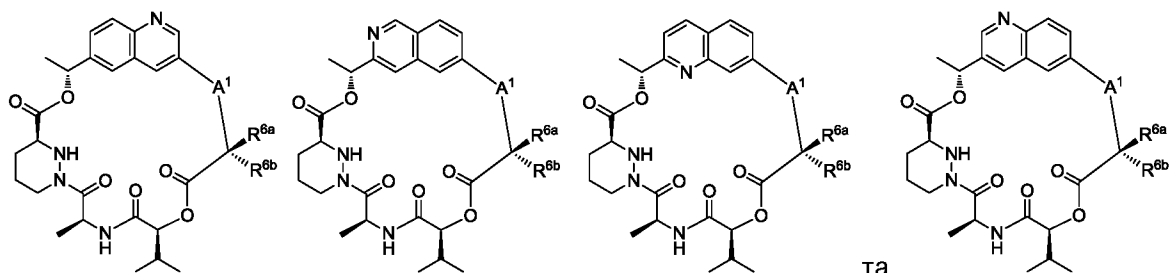
5

Сполука №	A ¹	R ^{6a}	R ^{6b}
a2-1	-CH=CH-	H	H
a2-2	-CH=CH-	Метил	H
a2-3	-CH=CH-	H	Метил
a2-4	-CH=CH-	Метил	Метил
a2-5	-CH=CHCH ₂ -	Пропіл	H
a2-6	-CH=CHCH ₂ -	Метил	Метил
a2-7	-CH=CHCH ₂ -		H
a2-8	-CH=CHCH ₂ -		H
a2-9	-CH=CHCH ₂ -		H
a2-10	-CH=CHCH ₂ -		H
a2-11 (Приклад 2)		Метил	H
a2-12	-CH=CHCH(CH ₃)-	-CH ₃	H
a2-13	-CH=CHCH(CH ₃)-	H	-CH ₃
a2-14	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Пропіл	H

де лівий зв'язок лінкеру A¹ зв'язаний з A².

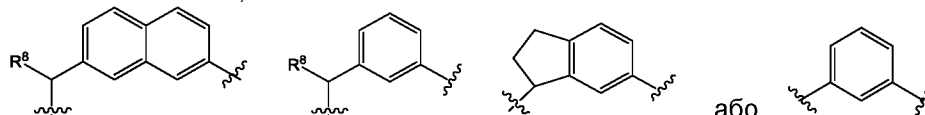
10

Лінкер A² у приведених вище сполуках може бути замінений різними позиційними ізомерами. Необмежуючі приклади таких сполук включають сполуки, що мають наступні формули:

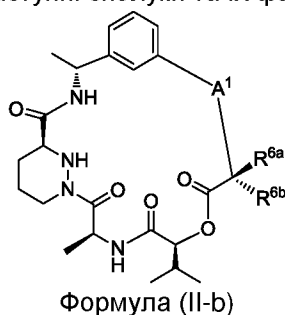


причому сполуки приведених вище формул мають ті ж комбінації або схеми розташування замісників, що приведені у таблиці для Сполук з а2-1 до а2-14.

У іншому аспекті цього варіанту реалізації R^{4a} являє собою метил; R^5 являє собою ізопропіл; R^8 являє собою метил; та A^2 являє собою



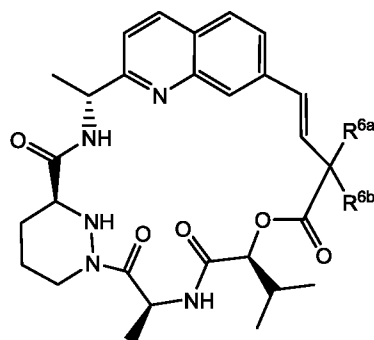
Необмежуючі приклади таких сполук включають наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:



Формула (II-b)

Сполука №	A^1	R^{6a}	R^{6b}
b-1 (ПРИКЛАД 6)		Н	Н
b-2		Метил	Н
b-3		Н	Н
b-4 (ПРИКЛАД 1)		Метил	Н
b-5 (ПРИКЛАД 8)	$-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_3)_3-$	Н	Н
b-6	$-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_3)_3-$	Метил	Н
b-7		Н	Н
b-8 (ПРИКЛАД 7)		Метил	Н
b-9		Н	Н
b-10 (ПРИКЛАД 10)		Метил	Н

У іншому варіанті реалізації запропонована сполука Формули II-с:

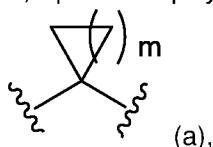


Формула II-с

або фармацевтично прийнятна сіль, ізоотоп, стереоізомер, суміш стереоізомерів, таутомер, ефір або проліки зазначеної сполуки, де:

- 5 R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, гідроксил, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_1-C_8) алкокси групу, $-CH_2CH_2CR^9(=N(C_1-C_4)алкокси)арил$, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$ та $-N(R^9)_2$, де кожен з R^{6a} та R^{6b} необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, гідроксилу, ціано
- 10 групи, (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси групи, галоген (C_1-C_4) алкокси групи, арилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, моно (C_1-C_8) алкіламіно групи, ди (C_1-C_8) алкіламіно групи, $-NHS(O)R^9$, $-NHC(O)R^9$ та (C_1-C_8) алканойлу, якщо така необов'язкова заміна є хімічно припустимою; або R^{6a} та R^{6b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (а); або

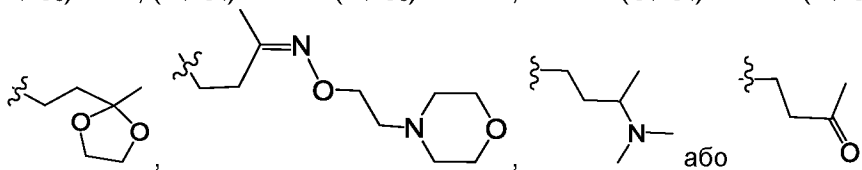
R^{6a} та R^{6b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (а):



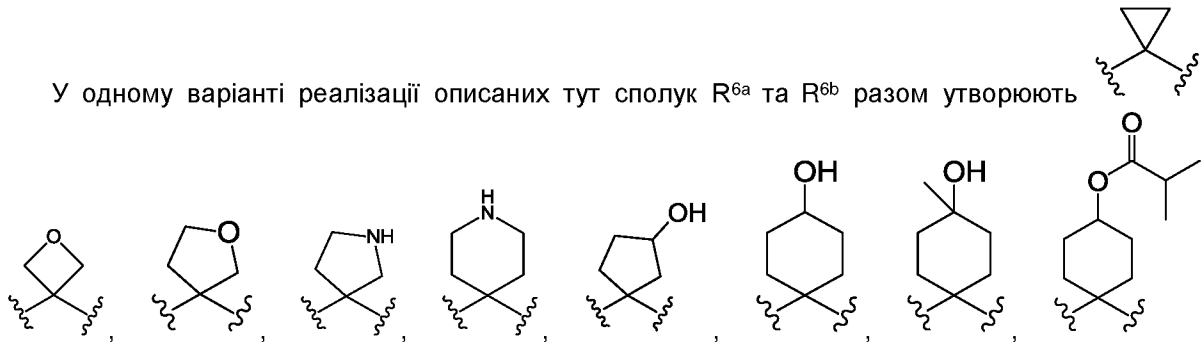
15 причому один або більша кількість атомів вуглецю у кільці Формули (а) необов'язково замінені на атом азоту, кисню або сірки, та при цьому атом у кільці Формули (а) необов'язково містить один або більше замісників, вибраних з групи, що складається з оксо групи, $=N(C_1-C_4)$ алкокси групи, галогену, гідроксилу, $-NH_2$, (C_1-C_4) алкілу, галоген (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси групи, $-OC(O)R^9$, $-C(O)_2R^9$ та $-S(O)_2R^9$;

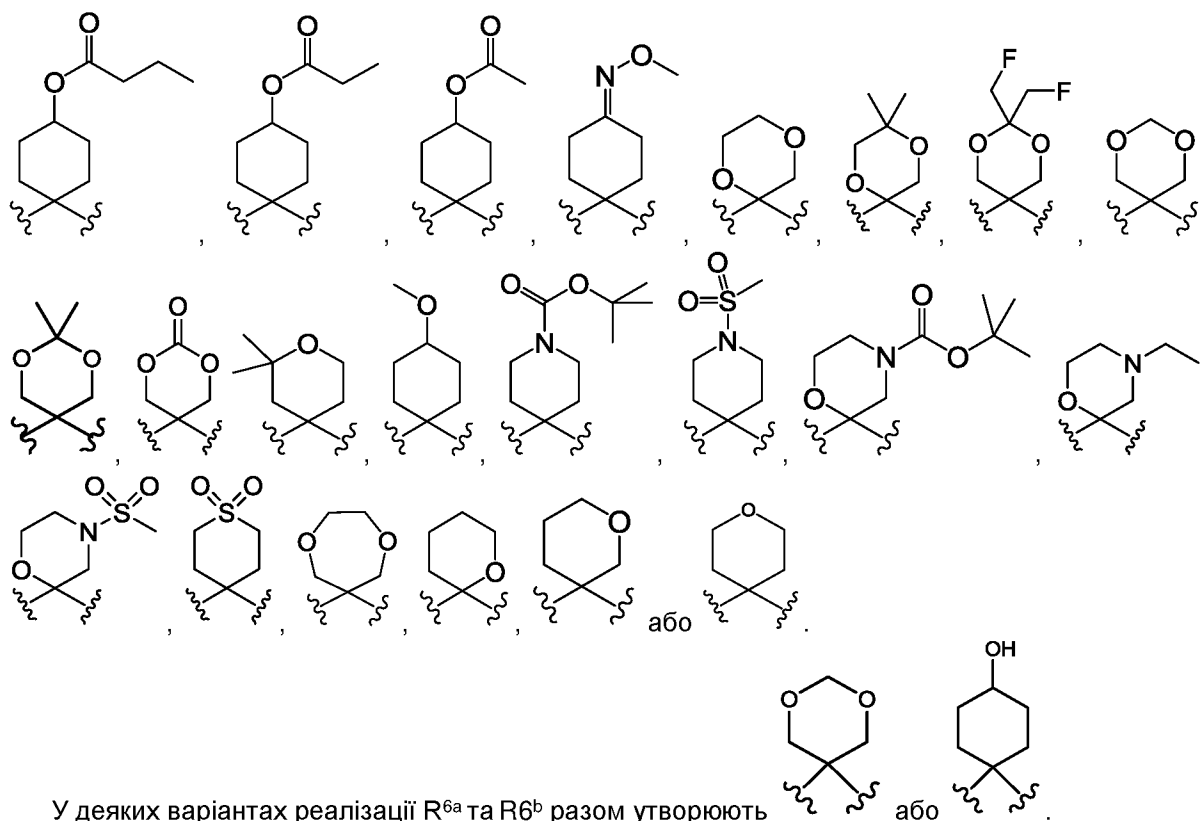
20 кожен R^9 незалежно являє собою H, (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл або (C_2-C_4) алкініл.

У одному варіанті реалізації описаних тут сполук R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, -OH, (C_1-C_4) алкокси групу, галоген (C_1-C_4) алкокси групу, (C_1-C_8) алкілен, галоген (C_1-C_8) алкілен, гідрокси (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_8) алкілен, галоген (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_8) алкілен,

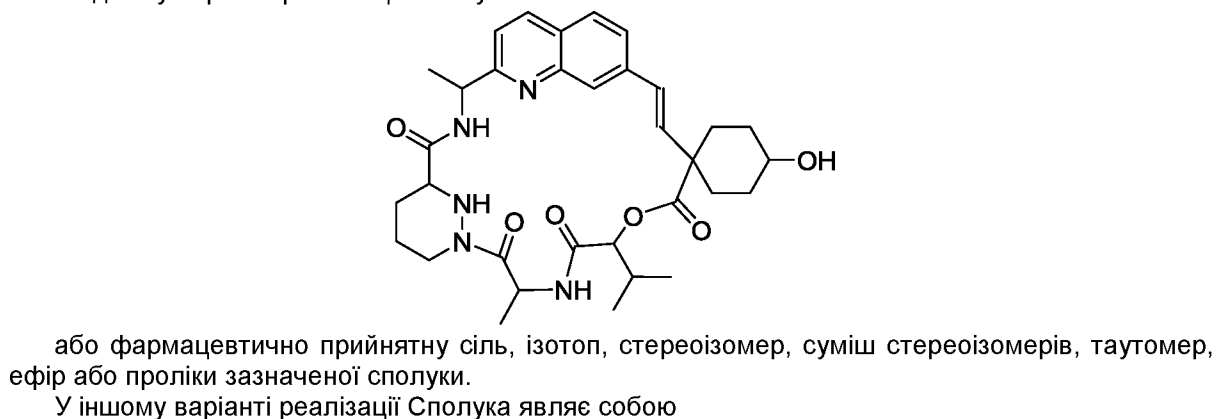


У одному варіанті реалізації описаних тут сполук R^{6a} та R^{6b} разом утворюють

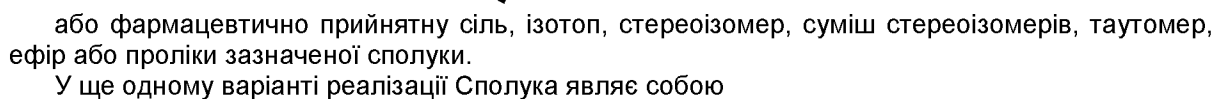


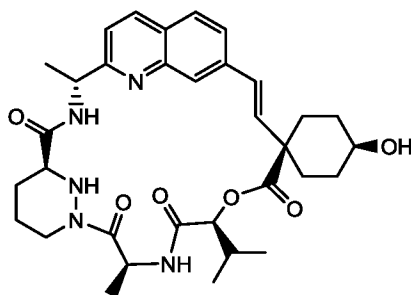


5



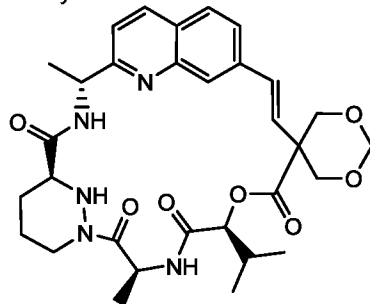
10





або фармацевтично прийнятну сіль, ізотоп, стереоізомер, суміш стереоізомерів, таутомер, ефір або проліки зазначеної сполуки.

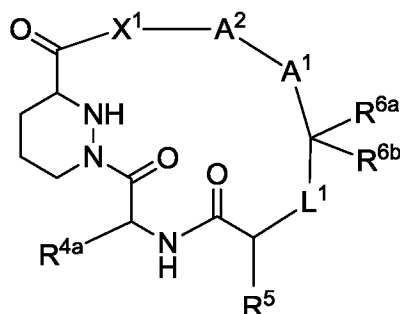
У одному варіанті реалізації Сполука являє собою



5

або фармацевтично прийнятну сіль, ізотоп, стереоізомер, суміш стереоізомерів, таутомер, ефір або проліки зазначеної сполуки.

У деяких варіантах реалізації запропонована сполука Формули III:



10

Формула III

або фармацевтично прийнятна сіль, ізотоп, стереоізомер, суміш стереоізомерів, таутомер, ефір або проліки зазначеної сполуки, де

L¹ являє собою -O-CH₂-, -N(CH₃)-C(O)-, -NH-CH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -NH-CH(CF₃)- або -NH-S(O)₂-;

A¹ являє собою $\begin{array}{c} \text{R}^{7a} \\ | \\ \text{---CH=CH---(CH}_2\text{)}_2\text{---C---} \\ | \\ \text{R}^{7b} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^{7a} \\ | \\ \text{---CH=CH---C---} \\ | \\ \text{R}^{7b} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^{7a} \\ | \\ \text{---(CH}_2\text{)}_4\text{---C---} \\ | \\ \text{R}^{7b} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^{7a} \\ | \\ \text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---C---} \\ | \\ \text{R}^{7b} \end{array}$,

або $\begin{array}{c} \text{R}^{7a} \\ | \\ \text{---CH=CH---} \\ | \\ \text{R}^{7b} \end{array}$ або $\begin{array}{c} \text{R}^{7a} \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{R}^{7b} \end{array}$;

15

A² являє собою -CH(R⁸)-арилен, -CH(R⁸)-гетероарилен, -CH(R⁸)-гетероциклоалкілен, -CH(R⁸)-циклоалкілен, арилен або циклоалкілен;

X¹ являє собою -O-, -N(CH₃)- або -NH-;

R^{4a} являє собою H, (C₁-C₄)алкокси групу, галоген(C₁-C₄)алкокси групу або (C₁-C₈)алкіл;

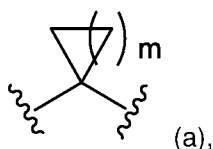
20

R⁵ являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, гідроксил, -CH₂CH₂CR⁹(=N(C₁-C₄)алкокси) групу, (C₁-C₈)алкіл або (C₁-C₈)алкокси групу, що необов'язково містить один або більше замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, гідроксилу, (C₁-C₄)алкокси групи, галоген(C₁-C₄)алкокси групи, гетероциклоалкілу, (C₁-C₄)алканолу або ді(C₁-C₄)алкіламіно групи; або

25

R^{6a} та R^{6b} разом утворюють спіроцикл, що має Формулу (a):



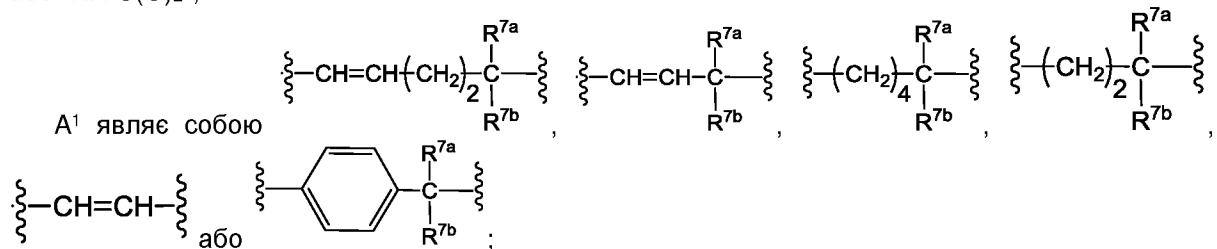
причому один або більша кількість атомів вуглецю у кільці Формули (а) необов'язково замінені на атом азоту, кисню або сірки, та при цьому атом у кільці Формули (а) необов'язково містить один або більше замісників, вибраних з групи, що складається з оксо групи, галогену,

5 гідроксилу, $-\text{NH}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілу, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групи, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^9$, та $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$;

R^{7a} та R^{7b} незалежно являють собою H , $-\text{OH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групу, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групу або $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл; та

R^8 являє собою H або $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл.

У деяких варіантах реалізації Формули III L^1 являє собою $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ або $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$;



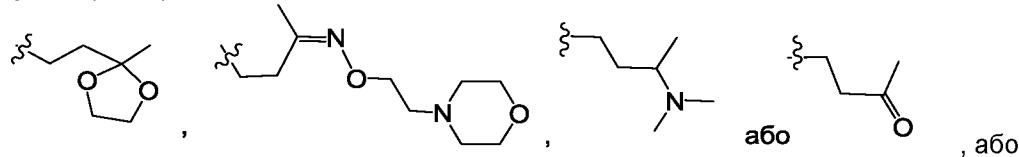
A^2 являє собою $-\text{CH}(\text{R}^8)$ -арилен, $-\text{CH}(\text{R}^8)$ -гетероарилен, $-\text{CH}(\text{R}^8)$ -гетероциклоалкілен, $-\text{CH}(\text{R}^8)$ -циклоалкілен, ариллен або циклоалкілен;

15 X^1 являє собою $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ або $-\text{NH}-$;

R^{4a} являє собою H , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групу, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групу або $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл;

R^5 являє собою H або $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл;

R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H , $-\text{OH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групу, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групу або $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкілен,

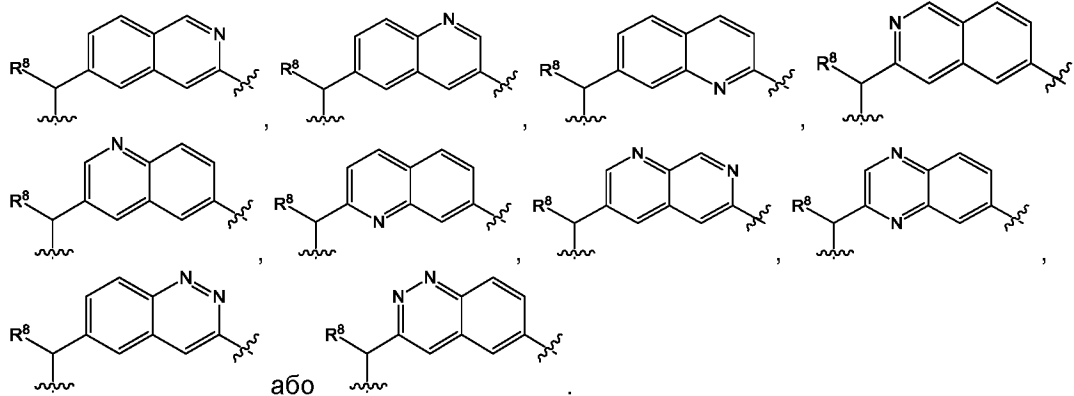


R^{6a} та R^{6b} разом утворюють

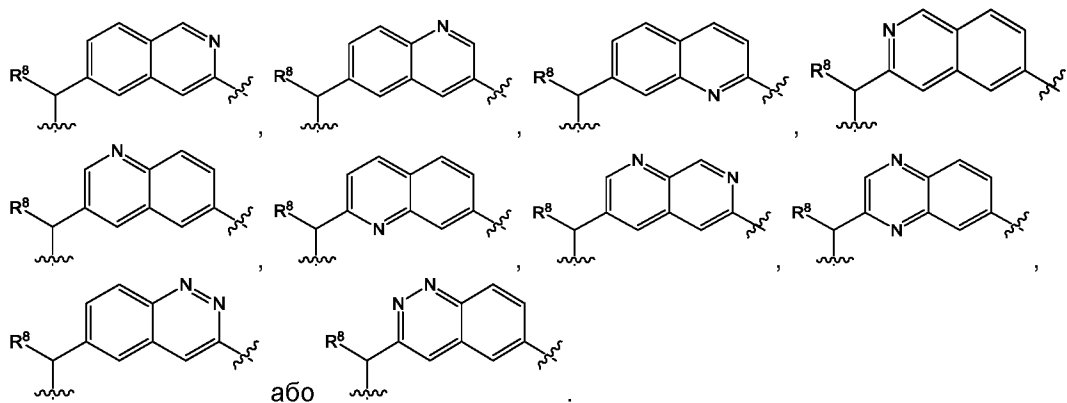
R^{7a} та R^{7b} незалежно являють собою H , $-\text{OH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групу, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групу або $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл; та

R^8 являє собою H або $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл.

У одному варіанті реалізації L^1 являє собою $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; R^{4a} являє собою метил; R^5 являє собою ізопропіл; R^8 являє собою метил; та A^2 являє собою

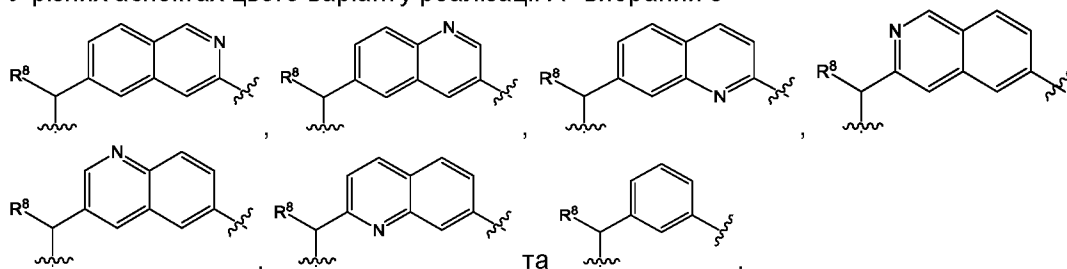


У одному варіанті реалізації L^1 являє собою $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$; R^{4a} являє собою метил; R^5 являє собою ізопропіл; R^8 являє собою метил; та A^2 являє собою

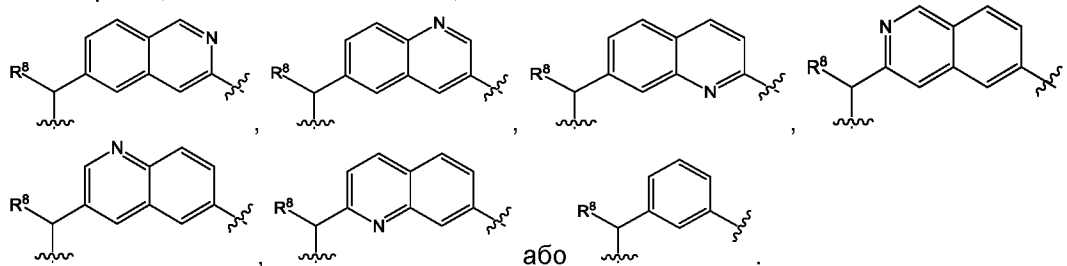


У різних аспектах цього варіанту реалізації A² вибраний з

5

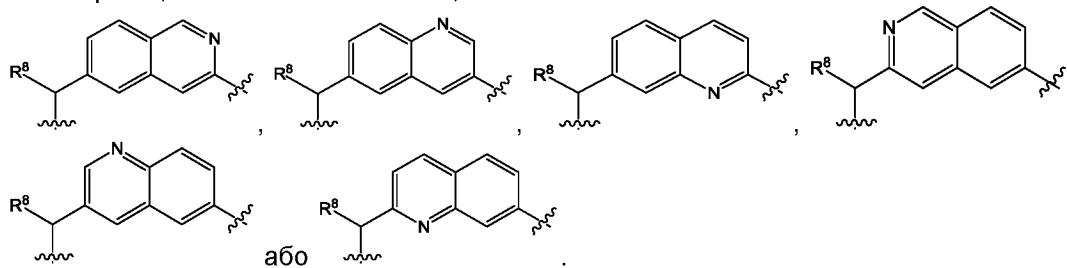


У одному варіанті реалізації L¹ являє собою -N(CH₃)-C(O)-; R^{4a} являє собою метил; R⁵ являє собою ізопропіл; R⁸ являє собою метил; та A² являє собою



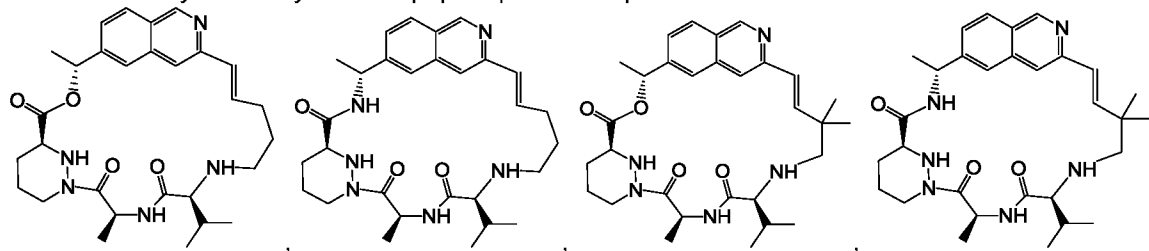
10

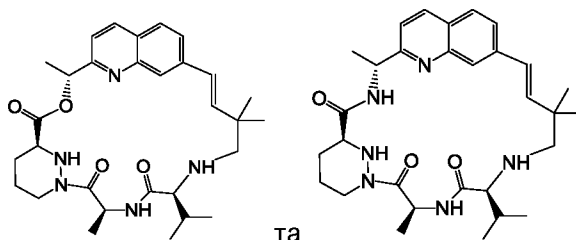
У одному варіанті реалізації L¹ являє собою -O-CH₂-; R^{4a} являє собою метил; R⁵ являє собою ізопропіл; R⁸ являє собою метил; та A² являє собою



15

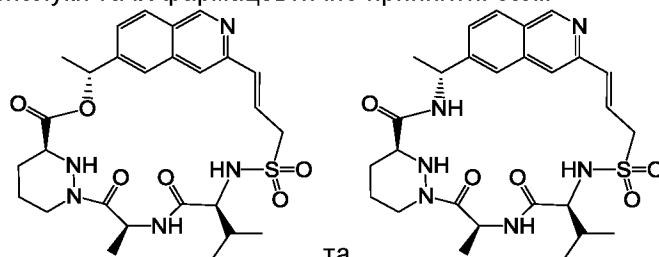
У одному аспекті цього варіанту реалізації L¹ являє собою -NH-CH₂-; R^{4a} являє собою метил; R⁵ являє собою ізопропіл; та R⁸ являє собою метил. Необмежуючі приклади таких сполук включають наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:





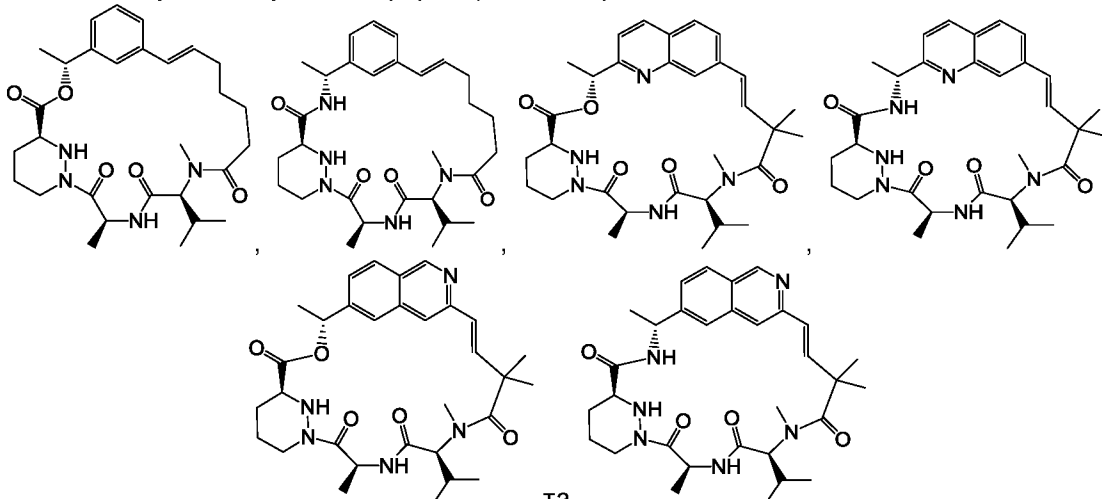
та

У одному аспекті цього варіанту реалізації L^1 являє собою $-NH-S(O)_2-$; R^{4a} являє собою метил; R^5 являє собою ізопропіл; та R^8 являє собою метил. Необмежуючі приклади таких сполук включають наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:



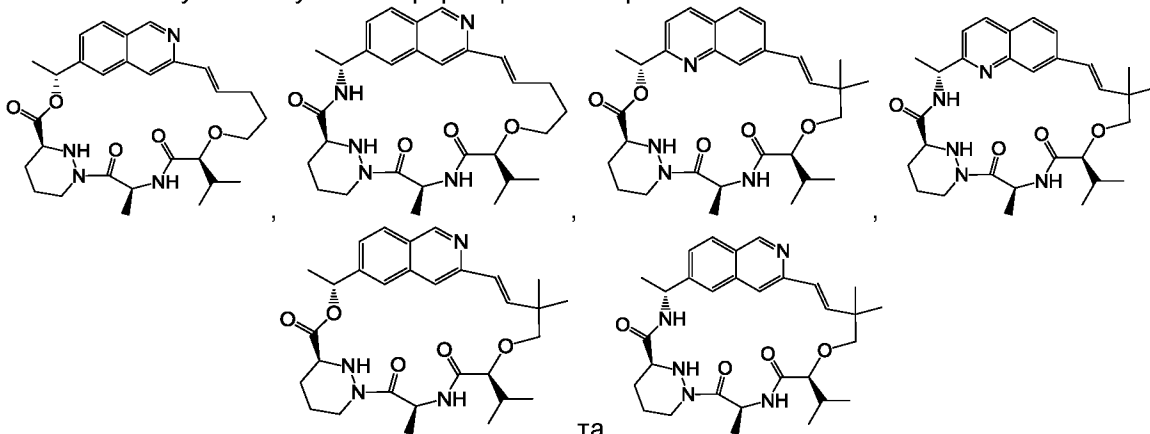
та

У одному аспекті цього варіанту реалізації L^1 являє собою $-N(CH_3)-C(O)-$; R^{4a} являє собою метил; R^5 являє собою ізопропіл; та R^8 являє собою метил. Необмежуючі приклади таких сполук включають наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:



та

У одному аспекті цього варіанту реалізації L^1 являє собою $-O-CH_2-$; R^{4a} являє собою метил; R^5 являє собою ізопропіл; та R^8 являє собою метил. Необмежуючі приклади таких сполук включають наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:



та

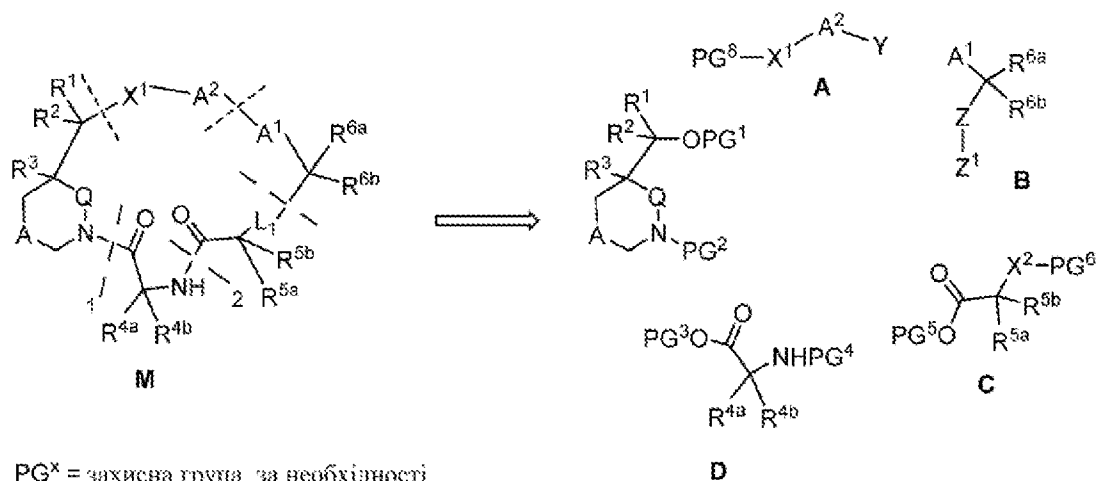
Спеціалісту у даній галузі зрозуміло, що замісники та інші фрагменти сполук загальних формул слід вибирати таким чином, щоб отримані сполуки були достатньо стабільними для одержання фармацевтично корисних сполук, які можна використовувати для одержання фармацевтичних композицій з прийнятною стабільністю. Сполуки, що мають таку стабільність,

вважаються такими, що входять у обсяг даного винаходу. Для спеціаліста у відповідній галузі зрозуміло, що будь-яка комбінація описаних вище визначень та замісників не повинна давати неефективних (нереалізуємих) молекул або сполук.

Одержання макроциклічних сполук

Сполука відповідно до даного винаходу, така як сполука Формули I, II, II-a, II-b, II-c або III, може бути отримана у відповідності з описаними нижче схемами, але слід розуміти, що можуть також використовуватися модифікації приведених способів або інші способи. Як показано на Схемі 1, макроциклічні сполуки М спеціалісти синтезують з п'яти ключових компонентів А-Е, послідовно об'єднуючи їх один з іншим та використовуючи відповідним чином захисні групи (PG¹-PG⁸). Лінії, що перетинаються пунктиром, позначені номерами 1-5, що називаються тут Зв'язком 1, Зв'язком 2 і т.д., відповідно, являють собою 5 зв'язків для об'єднання Компонентів А-Е. Порядок, у якому утворюються конкретні зв'язки, може бути різним, та залежить від вибору захисних груп та необхідних хімічних умов. Звичайно як кінцевий етап макроциклізації використовуються зв'язки 3, 4 або 5.

Схема 1



PG^x = захисна група, за необхідності

X¹ та X² являють собою O, NH, або N-алкіл, і т.д.

Z та Z¹ взяті разом = CO₂H, COCl, SO₃H, SO₂Cl, CH₂-OH, CH₂-галоген, C(O)-алкіл, або C(O)-H, і т.д.

Y = алкен, галогенід, O-алкеніл, або OH.

Q = NH або N-PG^x, за необхідності

Для ілюстрації, Зв'язки з 1 по 5 можуть бути отримані як описано нижче:

Зв'язки 1 та 2 являють собою амідні зв'язки. Ці зв'язки утворюють між відповідними кислотою та аміном з використанням стандартних агентів для реакції сполучення пептидів (EDC/HOBt, DCC, PyBOP, PyBROP, HATU, HBTU, COMU та т.д.), відомих спеціалісту у даній галузі. Кислоту та амін, що є партнерами по сполученню, об'єднують з агентом сполучення у органічному розчиннику, наприклад, ДХФ, дихлорметані, ацетонітрилі і т.д., у присутності основи, наприклад, DIPEA, триетиламіну і т.д., при кімнатній температурі або трохи підвищеній температурі. У випадку, коли будь-який з цих етапів вибраний як останній етап макроциклізації, кращими будуть умови макролактамізації. Підходящі умови макролактамізації включають умови, описані у наступних джерелах, але не обмежуються ними: Davies, J. S. J. Peptide Sci. 2003, 9, 471-501.

Зв'язок 4 звичайно являє собою зв'язок вуглець-вуглець або зв'язок гетероатом-вуглець, де гетероатом являє собою O, S або N. Якщо Зв'язок 4 являє собою зв'язок вуглець-вуглець, тоді кращими є стандартні процедури утворення зв'язку вуглець-вуглець, що звичайно включає опосередковані металами реакції крос-сполучення. У кращому випадку зв'язок вуглець-вуглець утворюють з використанням сполучення за Хеком між sp²-галогенідною групою та кінцевим алкеном, сполучення Судзукі між sp²-галогенідною групою та вініл- або арил-боронатом або метатезису із замиканням кільця (RCM) між двома алкенами. Також можуть бути проведені реакції Штілле між вінілстананом та арил- або вінілгалогенідом, як описано у Journal of American Chemical Society 2000, 122, 3830 Nicolaou et al. У кожному з приведених вище прикладів арильна група або вінілгалогенідна група може також являти собою арил або вінілтрифлат.

Наприклад, якщо Y у А являє собою алкен, переважно, -CH=CH₂, та А₁ у В містить кінцевий

алкен або Me-CH=CH- , здійснюють реакцію крос-мататезису. Змішують два компоненти у розчиннику, наприклад ацетонітрилі, толуолі та додають каталізатор метатезису, наприклад, Граббса I, Граббса II або Ховейди-Граббса I, Ховейди-Граббса II, з наступним нагріванням. Якщо ця суміш являє собою кінцеву процедуру для замикання макроциклічного кільця, кращими будуть умови RCM (наприклад, умови з більш сильним розведенням для виключення димеризації). Відповідні приклади умов RCM можна знайти у Journal of American Chemical Society 2003, 125, 3849 Sedrani et al. та Journal of American Chemical Society 2000, 122, 3830 Nicolaou et al. Типова процедура RCM включає нагрівання (звичайне або мікрохвильове) ациклічного попередника у розчиннику, такому як толуол або 1,2-дихлоретан, у присутності каталізатору RCM, наприклад, Граббса I, Граббса II або Ховейди-Граббса I, Ховейди-Граббса II.

У альтернативному варіанті, якщо зв'язок 4 утворюють за рахунок реакції сполучення Хека, вініл- або арилгалогенід або трифлат А та алкеновий компонент В змішують у полярному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або толуолі, у присутності каталізатору на основі паладію (II), наприклад, паладій(ОАс)₂, ліганду фосфіну, наприклад, P(o-толуолу)₃, P(t-бутилу)₃ та т.д., та основи, наприклад, триетиламіну. Реакційну суміш нагрівають або звичайним чином, або у мікрохвильовому реакторі.

У альтернативному варіанті, якщо зв'язок 4 утворюють за рахунок реакції сполучення Сузукі, вініл- або арилгалогенід або трифлат А та вініл- або арилборонат В змішують у підходящому розчиннику, наприклад, цикlopентилметиловому ефірі, толуолі, ДМФА, ДМЕ та т.д., у присутності каталізатора на основі паладію (наприклад, паладій (II)Cl₂(p-NMe₂Ph)₂ та K₃PO₄ або тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), та основи, такої як карбонат калію). Реакційну суміш нагрівають або звичайним чином, або у мікрохвильовому реакторі. У такій реакції сполучення також можна міняти реакційноздатні функціональні групи на двох вихідних матеріалах, таким чином, що А буде являти собою арил- вінілборонат, а В буде містити вініл- або арилгалогенід або трифлат.

У альтернативному варіанті зв'язок 4 може являти собою зв'язок вуглець-кисень, та у цьому випадку можуть використовуватися типові умови алкенілування або нуклеофільного ароматичного заміщення між гідроксильною групою та алкілгалогенідом або арил- (або гетероарил) галогенідом. Реагент, що містить гідроксил, змішують з алкіл- або гетероарилгалогенідом (переважно йодидом або бромідом), у інертному розчиннику, наприклад, СРМЕ, ДМФА, ТГФ та т.д., у присутності основи, наприклад, карбонату цезію, гідроксиду цезію, гідриду натрію, NaHMDs та т.д., та нагрівають.

У альтернативному варіанті зв'язок 4 може являти собою зв'язок вуглець-азот, та у цьому випадку можна застосовувати типові умови алкенілювання, нуклеофільного ароматичного заміщення або реакції Бухвальда між аміногрупою та алкілгалогенідом або гетероарилгалогенідом. Наприклад, амін та алкіл- або гетероарилгалогенід змішують та нагрівають у інертному розчиннику, наприклад, СРМЕ, у присутності основи, наприклад, карбонату цезію, гідриду натрію та т.д. Альтернативна процедура утворення зв'язку вуглець-азот полягає у здійсненні відновного амінування між аміном та карбоніл-вмісною сполукою. Звичайно амін та альдегід або кетон змішують у інертному розчиннику, наприклад, ТГФ, діоксани, та обробляють через деякий час ацетоксиборогідридом натрію або іншим відновлюючим агентом.

Зв'язок 5 звичайно являє собою амідний (X₁ являє собою NH або заміщений N) або складноефірний зв'язок (X₁ являє собою O). При утворенні амідного зв'язку можна застосовувати стандартні процедури сполучення, описані для зв'язків 1-3. Часто цей етап є кінцевим етапом замикання макроциклу. Відповідно, процедури типу макролактамізації більш ефективні для замикання. Підходящі умови макролактамізації включають описані у наступних джерелах, але не обмежуються ними: Davies, J. S. J. Peptide Sci. 2003, 9, 471-501.

При утворенні складноефірного зв'язку можна використовувати реагенти сполучення (наприклад, EDC, DCC, PyBOP, HATU, COMU), або, якщо цей етап є заключним в утворенні макроциклу, кращими будуть процедури макролактонізації (наприклад, Шиіна (Shiina), Ямагучі (Yamaguchi)). Приклад методу макролактамізації можна знайти у Journal of American Chemical Society 2002, 124, 4257 Paquette et al. або Chemical Reviews 2006, 106(3), 911-939. Звичайно кислоту та спирт змішують у полярному розчиннику, наприклад, ДМФА, ацетонітрилі та т.д. у присутності агенту сполучення та основи, наприклад, DIPEA, DMAP.

Зв'язок 5 може також являти собою ефірний зв'язок, де R¹ та R² обидва є водневими або алкільними групами. У цьому прикладі описані вище для зв'язку 4 процедури формування зв'язку вуглець-кисень використовуються для зв'язування 2 компонентів. Зв'язок 5 може також являти собою амінний зв'язок, де R¹ та R² обидва є водневими або алкільними групами, процедури для зв'язування амін-вмісного компоненту та карбоніл-вмісного компоненту також

описані вище для Зв'язку 4.

Зв'язок 3 являє собою C-N, C-O, або S(O)₂-N. Підходящі реакції утворення зв'язку для Компоненту С Компоненту В включають наступні методи.

Коли утворюваний зв'язок у Сполучі 3 являє собою L¹, що являє собою -OC(O)- (тобто X¹ являє собою О у С, та Z/Z¹ являє собою -CO₂H або -CO-галоген у В), його утворення здійснюють з використанням стандартних процедур утворення складних ефірів із застосуванням описаних вище реагентів сполучення. Якщо цей етап є завершальним у утворенні макроциклу, кращими будуть процедури макролактонізації, як описано вище.

У альтернативному варіанті, якщо Зв'язок 3 являє собою L¹, що являє собою -N(алкіл)C(O)- (тобто X¹ являє собою N(алкіл) у С, та Z/Z¹ являє собою CO₂H або CO-галоген у В), цей етап здійснюють з використанням стандартних процедур для утворення ефіру із застосуванням описаних вище реагентів сполучення. Якщо цей етап є завершальним в утворенні макроциклу, кращими будуть процедури макролактамізації, описані вище.

У альтернативному варіанті, якщо Зв'язок 3 являє собою L¹, що являє собою -NHS(O)₂- (тобто X¹ являє собою -NH- у С, та Z/Z¹ являє собою -S(O)₂OH або -S(O)₂-галоген у В), цей зв'язок отримують з використанням стандартних процедур утворення аміду із застосуванням описаних вище реагентів сполучення, або якщо цей етап є кінцевим в утворенні макроциклу, кращими будуть процедури макролактамізації, описані вище.

У альтернативному варіанті, якщо Зв'язок 3 являє собою L¹, що являє собою -NH-CH₂- (тобто X¹ являє собою -NH- у С, та Z/Z¹ являє собою кетон або альдегід у В), цей етап здійснюють з використанням стандартних процедур відновного амінування, як описано вище.

У альтернативному варіанті, якщо Сполука 3 являє собою L¹, що являє собою -O-CH₂- (тобто X¹ являє собою О у С, та Z/Z¹ містить відхідну групу, таку як галогенід або трифлат, у В), цей етап здійснюють з використанням стандартних процедур нуклеофільного алкілювання, описаних вище.

У приведених нижче схемах представлені загальні приклади та послідовності одержання макроциклічних сполук М із загальних попередників А-Е.

Схема 2: метод RCM

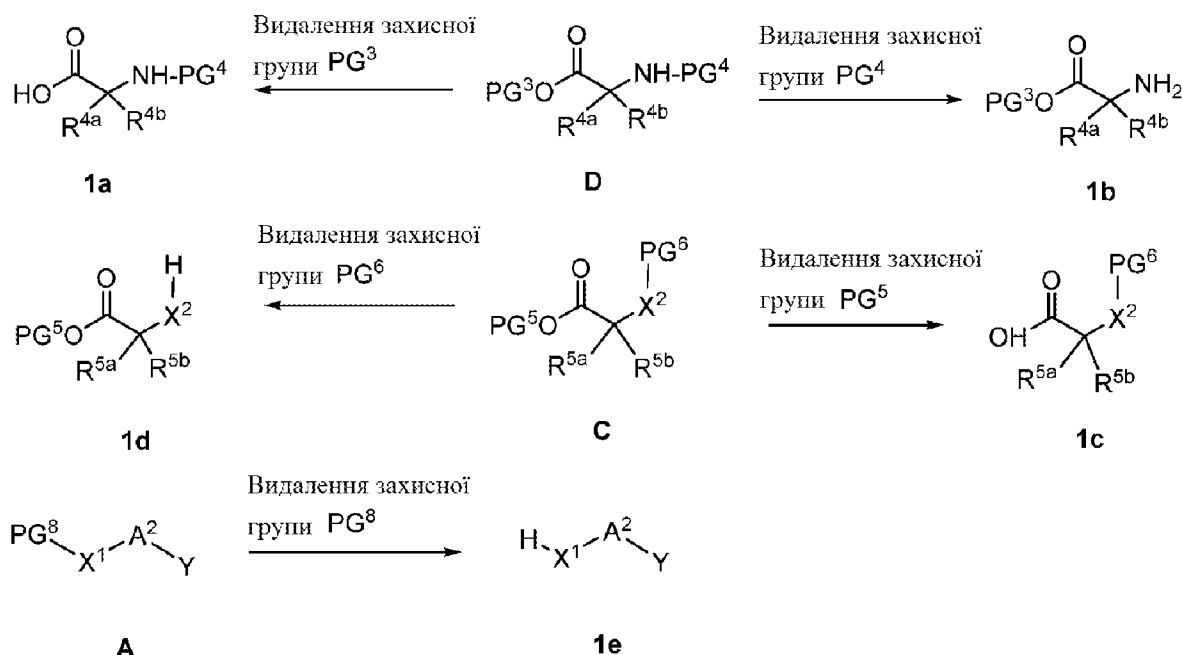
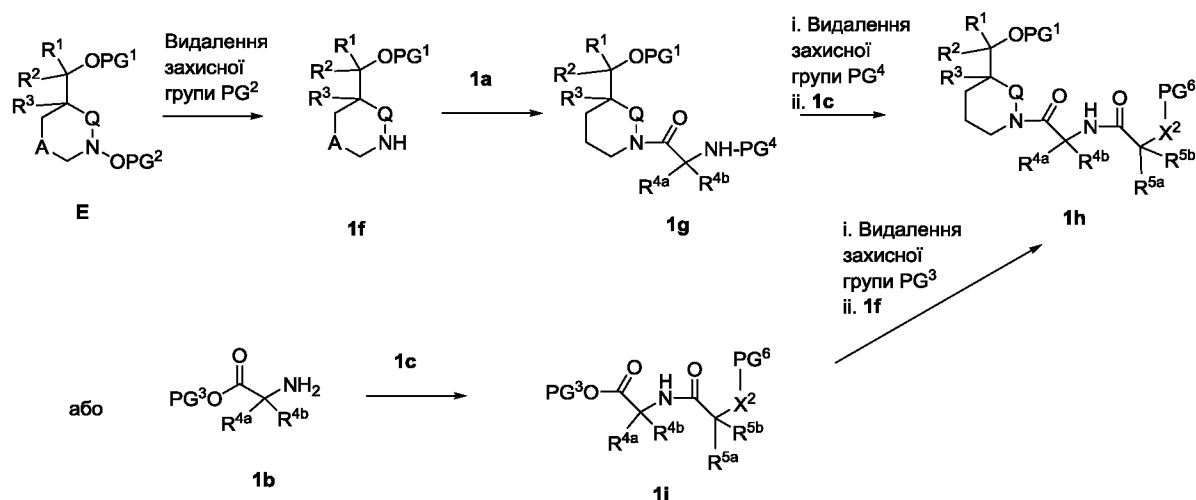


Схема 2 (продовження): метод RCM

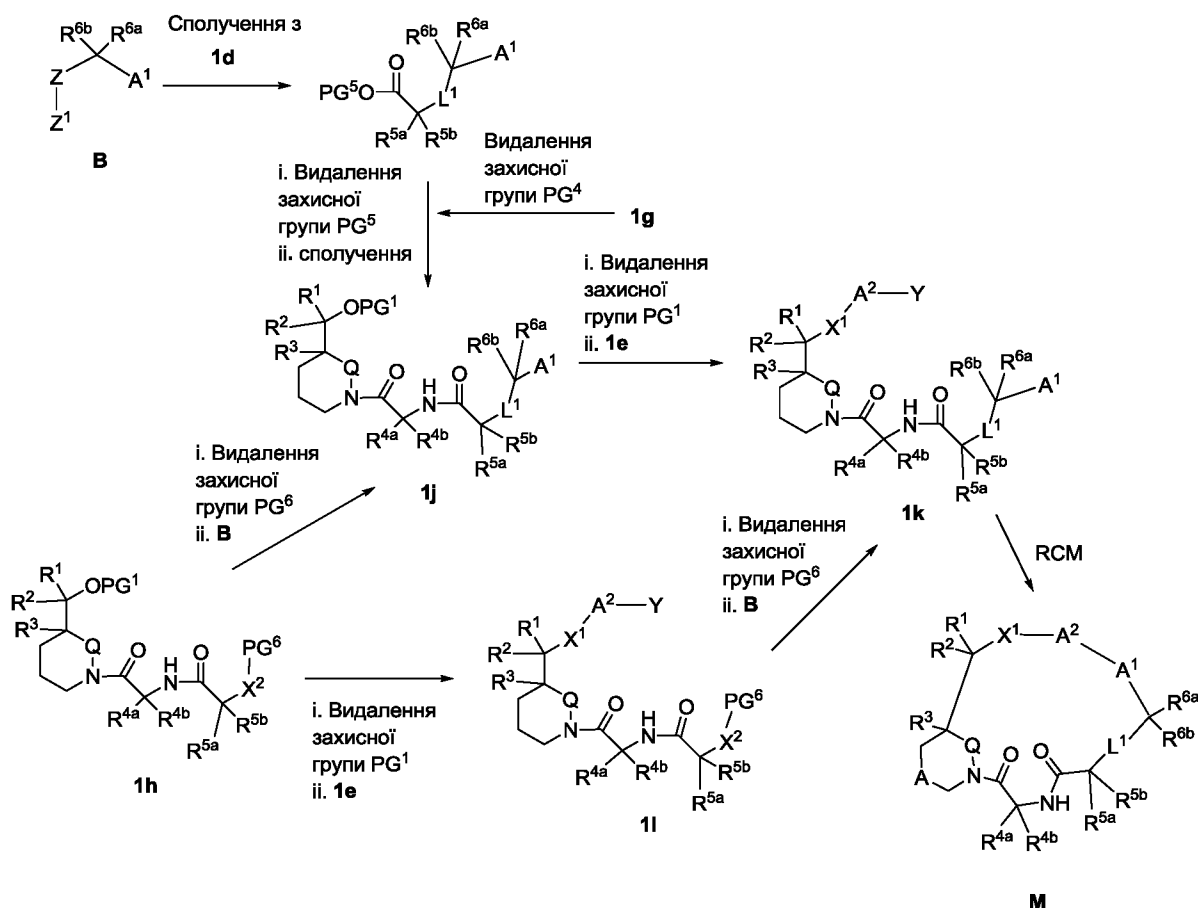


Спочатку видаляють захист зі Сполук A-E (PG^2 - PG^8) з використанням умов, описаних в Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley та Sons, Inc., у результаті чого отримують Сполуки 1a-1f.

У багатьох випадках оптимальні захисні групи та способи їх видалення будуть наступними. Для Сполуки E типовою захисною групою PG^1 для кислоти (коли R^1 та R^2 являють собою $C=O$) є метиловий або трихлоретиловий ефір. Метиловий та трихлоретиловий естери можна видалити за допомогою основи, наприклад, LiOH у полярному розчиннику, наприклад, водному ТГФ і т.д.. Трихлоретиловий естер також можна вилучити шляхом обробки цинком та ацетатом амонію в полярному розчиннику, наприклад, ТГФ. Зазвичай, PG^2 та PG^4 являють собою групи, чутливі до дії кислот, наприклад, BOC, та їх видаляють з використанням HCl у діоксані або TMSOTf у діоксані, дихлорметані. Зазвичай PG^3 та PG^5 являють собою складноєфірні групи, що видаляються гідроксидами лужних металів у водному ТГФ або діоксані. Зазвичай PG^6 являють собою групу, чутливу до дії кислоти, наприклад, BOC для аміну, та її видаляють як описано для PG^2 ; або силіловий ефір для гідроксильної групи, який видаляють обробкою HF. піридином або TBAF в органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані. Зазвичай PG^8 являє собою амінозахисну групу, наприклад, BOC та її видаляють як описано для PG^2 , або силіловий ефір гідроксильної групи, який видаляють як описано для PG^6 , або ацетат-захисну групу, яку видаляють шляхом обробки гідроксидами лужних металів у водному ТГФ або діоксані.

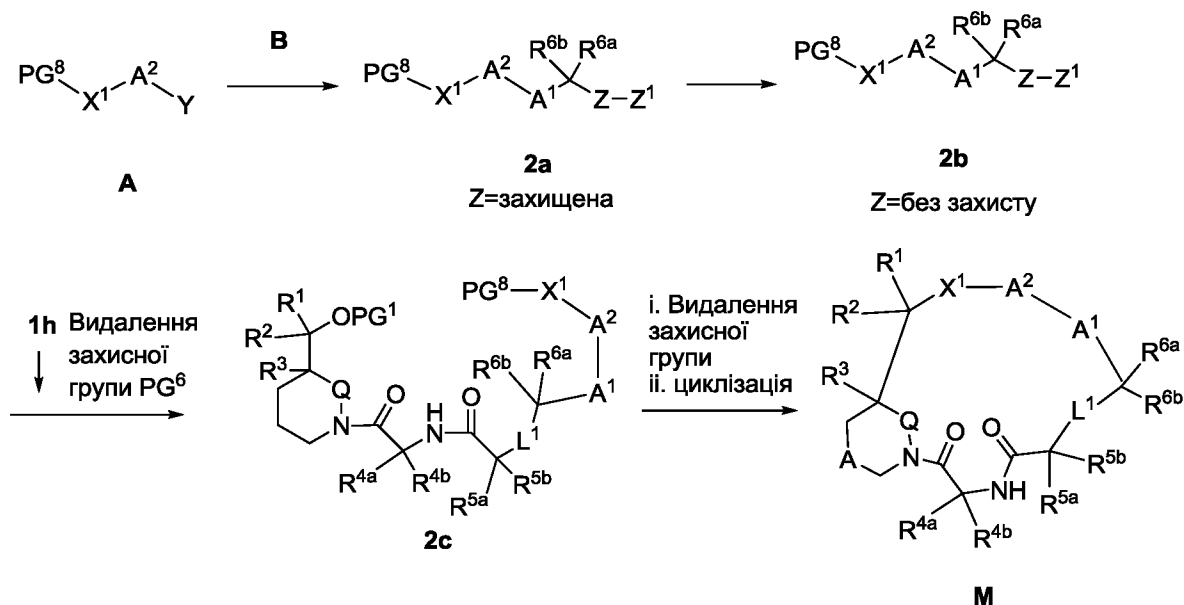
Сполучення Сполуки 1f з кислотою 1a один здійснюють з використанням умов, описаних вище для Зв'язку 1, у результаті чого отримують Сполуку 1g. Потім зі Сполуки 1g видаляють захисну групу PG^4 з використанням умов, описаних в Greene та Wuts та проводять реакцію її сполучення з кислотою 1c з одержанням 1h, використовуючи умови, описані вище для Зв'язку 2. В альтернативній послідовності одержання 1h, спочатку проводять сполучення аміну 1b з кислотою 1c з використанням умов, описаних для Зв'язку 2 вище, у результаті чого утворюється 1i; видаляють захисну групу PG^3 в 1i з використанням умов, описаних в Greene та Wuts, та нарешті здійснюють сполучення з аміном 1f з використанням умов, описаних для Зв'язку 1 вище, у результаті чого утворюється 1h.

Схема 3: метод RCM



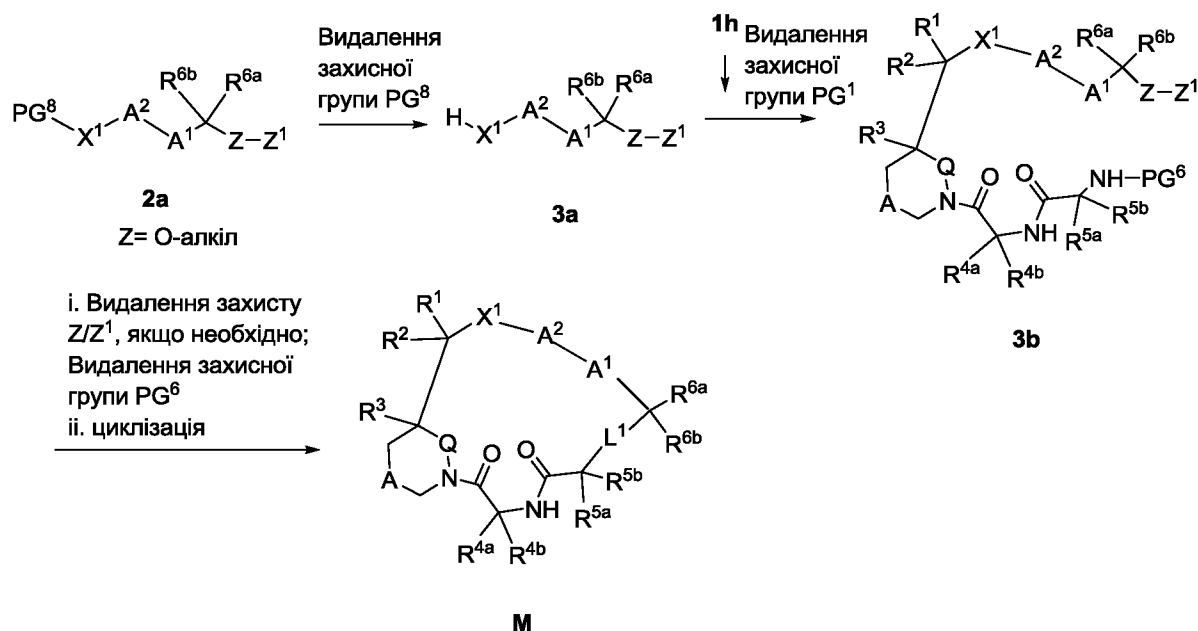
Зі Сполуки 1h видаляють захисну групу PG⁶ з використанням умов, описаних в Greene та Wuts, а потім здійснюють її сполучення з B з використанням умов, описаних вище для Зв'язку 3, у результаті чого утворюється 1j. Також показаний альтернативний шлях одержання 1j. Здійснюють сполучення компонента B з 1d з використанням способу, описаного вище для Зв'язку 3. Потім захисну групу PG⁵ видаляють з використанням умов, описаних в Greene та Wuts та здійснюють сполучення продукту з дипептидом, отриманим з 1g після видалення захисної групи PG⁴, у результаті чого отримують 1j. Потім видаляють захисну групу PG¹ зі Сполуки 1j з використанням умов, описаних в Greene та Wuts, та здійснюють сполучення цієї кислоти з 1e з використанням умов, описаних для Зв'язку 5, у результаті чого утворюється проміжна сполука 1k. В альтернативній послідовності одержання 1k з проміжної сполуки 1h спочатку видаляють захисну групу PG¹, а потім здійснюють сполучення з 1e, як описано для Зв'язку 5; та потім видаляють захисну групу PG⁶ як описано в Greene та Wuts, а потім здійснюють сполучення з B з використанням умов, описаних для Зв'язку 3, у результаті чого утворюється 1k. Потім продукт 1k піддають макроциклізації із замиканням кільця (RCM) як описано вище для Зв'язку 4, у результаті чого утворюється Сполука M.

Схема 4: Макролактамізація/макролактонізація Зв'язок 5



Здійснюють сполучення Сполуки А зі Сполукою В, використовуючи умови, описані вище для Зв'язку 4, у результаті чого отримують 2a. Зазвичай у цій послідовності Сполука В захищена, наприклад, кислота являє собою складний ефір, сульфонова кислота – сульфонатний ефір, а кетон або альдегід – ацеталь, наприклад. Потім видаляють захист зі Сполуки 2a як описано в Greene та Wuts, у результаті чого отримують кислоту 2b. Здійснюють сполучення кислоти 2b з продуктом видалення захисної групи з 1h (отриманим з 1h шляхом видалення захисної групи PG⁶ як описано в Greene та Wuts), у результаті чого отримують попередник 2c. Видалення з 2c обох захисних груп PG⁸ та PG¹ здійснюють з використанням умов, описаних в Greene та Wuts, а потім продукт циклізують з використанням умов, описаних вище для макролактонізації для Зв'язку 5, у результаті чого отримують Сполуку М.

Схема 5: Макролактамізація/макролактонізація Зв'язок 5



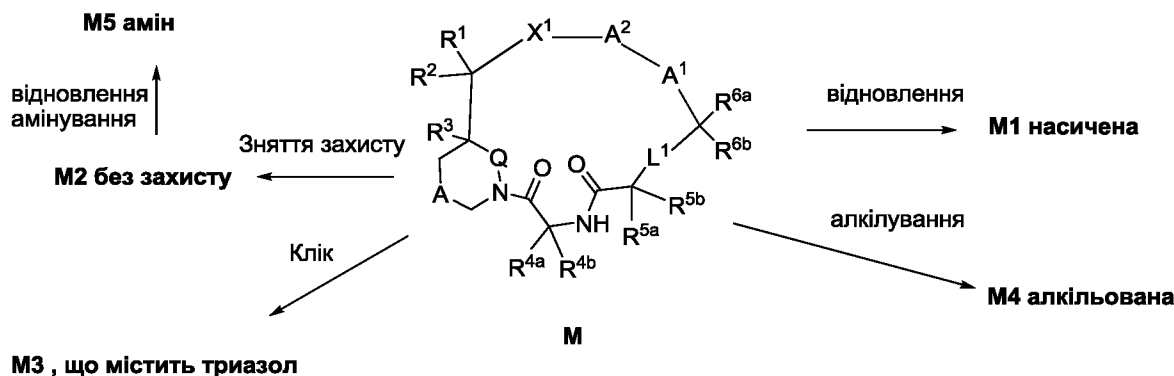
15

Зі Сполуки 2a видаляють захисну групу PG⁸, як описано в Greene та Wuts, у результаті чого отримують 3a, яку потім піддають сполученню, за умов, описаних вище для Зв'язку 5, з продуктом видалення захисної групи PG¹ з 1h, (отриманим з 1h шляхом видалення захисної групи PG¹, як описано в Greene та Wuts), у результаті чого отримують попередник 3b. Видалення з 3b обох захисних груп PG⁶ та Z/Z¹, за необхідності, здійснюють з використанням

20

умов, описаних в Greene та Wuts, а потім Продукт циклізують з використанням умов, описаних вище для макролактамізації або макролактонізації для Зв'язку 3, у результаті чого отримують Сполуку М.

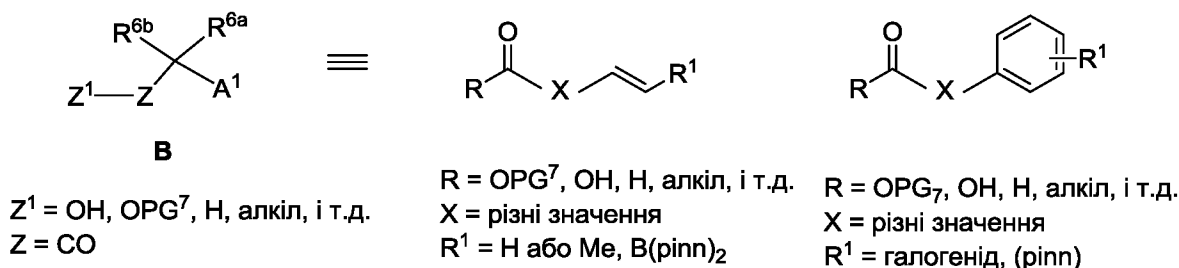
5 Схема 6: Подальше перетворення сполук М в М1-М5



Кінцевий макроцикл М зі Схем 4-6 часто містить на бічних ланцюгах функціональні групи або захисні групи, які далі необхідно видаляти для одержання кінцевої сполуки М. Наприклад, якщо М містить C=C після RCM Сполуку М перемішують у розчиннику, такому як етанол, метанол та т.д., у присутності каталізатора паладію на вугіллі в атмосфері газоподібного водню, отримуючи в результаті відновлену Сполуку М1. Захисні групи на R^{4a}, R^{4b}, R⁵, A¹, A² та/або X¹ видаляють з використанням умов, описаних в Greene та Wuts, у результаті чого отримують Сполуку М2. Іншим видом перетворень є клік-хімія, яка дає триазол М3. Це перетворення здійснюють шляхом обробки алкіну або азиду в М, у розчиннику (наприклад, ДМФА) алкіном або азидом, у залежності від конкретної ситуації, у присутності CuI, у результаті чого утворюється М3.

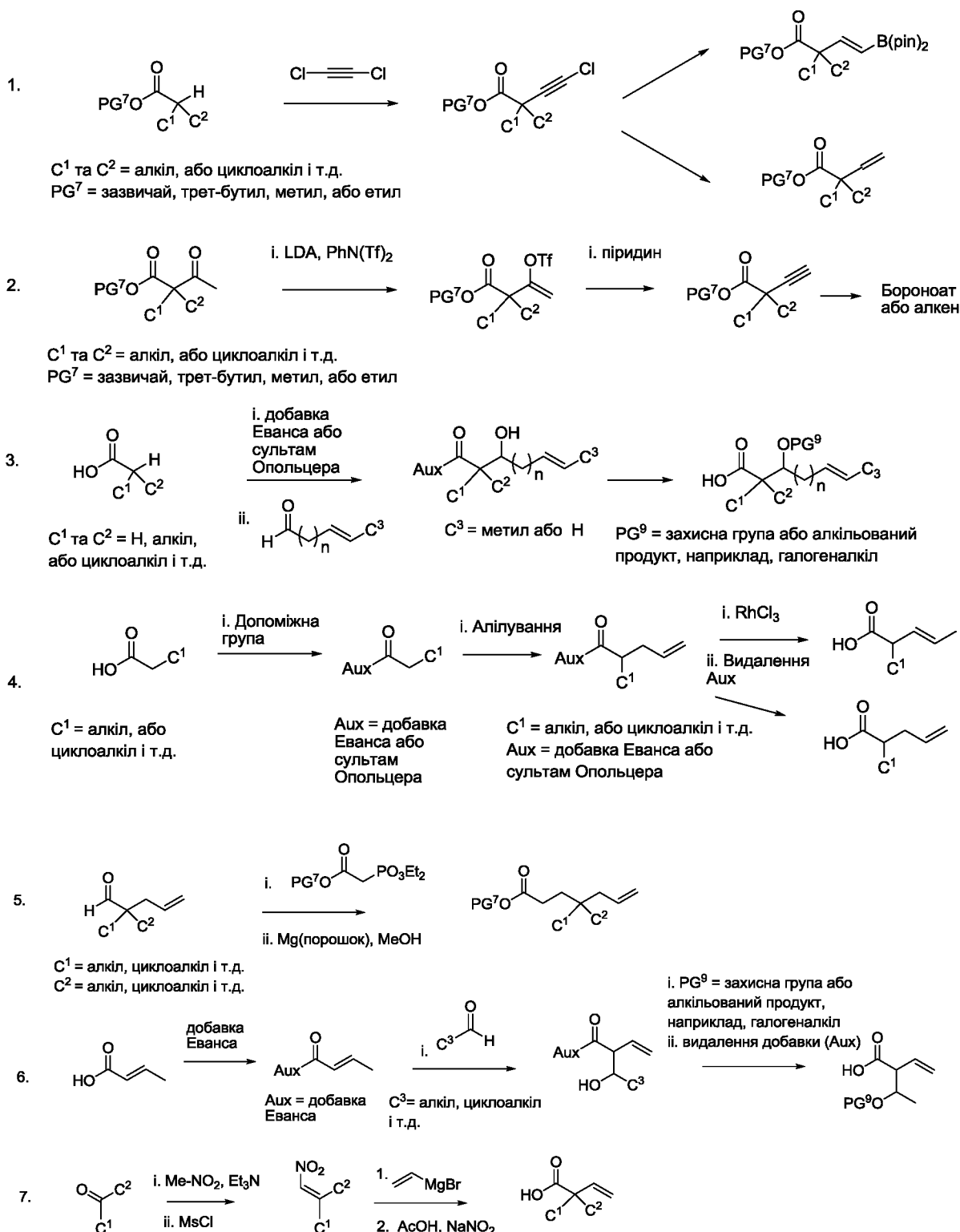
Звільнену від захисної групи Сполуку М2 можна після зняття захисту перетворити в додатковий макроцикл М, наприклад: Обробка М2, що містить OH, алкілгалогенідом у присутності основи, наприклад, карбонату цезію, у розчиннику, наприклад, ДМФА, ацетонітрил, дає алкільований продукт М4. М2, що містить кетонну групу, обробляють у розчиннику (наприклад, ДМФА, метанолі та т.д.) аміном, а потім додають ацетоксиборогидрид натрію, у результаті чого утворюється аміно-вмісний продукт М5.

Схема 7: Одержання кислот, складних ефірів, кетонів та альдегідів В



Численні кислотні, складноефірні, кетонні, альдегідні, сульфокислотні або галогенідні компоненти В з кінцевим алкеном, Me-CH=C-, або вініл/амілборонат або галогенід в A1 присутні у продажу або описані в літературі, та їх можна безпосередньо використовувати в описаних вище схемах. Додатково, у наведених нижче схемах представлені приклади способів, які спеціаліст може використовувати для одержання додаткової В.

Схема 8: Одержання кислот, складних ефірів, кетонів та альдегідів В



5

10

У схемі 8, частині 1, захищену кислоту обробляють сильною депротонуючою основою, наприклад, LDA, в інертному розчиннику, наприклад, ТГФ при -78°C та НМРА. Потім додають попередньо охолоджений розчин дихлорацетилену (отриманого шляхом обробки трихлоретену гідридом калію та MeOH (каталітичним) у ТГФ) у результаті чого отримують хлорацетиленовий продукт. Потім цей продукт відновлюють, наприклад, шляхом обробки міддю (Cu) в оцтовій кислоті та ТГФ, у результаті чого отримують алкін, який далі відновлюють в алкен, наприклад, шляхом обробки спиртового розчину алкіну «отруєним» паладієвий відновлюючим агентом (наприклад, Ліндлар) у присутності газоподібного водню. В альтернативному варіанті алкін

обробляють Cr_2ZrHCl у дихлорметані, у присутності пінаколборану, у результаті чого утворюється вінілборонат.

У схемі 8, частині 2, бета-кетоестер з альфа-замісником перетворюють у вінілтрифлат, наприклад, шляхом обробки розчину бета-кетоестеру в ТГФ основою, наприклад, LDA у ТГФ при -78°C , з наступним додаванням $\text{PhN}(\text{Tf})_2$. Потім отриманий трифлатний продукт обробляють піридином при підвищеній температурі, у результаті чого утворюється алкін. Потім цей алкін обробляють як описано вище в Прикладі 1, у результаті чого отримують продукти, які містять алкен або вінілборонат.

У схемі 8, частині 3, використовують реакцію хірального альдолю. Спочатку ацильну групу приєднують до допоміжної хіральної сполуки, наприклад, добавки Еванса або сультаму Опольцера (див. JACS 1990, 112, p2767) з використанням стандартних умов формування амідного зв'язку, описаних для зв'язків 1-3. Допоміжний продукт Опольцера обробляють вибраним альдегідом, TBDMSOTf та основою, наприклад, триетиламіном у безводному розчиннику, наприклад, дихлорметані. Добавку Еванса обробляють основою, наприклад, LDA, KHMDS, DIPEA в органічному розчиннику, наприклад, ТГФ при -78°C , та вибраним альдегідом у присутності кислоти Люїса, наприклад, TiCl_4 , SnCl_4 або BF_3OEt_2 . Здійснюють захист отриманого спирту від альдольних реакцій як описано в Greene та Wuts, або, як альтернатива, здійснюють алкілювання алкілгалогенідом або реагентом Меєрвейна, тобто обробку триметилоксонію тетрафторборатом в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані. Потім добавку видаляють з використанням стандартних умов видалення, що включають гідроксид лужного металу, наприклад, LiOH в ТГФ, або LiOH та перекис водню в ТГФ, у результаті чого отримують продукти у формі вільних кислот.

У схемі 8, частині 4, здійснюють алілування добавки Еванса алілгалогенідом як описано в Synlett 2002, 12, 2039-2040. Потім продукт ізомеризують шляхом обробки RhCl_3 в етанолі, а потім добавку видаляють основою та перекисом, наприклад, LiOH та H_2O_2 у суміші ТГФ/вода. В альтернативному варіанті добавку відразу видаляють за допомогою LiOH та H_2O_2 у суміші ТГФ/вода, у результаті чого утворюється кінцевий алкен.

У схемі 8, частині 5, використовують реакцію Хорнера-Уодсворта-Емонса з альдегідом (що містить кінцевий алкен), у результаті чого отримують альфа-бета ненасичений складний естер, який потім піддають селективному відновленню з утворенням складного ефіру. Наприклад, обробляють фосфонат основою, наприклад, гідридом натрію в ТГФ, при низькій температурі, а потім додають альдегід та нагрівають, у результаті чого отримують ненасичений складний ефір. Продукт відновлюють шляхом обробки порошком магнію в метанолі.

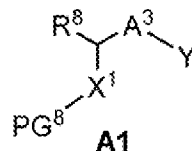
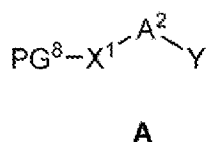
У схемі 8, частині 6, альфа-бета ненасичену кислоту перетворюють у ненасичену добавку Еванса (див. Organic Letters 2007, 9, p1635) та обробляють альдегідом, у результаті чого отримують відповідний алкенвмісний продукт. Потім захищають гідроксильну групу з використанням методів, описаних в Greene та Wuts, а потім видаляють добавку шляхом обробки основою та перекисом, наприклад, LiOH та H_2O_2 у суміші ТГФ/вода. Гідроксил також можна алкілювати як описано вище для альдольної Схеми 8, частина 3.

У схемі 8, частині 7, перетворення кетону здійснюють через нітроолефін як описано в Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45 (46), 7736. Нітроолефін потім обробляють вінілбромідом магнію в інертному розчиннику, наприклад, ТГФ, у присутності солі міді (I), наприклад, CuI та триметилсилілхлориду. Потім отриманий нітроалкіл після додавання вінільної групи перетворюють у кислоту шляхом обробки нітритом натрію та оцтовою кислотою в інертному полярному розчиннику, наприклад, ДМСО.

Для одержання кетонів, альдегідів, гідрокси- або галогенідних сполук кислотні/складноефірні продукти, описані в Схемі 8, можна перетворити із застосуванням стандартних методів, відомих спеціалістам у даній галузі. Наприклад, перетворення кислоти в амід Вайнреба з використанням агента сполучення в розчиннику, наприклад, ТГФ, дихлорметані, з наступною обробкою нуклеофілом, наприклад, MeMgBr , CF_3SiMe та т.п., дає кетони; гідроксильні групи отримують шляхом обробки ефірів алюмогідридом літію у розчиннику, наприклад, ТГФ, дихлорметані і т.д., гідроксили активують у трифлати шляхом обробки трифторметансульфоновим ангідридом, та основою, наприклад, діізопропілетиламіном у розчиннику, наприклад, ТГФ. Перетворення гідроксиду в галогенід, наприклад, бромід, здійснюють шляхом обробки PPh_3 та тетрабромідом вуглецю.

Кілька типів А (або А1 як показано) доступні для придбання або описані в літературі, де X^1 являє собою О або NH, та Y являє собою галогенід або алкен. У наведених нижче схемах показано декілька способів одержання А1.

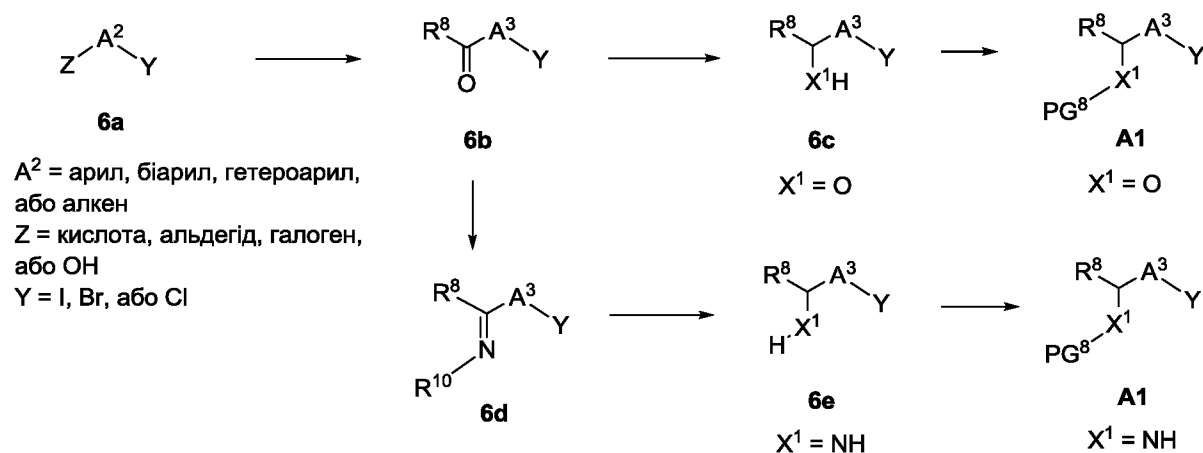
Схема 9: Одержання сполуки А



$\text{X}^1 = \text{O}, \text{NH}, \text{N}(\text{алкіл}), \text{або заміщений N}, \text{і т.д.}$
 $\text{Y} = \text{галоген, алкен, або O-алкілен}$

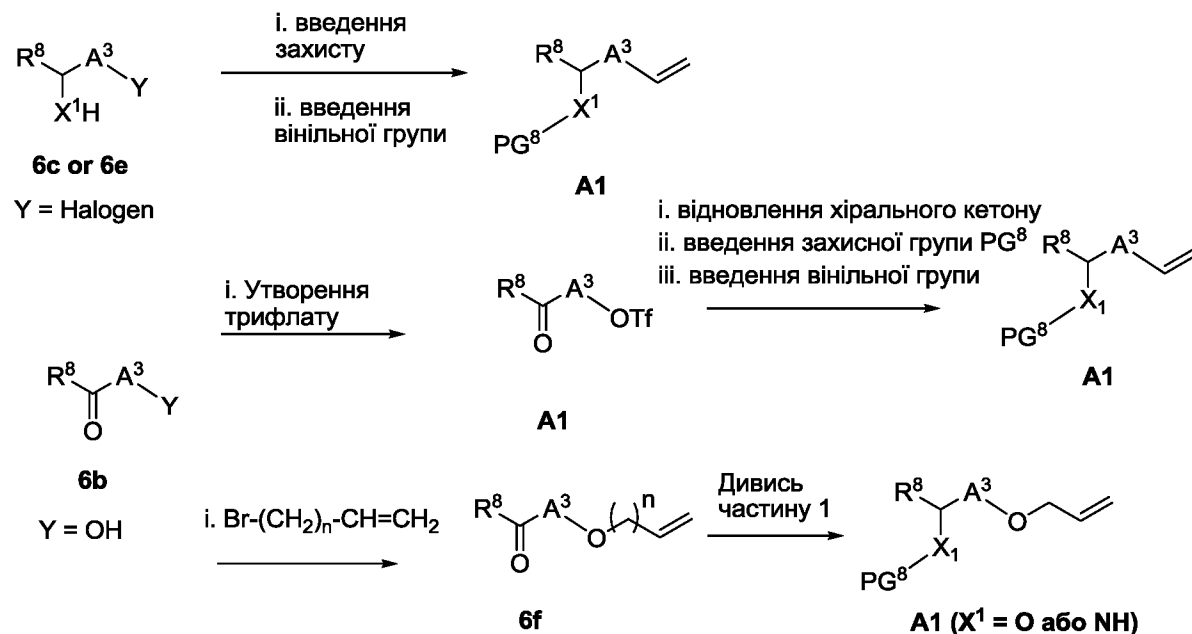
$\text{A}^3 = \text{арил, гетероарил, або біарил, і т.д.}$
 $\text{X}^1 = \text{O}, \text{NH або NR}$
 $\text{Y} = \text{галоген, алкен, або O-алкілен}$
 $\text{R}^8 = \text{H, нижчий алкіл або галогеналкіл}$

1. Якщо $\text{Y} = \text{Галоген}$ у **A1**



5

2. Якщо $\text{Y} = \text{алкен}$ у **A1**



10

У схемі 9, частині 1 (Y являє собою галоген в **A1**), вихідна сполука **6a** зазвичай являє собою комерційно доступну aromatic сполуку, яка містить галоген Y та групу Z , яка може бути перетворена в кетон **6b**. Типові групи Z являють собою, наприклад, галогенід, кислоту, альдегід. Якщо Z являє собою кислоту, сполуку **6a** обробляють агентом сполучення, наприклад,

HATU, EDC у присутності основи, наприклад, DIPEA та аміну Вайнреба (Me-NH-OMe), у результаті чого утворюється амід Вайнреба. Далі амід обробляють нуклеофілом, наприклад, TMS-CF₃, у результаті чого утворюється CF₃-заміщений кетон 6b, або реагентом Грин'яра, наприклад, MeMgBr у розчиннику, наприклад, ТГФ при -78°C, у результаті чого утворюється метилкетон 6b.

Якщо Z являє собою галоген, то за необхідності можна здійснити початкове перетворення в більш реакційноздатний галоген шляхом обробки NaI та ацетилхлоридом в інертному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі. Потім цей галоген перетворюють у кетон за допомогою реакції Штіле з етоксивінілстананом. Галогенід обробляють в інертному розчиннику, наприклад, толуолі, стананом та каталізатором на основі паладію (II), наприклад, PdCl₂(PPh₃)₂, з наступною обробкою продукту 2M розчином HCl, у результаті чого отримують кетон 6b. У деяких випадках можна здійснити утворення алкіл-літієвого реагенту з галогенідної групи шляхом обробки nBuLi при -78°C у ТГФ, з наступним додаванням N-метокси-N-метиламід, у результаті чого отримують кетон 6b (наприклад, N-метокси-N-метилацетамід дає R⁸=метилкетон 6b). Останній метод одержання кетону 6b – з використанням вінільної групи. 6a обробляють вінілтрифторборатом у присутності паладієвого каталізатора, наприклад, PdCl₂(dppf), а потім вініл-вмісний продукт піддають озонолізу в полярному розчиннику, наприклад, метанолі за низької температури, у результаті чого отримують альдегід. Потім здійснюють реакцію альдегіду з нуклеофілом, наприклад, TSM-CF₃ або реагентом Грин'яра, наприклад, MeMgBr, у результаті чого отримували продукт вторинний спирт. Потім вторинний спирт окислювали періодинамом Десс-Мартіна, у результаті чого отримували цільовий кетон 6b, або його безпосередньо використовували як A1.

Хіральний спирт (X¹ являє собою O) та амін (X¹ являє собою NH) A1 отримують, застосовуючи методи хірального відновлення до кетону 6b. Хіральний спирт 6c отримують з 6b з використанням одного із численних методів хірального відновлення, доступних з літератури. Зазвичай димер дихлор(п-кумен)рутенію (II) та (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенілетилендіамін об'єднують у воді, та додають форміат натрію та 6b в розчинниках, що змішуються з водою, таких як тетрагідрофуран. Потім реакційну суміш перемішують при температурі між температурою навколишнього середовища та зрошення, у результаті чого отримують 6c, де X¹ являє собою O. У альтернативному варіанті можна здійснити хіральне відновлення CBS (Корні, Бакаши, Шибата) в інертному розчиннику, наприклад, ТГФ при низькій температурі, що також дозволяє одержати спирт 6c. Захист групи OH в 6c здійснюють з використанням методів, описаних в Greene та Wuts, зазвичай використовують TBS-ефір або ацетильну групу для одержання A1 (X¹ являє собою O).

В альтернативному варіанті для одержання хіральної A1 (X¹ являє собою NH), кетон 6b спочатку перетворюють у хіральний імін (R¹⁰ являє собою хіральну групу), а потім відновлюють різними способами, описаними в літературі. Наприклад, проводять реакцію сульфінаміду з кетоном 6b, у результаті чого отримують хіральний сульфінімін 6d, який потім відновлюють за допомогою придатного реагенту, зазвичай NaBH₄, або селектриду, або за допомогою відновлення по типу Нойори як описано вище для хірального спирту, з димером дихлор(п-кумен)рутенію (II) та (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1, 2-дифенілетилендіаміном. Потім допоміжний сульфінамід видаляють шляхом обробки мінеральною кислотою, переважно HCl у придатному органічному розчиннику, такому як метанол, у результаті чого отримують 6e, у якому X₁=NH. Потім можна здійснити захист NH-групи як описано в Greene та Wuts з одержанням A1 (X¹ являє собою NH).

У частині 2 Схеми 9, Синтез сполуки A1, де Y являє собою -CH=CH₂, показаний попередник для реакцій метатезису та крос-сполучення. Нижче наведені приклади методів.

У Сполуку 6c або 6e, одержану у відповідності зі Схемою 9, частиною 1, спочатку необов'язково вводять захист на X¹, використовуючи придатні захисні групи, як описано в Greene та Wuts, а потім вводять вінільну групу, застосовуючи придатний метод крос-сполучення до арилу або sp²-галогеніду. Наприклад, опосередковане перехідним металом крос-сполучення з вінілстананом або вінілтетрафторборатом з використанням придатного паладієвого каталізатора, наприклад, PdCl₂(dppf)₂ або PdCl₂(PPh₃)₂ у придатному органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, дихлорметані і т.д., з термічним або мікрохвильовим нагріванням дає алкен A1.

Інший типовий метод, який можна використовувати для введення вінільної групи включає використання як вихідного матеріалу кетону 6b, де Y являє собою OH. Спочатку здійснюють утворення трифлату зі спирту шляхом обробки Tf₂O у присутності основи, наприклад, піридину. Потім кетонну групу відновлюють з використанням реакції відновлення Нойорі або як описано вище - через сульфонамід, у результаті чого отримують хіральний спирт або амін. Потім

здійснюють захист хірального спирту або аміну як описано в Greene та Wuts, а потім здійснюють реакцію трифлату з вінілвмісним реагентом крос-сполучення, наприклад, вінілстананом або реагентом Штіле або вінілтрифторборатом як описано вище, у результаті чого утворюється алкен. Інший приклад одержання алкену з використанням кетону 6b – за допомогою введення алільної групи. У цьому випадку 6b, де Y являє собою OH, обробляють в інертному розчиннику в присутності придатної основи, наприклад, карбонату лужного металу, переважно карбонату калію, алілбромідом, що приводить до утворення 6f. Сполука 6f є тоді подібною до кетону 6b та, таким чином, її можна трансформувати як описано в частини 1 у Сполуку A1, де X¹ являє собою O або NH, із захисною групою PG⁸.

Фармацевтичні складки

Зі сполук відповідно до даного винаходу готують складки зі звичайними носіями та допоміжними речовинами, які вибирають у відповідності зі звичайною практикою. Таблетки будуть містити допоміжні речовини, речовини, що поліпшують ковзання, наповнювачі, св'язуючі та їм подібні. Водні препарати готують у стерильній формі, та якщо вони призначені для введення шляхом, які відрізняються від перорального, вони зазвичай будуть ізотонічними.

В той час як введення активних інгредієнтів самостійно є можливим, може бути бажаним, щоб вони були представлені у формі фармацевтичних складів. Склади відповідно до даного винаходу, як для застосування у ветеринарії, так і для застосування до людини, містять щонайменше один активний інгредієнт, разом з одним або більшою кількістю прийнятних носіїв та можливо іншими терапевтичними інгредієнтами.

Склади відповідно до даного винаходу можуть бути представлені у формі дискретних одиниць, таких як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь задану кількість активного інгредієнта; у формі порошків або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині; або у формі рідкої емульсії типу масло-у-воді або рідкої емульсії типу вода-у-маслі. Активний інгредієнт також можна вводити у формі болюса, електуарія або пасти.

Ефективна доза активного інгредієнта залежить щонайменше від природи стану, який лікують, токсичності, того, чи використовується сполука з профілактичною ціллю (більш низькі дози) або у відношенні активної вірусної інфекції, способу доставки і лікарської форми, та буде визначатися лікарем з використанням стандартних досліджень з підвищенням дози. Очікувана ефективна доза буде перебувати в діапазоні від приблизно 0,0001 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на день; у типовому випадку, від приблизно 0,01 до приблизно 10 мг/кг маси тіла на день; у більш типовому випадку, від приблизно 0,01 до приблизно 5 мг/кг маси тіла на день; у найбільш типовому випадку, від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 мг/кг маси тіла на день. Наприклад, передбачувана доза для дорослої людини з масою тіла приблизно 70 кг буде лежати в діапазоні від 1 мг до 1000 мг, переважно від 5 мг до 500 мг, та може прийматися у формі однієї дози або декількох доз.

Комбінована терапія

Сполуки відповідно до даного винаходу можна застосовувати в комбінації з одним або більшою кількістю активних агентів. Необмежуючі приклади агентів, що підходять для застосування в комбінації, включають один або більше з інтерферонів, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 ВГС, інгібітори NS5a, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, антагоністи мевалонатдекарбоксілази, антагоністи ренін-ангіотензинової системи, інші протифіброзні агентів, антагоністи ендотеліну, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B вірусу гепатиту C, ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B вірусу гепатиту C, інгібітори NS5A ВГС, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES ВГС, агенти, що поліпшують фармакокінетичні властивості, та інші лікарські засоби для лікування ВГС або їх суміші.

Більш конкретно, одну або більшу кількість сполук для застосування в комбінації, вибирають з групи, що складається з наступних:

1) інтерферони, наприклад, пегильований рІФН альфа 2b (ПЕГ-Інtron), пегильований рІФН-альфа 2a (Пегасіс), рІФН-альфа 2b (Інtron А), рІФН-альфа 2a (Роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, альфаферон, альфанатив, мультиферон, субалін), інтерферон альфакон-1 (Інферген), інтерферон альфа-n1 (Велферон), інтерферон альфа-n3 (Альферон), інтерферон-бета (Авонекс, DL-8234), інтерферон-омега (омега ДУРОС, Біомед 510), альбінтерферон альфа-2b (альбуферон), ІФН альфа XL, BLX-883 (локтерон), DA-3021, глікозилований інтерферон альфа-2b (AVI-005), ПЕГ-інферген, ПЕГильований інтерферон лямбда (ПЕГильований ІЛ-29) та белерофон;

2) рибавірин та його аналоги, наприклад, рибавірин (ребетол, копегус) та тарибавірин (вірамідин);

3) інгібітори протеази NS3 ВГС, наприклад, боцепревір (SCH-503034, SCH-7), телапревір

(VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, та ITMN-191 (R-7227);

4) інгібітори альфа-глюкозидази 1, наприклад, целгозивір (MX-3253), Міглітол, та UT-231B;

5) гепатопротектори, наприклад, емериказан (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силібілін та MitoQ;

6) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B вірусу гепатиту С, наприклад, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), GS-6620 та MK-0608;

7) ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B вірусу гепатиту С, наприклад, філібувір (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 та GS-9190;

8) інгібітори NS5A ВГС, наприклад, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) та BMS-790052;

9) агоністи TLR-7, наприклад, іміквімод, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 та SM-360320

10) інгібітори циклофіліну, наприклад, DEBIO-025, SCY-635, та NIM811;

11) інгібітори IRES ВГС, наприклад, MCI-067;

12) речовини, що поліпшують фармакокінетику, наприклад, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 та рокситроміцин;

13) інші лікарські засоби для лікування ВГС, наприклад, тимозин альфа 1 (задаксин), нітазоксанид (Алінеа, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (альтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, Noc-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, бавитуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), оглуфанід, FK-788, та VX-497 (меримеподіб);

14) антагоністи мевалонатдекарбоксилази, наприклад, статини, інгібітори HMGCoA-синтази (наприклад, гімеглусин), інгібітори синтезу сквалену (наприклад, зарагозова кислота);

15) антагоністи рецептора ангіотензину II, наприклад, лозартан, ірбесартан, олмесартан, кандесартан, валсартан, телмісартан, епросартан;

16) інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, наприклад, каптоприл, зофеноприл, еналаприл, раміприл, хінаприл, периндоприл, лісиноприл, беназеприл, фозиноприл;

17) інші протифіброзні агенти, наприклад, амілорид; та

18) антагоністи ендотеліну, наприклад, бозентан та амбризентан.

У ще одному варіанті реалізації в даній заявці запропонована комбінована терапія, що включає композицію відповідно до даного винаходу та другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається зі сполук, що інгібують протеази ВІЛ, ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВМЧ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інтерферонів, аналогів рибавіріну, інгібіторів протеази NS3, інгібіторів NS5a, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, інгібіторів циклофіліну, гепатопротекторів, ненуклеозидних інгібіторів ВГС, та інших лікарських засобів для лікування ВГС та їх комбінацій.

Більш конкретно, одну або більшу кількість сполук відповідно до даного винаходу можна застосовувати в комбінації з однією або більшою кількістю сполук, вибраних з групи, що складається з: 1) інгібіторів протеази ВІЛ, наприклад, ампренавіру, атазанавіру, фосампренавіру, індинавіру, лопінавіру, ритонавіру, комбінації лопінавір + ритонавір, нелфінавіру, саквінавіру, типранавіру, брекенавіру, дарунавіру, TMC-126, TMC-114, мозенавіру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, та GW640385X, DG17, PPL-100, 2) ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, каправіріну, емівіріну, делавіридину, ефавіренцу, невірапіну, (+) каланоліду А, етравіріну, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, Mb-150 та TMC-120, TMC-278 (рилпівіріну), ефавіренцу, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) нуклеозидного інгібітору зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, залцитабіну, ламівудину, абакавіру, амдоксовіру, елвудитабіну, адовудину, Mb-210, рацивіру ($\pm$ FTC), D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазиду, фозивудинтидоксилу, фозалвудинтидоксилу, априцитибіну (AVX754), амдоксовіру, KP-1461, комбінації абакавір + ламівудин, абакавір + ламівудин + зидовудин, зидовудин + ламівудин, 4) нуклеотидного інгібітору зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, теновофіру, комбінації теновофіру дизопроксилфумарат + емтрицитабін, комбінації теновофір дизопроксилфумарат + емтрицитабін + ефавіренц та адефовір, 5) інгібітору інтегрази ВІЛ, наприклад, куркуміну, похідних куркуміну, цикорієвої

кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикафеоїлхіної кислоти, похідних 3,5-дикафеоїлхіної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, фенетилового ефіру кофеїнової кислоти, похідних фенетилового ефіру кофеїнової кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, зинтевіру (AR-177), L-870812, та L-870810, МК-0518 (ралтегравіру), BMS-707035, МК-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) інгібітору gp41, наприклад, енфувіртиду, суфувіртиду, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX та REP 9, 7) інгібітору CXCR4, наприклад, AMD-070, 8) інгібітору проникнення в клітину, наприклад, SP01A, TNX-355, 9) інгібітору gp120, наприклад, BMS-488043 та BlockAide/CR, 10) інгібітору NADH-оксидази та G6PD, наприклад, імунітину, 10) інгібітору CCR5, наприклад, аплавіроку, вікрівіроку, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 та маравіроку, 11) інтерферону, наприклад, пегільованого рІФН альфа 2b, пегільованого рІФН альфа 2a, рІФН-альфа2b, ІФН альфа-2b XL, рІФН-альфа 2a, консенсусного ІФН альфа, інфергену, ребіфу, локтерону, AVI-005, ПЕГ-інфергену, пегільованого ІФН-бета, інтерферону альфа для перорального застосування, ферону, реаферону, интермакс альфа, рІФН-бета, комбінації інферген + актімун, ІФН-омега з DUROS та альбуферону, 12) аналогів рибавіріну, наприклад, ребетолу, копегусу, VX-497 та вірамідину (тарибавіріну) 13) інгібіторів NS5a, наприклад, A-831, A-689 та BMS-790052, 14) інгібіторів полімерази NS5b, наприклад, NM-283, валопіцитабіну, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCC-796, BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 та XTL-2125, 15) Інгібіторів протеази NS3, наприклад, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Телапревіру), ITMN-191 та BILN-2065, 16) інгібіторів альфа-глюкозидази 1, наприклад, MX-3253 (целгосивіру) та UT-231B, 17) гепатопротекторів, наприклад, IDN-6556, ME 3738, MitoQ та LB-84451, 18) нуклеозидних інгібіторів ВГС, наприклад, похідних бензімідазолу, похідних бензо-1,2,4-тіадіазину та похідних фенілаланіну, 19) інші лікарські засоби для лікування ВГС, наприклад, задаксину, нітазоксаниду (алінея), BIVN-401 (віростату), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавітуксимабу, оглуфаніду, PYN-17, KPE02003002, актикону (CPG-10101), KRN-7000, цивациру, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOC-205, тарвацину, EHC-18, та NIM811, 19) речовин, що поліпшують фармакокінетику, наприклад, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 та рокситроміцину, 20) інгібіторів РНКаз Н, наприклад, ODN-93 та ODN-112, 21) інших анти-ВІЛ агентів, наприклад, VGc-1, PA-457 (бевіримату), амплігену, HRG214, цитоліну, полімуну, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (іплімумабу), PBS119, ALG889 та PA-1050040.

У конкретному аспекті цього варіанту реалізації додатковий терапевтичний агент вибраний з рибавіріну, талапревіру, боцепревіру та софосбувіру (GS-7977 (раніше PSI-7977)).

Описана тут комбінована терапія може включати введення в одночасному або послідовному режимі. При послідовному введенні, введення комбінації може здійснюватись у два або більше введень.

Спільне введення сполуки відповідно до даного винаходу з одним або більшою кількістю інших активних агентів зазвичай відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки відповідно до даного винаходу з одним або більшою кількістю інших активних агентів, що забезпечує присутність терапевтично ефективних кількостей як сполуки відповідно до даного винаходу, так і одного або більше інших активних агентів в організмі пацієнта.

Одну або більшу кількість сполук відповідно до винаходу вводять будь-яким шляхом, що підходить для стану, який лікують. Придатні шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, топічний (включаючи букальний та під'язичний), вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, інтратекальний та епідуральний), і т.д.. Зрозуміло, що кращими можуть бути різні шляхи залежно від, наприклад, стану реципієнта. Перевагою сполук відповідно до винаходу є їхня біодоступність при пероральному введенні, що дозволяє вводити їх перорально.

Способи лікування вірусної інфекції

У даній заявці запропонований спосіб лікування інфікування вірусом Flaviviridae що включає введення суб'єкту-людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даній заявці, або фармацевтично прийнятної солі, ізотопу, стереоізомеру, суміші стереоізомерів, таутомеру, естеру або проліків зазначеної сполуки.

Також запропонований спосіб лікування інфікування вірусом Coronaviridae що включає введення суб'єкту-людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даній заявці, або фармацевтично прийнятної солі, ізотопу, стереоізомеру, суміші стереоізомерів, таутомеру, естеру або проліків зазначеної сполуки.

В одному варіанті реалізації спосіб пригнічення або лікування захворювання включає введення тварині композиції, що включає ефективну кількість однієї або більше сполук

відповідно до даного винаходу та фармацевтично прийнятний носій. Композиція для введення може додатково включати додатковий терапевтичний агент, як описано вище.

Спосіб, описаний у даній заявці, підходить, зокрема, для застосування до людини, але також може застосовуватися до інших тварин, зокрема, ссавців, таких як, наприклад, примати, що не є людиною, тварин-компаньйонів, сільськогосподарських тварин, лабораторних тварин, диких тварин та тварин, що живуть у зоопарку.

Спосіб, описаний у даній заявці, підходить, зокрема, для лікування захворювань, викликаних безпосередньо або опосередковано вірусом Flaviviridae, оскільки сполуки відповідно до даного винаходу мають інгібуючу активність проти цих вірусів. Відповідно, у деяких варіантах реалізації спосіб відповідно до даного винаходу застосовують для пригнічення або лікування захворювань, викликаних вірусом гепатиту С. Відповідно, у деяких варіантах реалізації спосіб відповідно до даного винаходу застосовують для пригнічення або лікування захворювань, викликаних вірусом гепатиту В. У одному аспекті описаний спосіб застосовують для пацієнта із захворюванням, викликаним вірусною інфекцією, такого як лихоманка денге, жовта лихоманка, гепатит С, Японський енцефаліт, Кьясанурська лісова хвороба, енцефаліт долини Мурей, енцефаліт Сент-Луїс, кліщовий енцефаліт або енцефаліт Західного Нілу.

У деяких варіантах реалізації стійка вірусологічна відповідь досягається приблизно через 12 тижнів, приблизно через 10 тижнів, приблизно через 8 тижнів, приблизно через 6 тижнів або приблизно через 4 тижнів або приблизно через 4 місяця, або приблизно через 5 місяців або через приблизно 6 місяців, або через приблизно 1 рік або через приблизно 2 роки.

Спосіб, описаний у даній заявці, підходить, зокрема, для лікування захворювань, викликаних безпосередньо або опосередковано вірусом Coronaviridae, оскільки сполуки відповідно до даного винаходу мають інгібуючу активність проти цих вірусів. Відповідно, у деяких варіантах реалізації спосіб відповідно до даного винаходу застосовують для пригнічення або лікування захворювань, викликаних коронавірусом SARS. В одному аспекті заявлений спосіб застосовують для пацієнта із захворюванням, викликаним вірусною інфекцією, таким як важкий гострий респіраторний синдром (ВГРС), рак, запалення, ожиріння, синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та цироз.

В іншому аспекті розкриті тут сполуки можна застосовувати для лікування раку. У ще одному аспекті розкриті тут сполуки можна застосовувати для імуномодуляції. Відповідно, у деяких варіантах реалізації спосіб відповідно до даного винаходу включає корекцію імунної відповіді до бажаного рівня, як при імунопотенціюванні, імуносупресії або індукції імунологічної толерантності.

У деяких варіантах реалізації сполуку вводять впродовж приблизно 12 тижнів. В інших варіантах реалізації сполуку вводять впродовж приблизно 12 тижнів або менше, впродовж приблизно 10 тижнів або менше, впродовж приблизно 8 тижнів або менше, впродовж приблизно 6 тижнів або менше або впродовж приблизно 4 тижнів або менше. Сполуку можна вводити один раз на день, двічі на день, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень або п'ять разів на тиждень.

ПРИКЛАДИ

Приведені нижче приклади є чисто ілюстративними та ніяким чином не обмежують дане розкриття

Список аббревіатур та скорочень

Абревіатура	Значення
°C	градус Цельсію
ди-tBuXPhos	2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл
2,6-лут.	2,6-лутидин
MNBA	ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти
4AMC	молекулярні сита на 4 ангстрема
Ac	ацетил
уявн.	уявний
вод.	водний
атм.	атмосфера
BINAP	(2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил)
Bn	Бензил
Boc	трет-бутоксикарбоніл
BOP	Бензотриазол-1-іл-окси-трис-(диметиламіно)-фосфонію гексафторфосфат
br	широкий
Bu	бутил

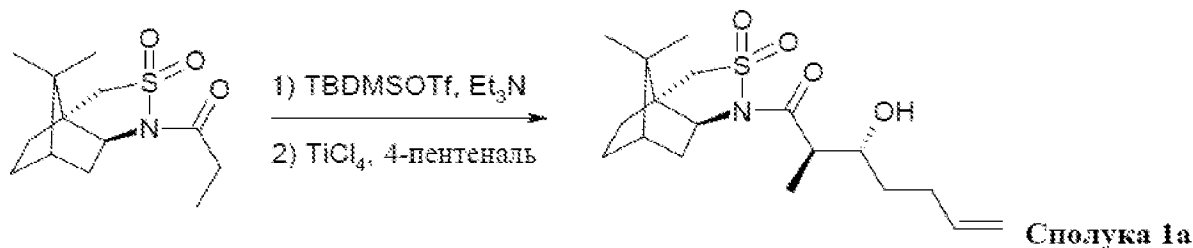
кат.	каталітичний	
см	сантиметр	
cod	циклооктадієн	
COMU	(1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси)диметиламіно-морфолін-карбенію гексафторфосфат	
CP/Cp	циклопентил	
CPME	циклопентилметиловий ефір	
CSA	камфорсульфо кислота	
Cy/cHex	циклогексил	
d	дублет	
DAST	трифторид діетиламіносірки	
dba	дибензиліденацетон	
DBU	1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен	
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодіімід	
DCE	дихлоретан	
DCM	дихлорметан	
dd	подвійний дублет	
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін	
DMAP	4-диметиламінопіридин	
ДМФА	диметилформамід	
DMCO	диметилсульфоксид	
dq	подвійний квартет	
EDC	1-Етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід	
еквів.	еквіваленти	
ESI	іонізація електроспреем	
Et	Етил	
г	грами	
HATU	(диметиламіно)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазол[4,5-ілокси)метанімінію гексафторфосфат	b]піридин-3-
HDMS	гексаметилдисилазан	
HOBT	гідроксибензотриазол	
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія	
год./год	година(и)	
Гц	Герц	
IC ₅₀	Концентрація, що забезпечує половину максимального інгібування	
i-Pr/iPr	Ізопропіл	
J	Константа зв'язку	
кг	кілограм	
PXMC	Рідинна хроматографія - мас-спектрометрія	
LDA	діізопропіламід літію	
M	молярний	
m	мультиплет	
m/z	відношення маса/заряд	
M+	пік маси	
m-CPBA	мета-хлорпероксибензойна кислота	
Me	Метил	
мг	міліграм	
МГц	Мегагерц	
хвил.	хвилина(и)	
мл	мілілітр	
мМ	мілімолярний	
мм	міліметр	
ммоль	мілімоль	
моль	моль	
Ms	метансульфоніл	
MB	мікрохвилі	
нМ	нанолярийний	
ЯМР	ядерний магнітний резонанс	
o-Tol	о-толіл	
Ph	Феніл	

Pin	пінаcolato
Piv	півалоїл
ppm	частин на мільйон
pTSA	п-толуолсульфонова кислота
py	піридин
q	квартет
Кільк.	кількісний
Рац.	рацемічний
Rf	коефіцієнт утримання
КТ/кт/к.т.	кімнатна температура
s	синглет
с або сек.	секунди
насич.	насичений
SEMCl	2-триметилсилілетоксиметилхлорид
t	триплет
TBAF	тетра-н-бутиламонію фторид
TBDMS/TBS	трет-Бутилдиметилсиліл
td	триплет дуплетів
TEA	триетиламін
Tf	трифторметансульфоніл
ТФОК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
TMS	триметилсиліл
Tr/tr	час утримання
Ts	тозил
УФ	ультрафіолет
δ	хімічний зсув
мкл	мікролітр
мкм	мікромолярний
мкмоль	мікромоль

Для Прикладів з 1 по 58 та Прикладів з 93 по 107, якщо не зазначено інше, препаративну ВЕРХ проводили на системі Gilson HPLC з використанням напівпрепаративної колонки Agilent Eclipse XDB/C18 (7 мікрон, 250 x 21,2 мм) та рухомої фази ацетонітрил/вода при швидкості потоку 20 мл/хвил.

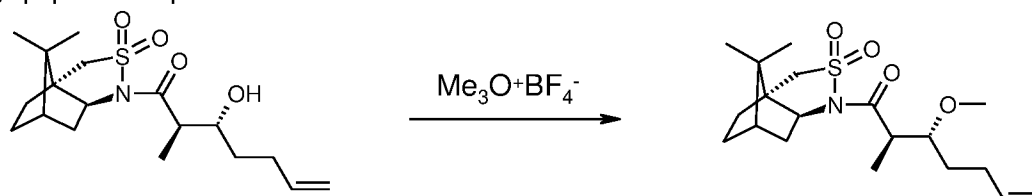
Для Прикладів з 59 по 92, та Прикладів з 108 по 112, якщо не зазначено інше, препаративну ВЕРХ проводили на системі Shimadzu HPLC з використанням напівпрепаративної колонки C18 Phenomenex Gemini (21,2 x 250 мм, 10 мікрон) та рухомої фази ацетонітрил/вода при швидкості потоку 20 мл/хвил.

ПРИКЛАД 1: (E)-(2R,3R)-7-(3-((R)-1-(((S)-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно)-етил)-феніл)-3-метокси-2-метилгепт-6-енової кислоти (S)-2-метил-1-((S)-1-метил-2-оксо-етилкарбамоїл)-пропіловий ефір - Сполука 1



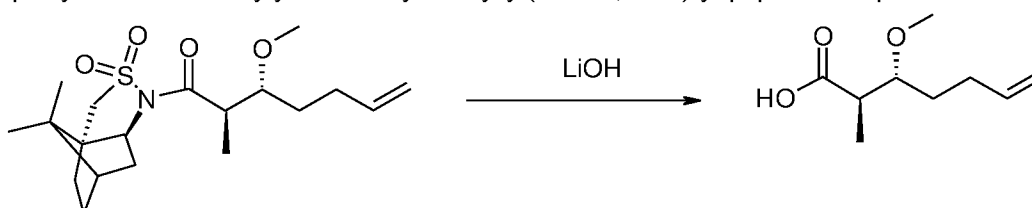
Синтез сполуки 1a: Готували розчин 1-((1R,5S)-10,10-диметил-3,3-діоксо-3-лямбда*6*-тіа-4-аза-трицикло[5,2,1,0*1,5*]дец-4-ил)-пропан-1-ону (3,95 г, 14,55 ммоль) у толуолі (50 мл), потім випарювали досуха. Цей процес повторювали, а отриману білу тверду речовину розчиняли у безводному дихлорметані (16 мл). Додавали невелику кількість гідриду натрію, після чого додавали трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонат (3,83 мл, 14,5 ммоль) та безводний триетиламін (2,33 мл, 16,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі (КТ) у атмосфері азоту впродовж 15 годин ("год."). Отриманий розчин випарювали з

одержанням густої пасти, яку повторно розчиняли у безводному дихлорметані (15 мл) та додавали по краплям до перемішаного розчину 4-пентеналю (2,69 г, 32,0 ммоль) та тетрафториду титану (1 М у дихлорметані, 32 мл, 32 ммоль) у безводному дихлорметані (20 мл) при -78 °С, у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 30 хвилин, а потім розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл). Шари розділяли та екстрагували водний шар додатковою кількістю дихлорметану (2 x 50 мл). Об'єднаний екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували коричневу смолу. Її очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,09 г, 60%) у формі безбарвної смоли.



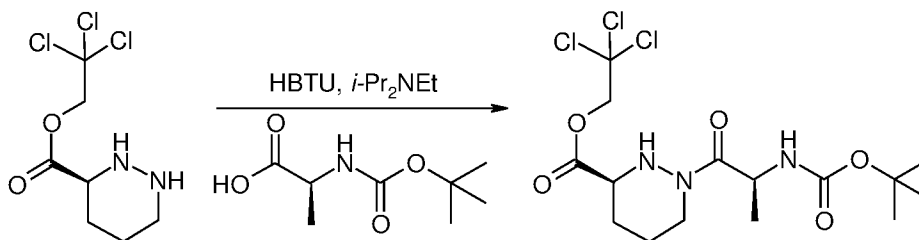
Сполука 1b

Синтез сполуки 1b: Готували розчин 1a (250 мг, 0,703 ммоль) у безводному дихлорметані (7 мл) та додавали триметилексонію тетрафторборат (208 мг, 1,406 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Реакційну суміш обробляли метанолом (1 мл), потім 2 М хлороводневою кислотою (20 мл) та насиченим сольовим розчином (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 15 мл), сушили екстракт над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали з одержанням жовтої смоли. Смолу очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (223 мг, 86%) у формі безбарвної смоли.



Сполука 1c

Синтез сполуки 1c: Розчин 2 М гідроксиду літію у воді (5 мл) додавали до перемішаного розчину 1b (223 мг, 0,60 ммоль) у тетрагідрофурани (15 мл). Перемішувану суміш нагрівали до 60°C впродовж 15 годин. Реакційну суміш частково випарювали, після чого додавали 2М хлороводневу кислоту (20 мл). Цей розчин екстрагували етилацетатом (3 x 15 мл). Екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали з одержанням жовтої смоли (209 мг). Смолу очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 3:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (68 мг, 66%) у вигляді жовтої смоли.

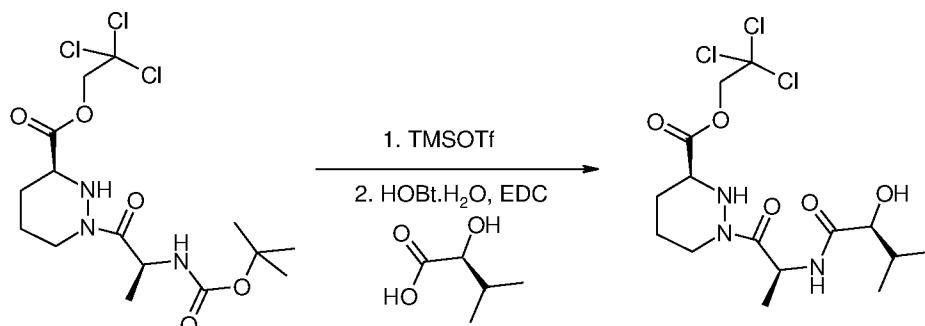


TFA

Сполука 1d

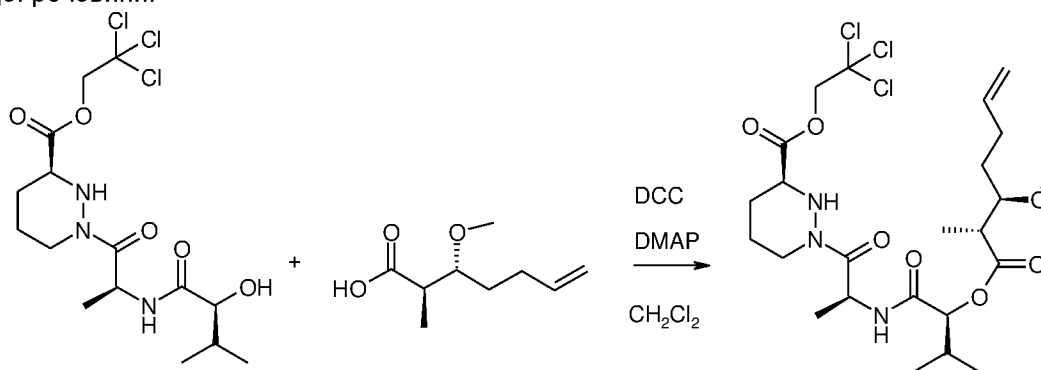
Синтез сполуки 1d: Розчин (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-пропіонової кислоти (3,28 г, 17,32 ммоль) у ацетонітрилі (160 мл) охолоджували до 0 °С, а потім додавали N,N-діізопропілетиламін (12 мл, 69,3 ммоль), потім 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію гексафторфосфат (6,57 г, 17,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 20 хвилин та додавали розчин солі трифтороцтової кислоти (S)-гексагідропіридазин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (приготування описане у Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38, 2443, 6,49 г, 17,3 ммоль) у ацетонітрилі (80 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 15

годин. Реакційну суміш випарювали, потім повторно розчиняли у етилацетаті (150 мл). Цей розчин промивали сольовим розчином (150 мл). Проводили зворотну екстракцію сольового розчину етилацетатом (50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували темне масло. Це масло очищали
 5 хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (6,88 г, 92%) у формі безбарвної смоли.



Сполука 1e

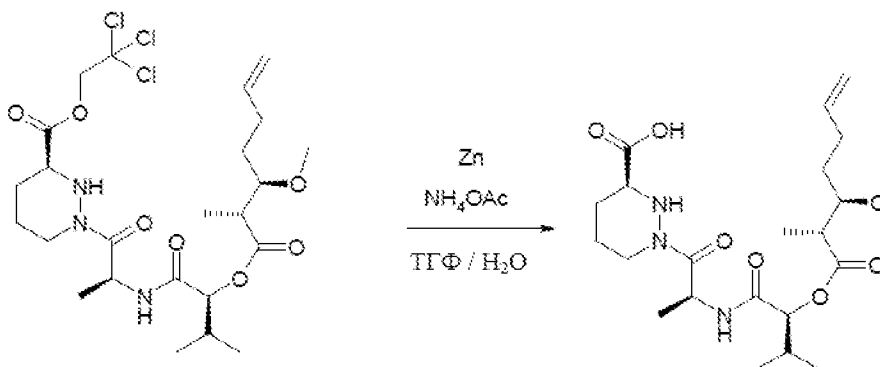
10 Синтез сполуки 1e: До сполуки 1d (1,5 г, 3,5 ммоль) у безводному дихлорметані (30 мл) при 0°C та у атмосфері азоту додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (941 мкл, 5,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 1 год., після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (2,2 мл, 13,9 ммоль), а потім концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували
 15 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-аміно-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір. Отриманий залишок розчиняли у безводному ацетонітрилі (20 мл) та охолоджували до 0°C, після чого додавали (S)-2-гідрокси-3-метилмасляну кислоту (413 мг, 3,5 ммоль), гідроксибензотриазол моногідрат (796 мг, 5,2 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід (1,02 г, 5,2 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,7 мл, 10,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 90 хвил., нагрівали до кімнатної
 20 температури та перемішували впродовж 72 год. та концентрували під вакуумом. Додавали до залишку етилацетат, який потім промивали насиченим хлоридом амонію та сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/ацетон 2:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,1 г, 73% у 2 етапах) у формі білої
 25 твердої речовини.



Сполука 1f

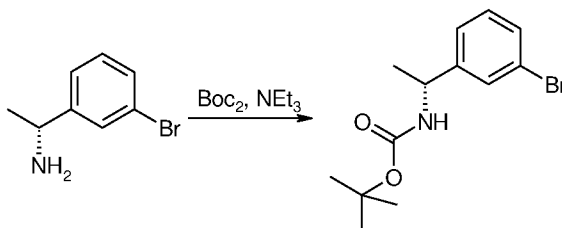
30 Синтез сполуки 1f: Готували перемішуваний розчин 1e (830 мг, 1,92 ммоль) у дихлорметані (20 мл) та додавали сполуку 1c (34 мг, 2,00 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (594 мг, 2,88 ммоль) та N,N-диметиламінопіридин (23 мг, 0,192 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Додавали додаткову кількість сполуки 1c (34 мг, 2,00 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (594 мг, 2,88 ммоль) та N,N-диметиламінопіридин (23 мг, 0,192 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж ще 22 год. Реакційну суміш промивали водою та здійснювали зворотну екстракцію водного шару
 35 дихлорметаном (2 x 15 мл) та етилацетатом (2 x 15 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували коричневу

смолю. Смолю очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 1:1, а потім етилацетату, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (656 мг, 58%) у формі білої твердої речовини.



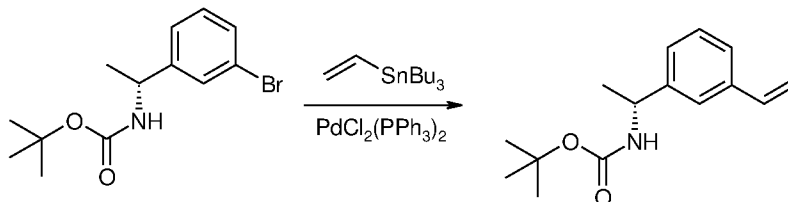
5 Сполука 1g

Синтез сполуки 1g: Готували розчин 1f (656 мг, 1,12 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл), додавали порошок цинку (732 мг, 11,2 ммоль) та водний розчин ацетату амонію (1 М, 8 мл, 8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Суміш фільтрували через целіт Hyflo® Super Cel®, потім підкисляли хлоридом амонію, потім додатково 2М хлороводневою кислотою до pH 1. Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 25 мл). Екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували тверду речовину, яку азеотропували з толуолом (40 мл), у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (343 мг, 67%) у формі безбарвної твердої речовини.



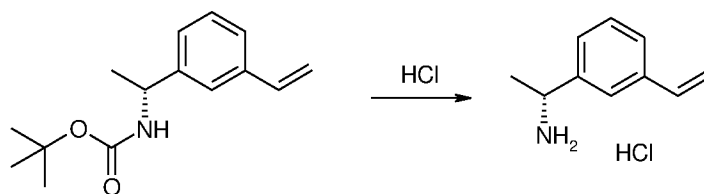
15 Сполука 1h

Синтез сполуки 1h: Розчин (R)-бром- α -метилбензиламіну (1,023 г, 5,112 ммоль) у дихлорметані (20 мл) обробляли послідовно триетиламіном (720 мкл, 5,112 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонатом (1,784 г, 8,179 ммоль). Після перемішування впродовж ночі при кімнатній температурі леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50g з елюванням безперервним градієнтом ізогексан/діетиловий ефір від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,552 г, 100%) у формі білої твердої речовини.



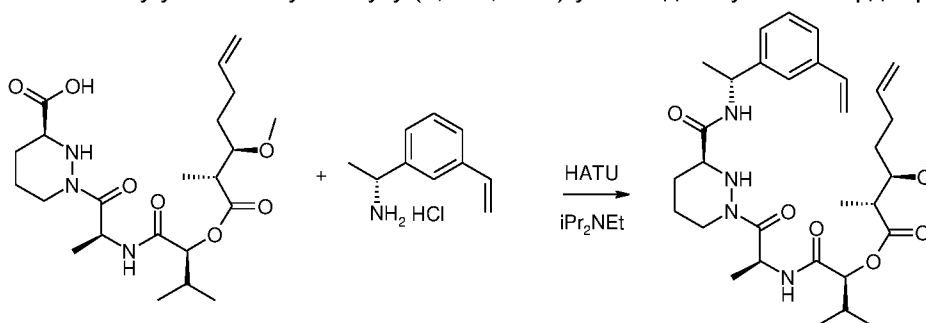
Сполука 1i

Синтез сполуки 1i: Розчин 1h (10,26 г, 0,0342 моль) та трибутил(вініл)станан (32,5 г, 30 мл, 0,103 моль) у толуолі (175 мл) продували азотом впродовж 30 хвилин, а потім додавали біс(трифенілфосфін)паладію (II) дихлорид (2,38 г, 0,0034 моль). Перемішувану суміш нагрівали до 60 °C впродовж 16 год., а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через целіт Hyflo® Super Cel®, а потім випарювали, у результаті чого отримували масло темного кольору. Це масло очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 19:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (6,95 г, 82%) у вигляді жовтого масла.



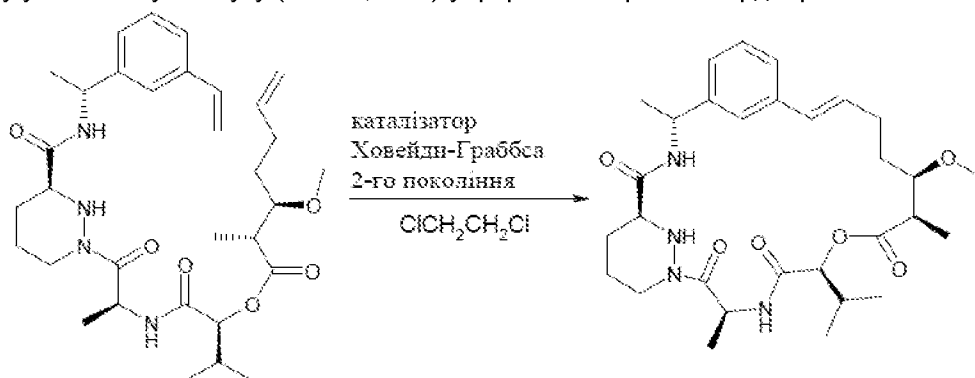
Сполука 1j

Синтез сполуки 1j: Готували розчин 1i (6,95 г, 28,1 ммоль.) у 1,4-діоксані (30 мл) та додавали розчин хлороводню у 1,4-діоксані (4М, 60 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год., потім випарювали досуха. Отриману тверду речовину знову розчиняли у толуолі та випарювали. Тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, який видаляли шляхом декантування. Потім сушили тверду речовину під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4,96 г, 96%) у вигляді білуватої твердої речовини.



Сполука 1k

Синтез сполуки 1k: Готували розчин сполуки 1g (343 мг, 0,752 ммоль), сполуки 1j (138 мг, 0,752 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (0,52 мл, 3,00 ммоль) у ацетонітрилі (25 мл) та додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (0,40 г, 1,05 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш випарювали, потім повторно розчиняли у етилацетаті (25 мл) та воді (25 мл). Шари розділяли та водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату (2 x 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували коричневу смолу. Смолу очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 1:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (217 мг, 49%) у формі безбарвної твердої речовини.

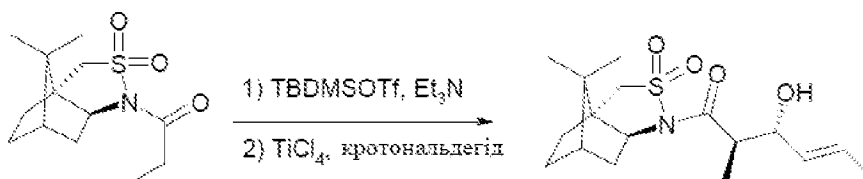


Сполука 1

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: готували перемішуваний розчин сполуки 1k (217 мг, 0,37 ммоль) у 1,2-дихлорметані (125 мл) та додавали каталізатор Ховейди-Габбса 2-го покоління (23 мг, 0,037 ммоль). Перемішуваний розчин нагрівали із зворотним холодильником впродовж 3 год. Додавали додаткову кількість каталізатору Ховейди-Габбса 2-го покоління (46 мг, 0,074 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до 85 °C впродовж ще 2 год. Охолоджену реакційну суміш обробляли силікагелем. Суміш випарювали, потім очищали хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату, у результаті чого отримували білувату тверду речовину (177 мг). Її знову очищали хроматографією на силікагелі з використанням 5г картриджа та етилацетату, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (67 мг, 32%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ацетон) 0,93 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,95 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,15 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,43 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47-

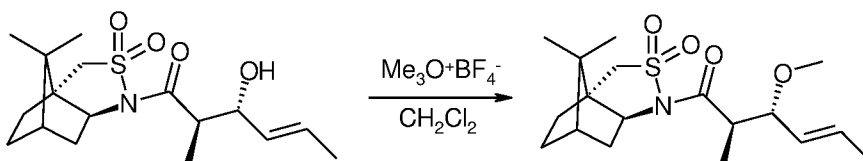
1,69 (m, 3H), 1,70-1,91 (m, 3H), 1,92-2,17 (m, 3H), 2,32-2,48 (m, 1H), 3,02-3,13 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,40-3,65 (m, 3H), 4,27-4,43 (m, 2H), 4,80 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,00-5,15 (m, 1H), 5,32-5,44 (m, 1H), 6,20-6,33 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 7,10-7,32 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 557,3 [$M+H$], $T_r = 2,59$ хвил.

5 ПРИКЛАД 2: Сполука 2



Сполука 2a

Синтез сполуки 2a: готували розчин 1-((1R,5S)-10,10-диметил-3,3-діоксо-3-лямбда*6*-тіа-4-аза-трицикло[5,2,1,0*1,5*]дец-4-ил)-пропан-1-ону (6,0 г, 22,1 ммоль) у безводному дихлорметані (24 мл) та додавали трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонат (5,0 мл, 22,1 ммоль), та потім безводний триетиламін (3,54 мл, 25,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 15 годин. У результаті отримували темний розчин, який випарювали, отримуючи у результаті масло. Це масло розчиняли у безводному дихлорметані (22 мл) та додавали цей розчин по краплям до розчину кротональдегіду (3,66 мл, 44,2 ммоль) та тетраклориду титану (1 М у дихлорметані, 44,2 мл, 44,2 ммоль) у дихлорметані (22 мл) при -78°C у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при -78°C впродовж 1 год., а потім додавали розчин хлориду амонію (30 мл). Перемішуваній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, після чого розділяли шари. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 x 25 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували коричневе масло. Це масло очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (6,7 г, 89%) у формі безбарвної твердої речовини.



25 Сполука 2b

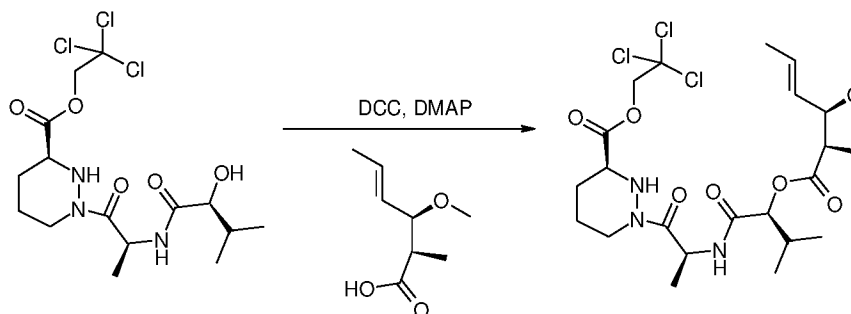
Синтез сполуки 2b: Готували розчин сполуки 2a (4,15 г, 12,1 ммоль) у безводному дихлорметані (80 мл) та додавали 1,8-біс(диметиламіно)нафталін (7,78 г, 36,3 ммоль), а потім триметилексонію тетрафторборат (3,6 г, 24,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакційну суміш обробляли метанолом (3 мл) та перемішували впродовж 5 хвил., після чого додавали хлороводневу кислоту (2 М, 200 мл) та етилацетат (250 мл). Суміш фільтрували для видалення нерозчинних твердих речовин та розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4,80 г, 100%) у формі блідо-коричневої твердої речовини.



Сполука 2c

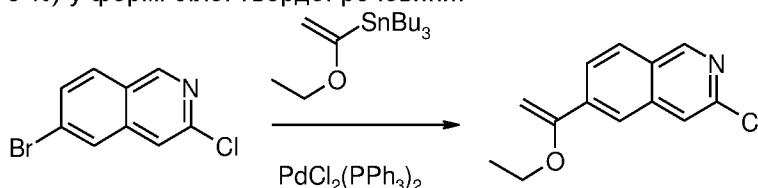
Синтез сполуки 2c: Розчин гідроксиду літію у воді (2 М, 50 мл, 100 ммоль) додавали до перемішаного розчину сполуки 2b (4,80 г, 12,1 ммоль) у тетрагідрофурані (130 мл). Реакційну суміш нагрівали до 60°C впродовж 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, після чого частково випарювали та додавали хлороводневу кислоту (2 М, 150 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували коричневе масло (3,5 г). Це масло очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/діетиловий ефір 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,132 г, 59%) у формі безбарвного

масла.



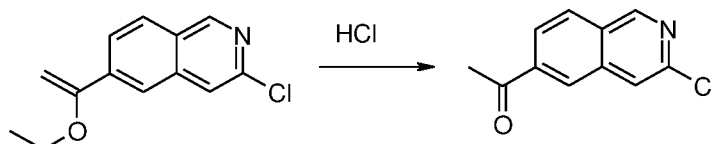
Сполука 2d:

Синтез сполуки 2d: Сполуку 2d отримували за тим же способом, що і Сполуку 1f, замінивши сполуку 1с на 2с (148 мг, 0,94 ммоль), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (340 мг, 76 %) у формі білої твердої речовини.



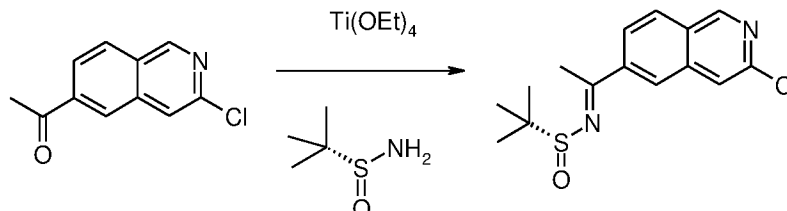
Сполука 2е

Синтез сполуки 2е: Розчин 6-бром-3-хлор-ізохіноліну (Frontier Scientific, Logan, шт. Юта, США) (8,0 г, 33 ммоль) та трибутил-(1-етоксиетил)-станану (14,88 г, 14 мл, 41,2 ммоль) у толуолі (100 мл) дегазували азотом впродовж 30 хвил. Додавали біс(трифенілфосфін)паладію (II) дихлорид (1,16 г, 1,65 ммоль, 5 мол.%) та нагрівали реакційну суміш при 60 °С впродовж 20 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, суміш фільтрували та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 20:1 до 10:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (7,1 г, 92%) у формі блідо-жовтої твердої речовини.



Сполука 2f

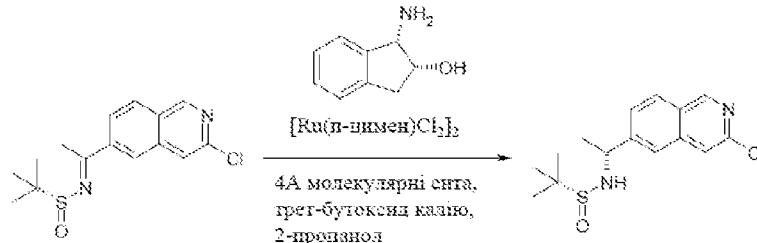
Синтез сполуки 2f: Розчин сполуки 2е (7,1 г, 30 ммоль) у 1,4-діоксані (60 мл) та 2М хлороводневій кислоті (30 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Випарювали більшу частину розчинника, а залишок розділяли між етилацетатом та водою. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок розтирали з 5% ефіром у ізогексані, отриману тверду речовину збирали та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (вихід 6,0 г) у формі білої твердої речовини.



Сполука 2g

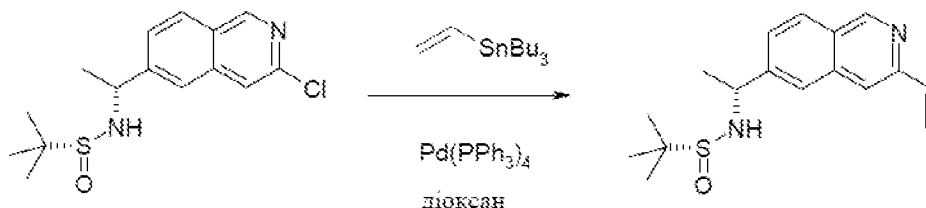
Синтез сполуки 2g: Розчин сполуки 2f (1,72 г, 8,3 ммоль) у тетрагідрофурані (40 мл) перемішували у атмосфері азоту. Додавали етоксид (IV) титану (3,8 г, 3,45 мл, 16,6 ммоль, технічної якості), а потім (R)-(+)-2-метил-пропансульфінімід (1,11 г, 9,2 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 60°C у атмосфері азоту впродовж 18 год. Додавали додаткову кількість (R)-(+)-2-метил-пропансульфініміду (190 мг, 0,2 екв.) та перемішували реакційну суміш при 65°C

впродовж ще 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали етилацетат та сольовий розчин. Суспензію фільтрували через целіт та промивали набивку фільтру етилацетатом. Шар у етилацетаті відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 7:3 до 3:7, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2,2 г, 86%).



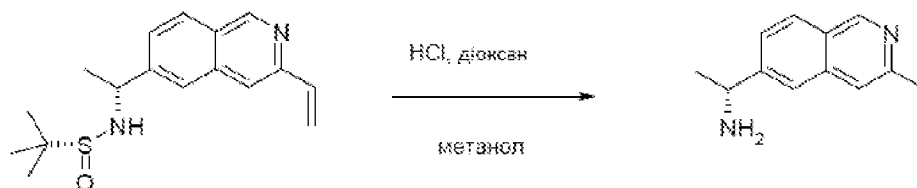
Сполука 2h

Синтез сполуки 2h: Суміш (1S, 2R)-(-)-цис-1-аміно-2-інденолу (60 мг, 0,4 ммоль), $[Ru(p\text{-цимен})Cl_2]_2$ (122 мг, 0,2 ммоль) та порошку 4 Å молекулярних сит (2г) суспендували у безводному 2-пропанолі (9 мл) та перемішували у атмосфері азоту. Суспензію нагрівали при 90°C впродовж 20 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 40°C та додавали розчин сполуки 2g (1,23 г, 4 ммоль) у 2-пропанолі (28 мл), а потім розчин трет-бутоксиду калію (122 мг, 1,1 ммоль) у 2-пропанолі (10 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при 40°C, а потім давали охолонути. Суміш виливали прямо на силікагелевий картридж та елюювали етилацетатом, у результаті чого отримували, після випарювання, зазначену у заголовку сполуку у формі коричневої смоли (1,19 г, 96%).



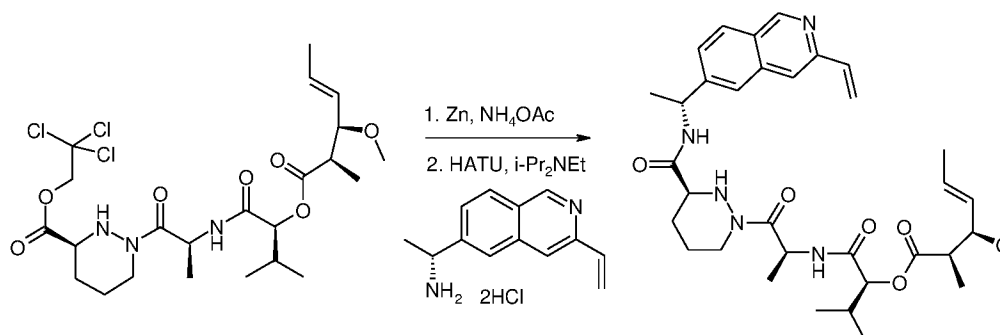
Сполука 2i

Синтез сполуки 2i: Суміш сполуки 2h (1,66г, 2,11 ммоль), трибутил(вініл)олова (1,85 мл, 6,35 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (488 мг, 0,42 ммоль у 1,4-діоксані (10,5 мл) закривали у посудині для мікрохвильової обробки. Реакційну суміш нагрівали та перемішували при 160°C впродовж 40 хвил. у мікрохвильовому реакторі. Проводили другу реакцію у такому ж масштабі та у ідентичних умовах, реакційні суміші об'єднували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту від 25 до 100% етилацетат у ізогексанах, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі коричневої смоли (1 г).



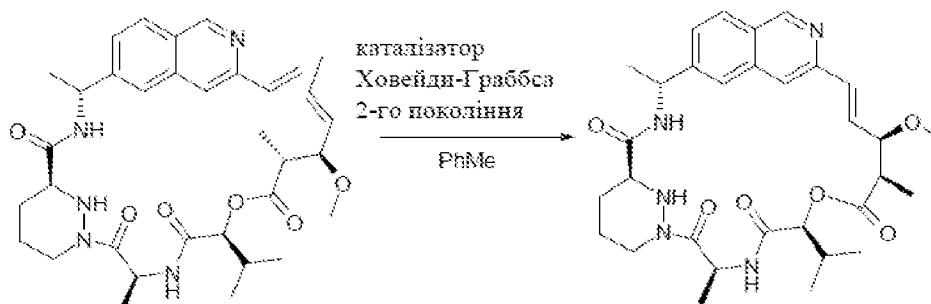
Сполука 2j

Синтез сполуки 2j: Сполуку 2i суспендували у 4 М HCl у 1,4-діоксані (17 мл, 68 ммоль) та додавали метанол (34 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 90 хвил., а потім випарювали, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі ди-HCl солі. Залишок пропускали через картридж для хроматографії з сильним катіонообмінником (SCX), використовуючи для елювання метанол, а потім аміак у метанолі. Основну фракцію збирали та випарювали, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі бежевої твердої речовини (530 мг, 63% у 2 етапах).



Сполука 2k

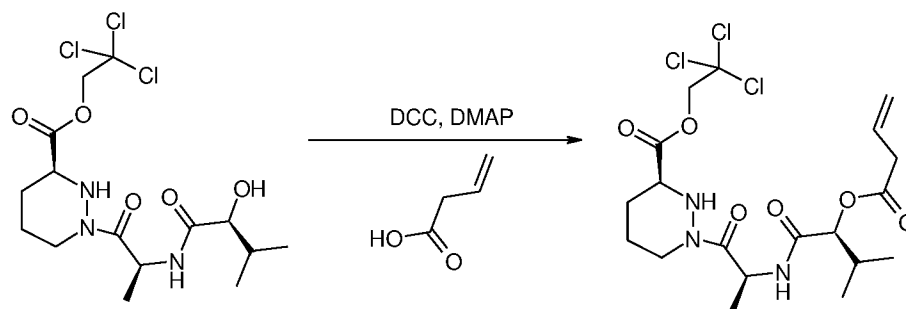
Синтез сполуки 2k: Сполуку 2k отримували за тим же способом, що і Сполуку 1k, спочатку, замінивши сполуку 1g на (S)-1-((S)-2-((S)-2-((E)-(2R,3R)-3-метокси-2-метил-гекс-4-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір (340 мг, 0,59 ммоль), а потім у відповідності з синтезом Сполуки 1g, замінивши (R)-1-(3-вініл-феніл)-етиламін гідрохлорид на дигідрохлорид 2j (160 мг, 0,59 ммоль) у синтезі сполуки 1k, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (240 мг, 66%, 2 етапи) у формі в'язкого світло-коричневого масла.



Сполука 2

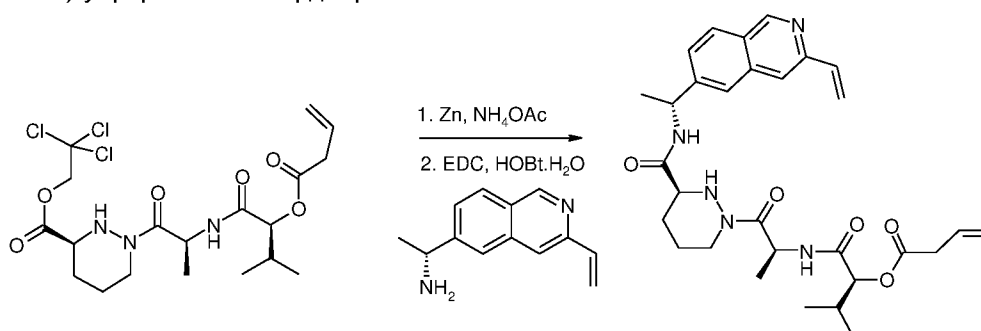
Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Розчин сполуки 2k (300 мг, 0,48 ммоль) у толуолі (161 мл) дегазували азотом впродовж 10 хвил., після чого додавали каталізатор Ховейди-Грabbса 2-го покоління (61 мг, 0,1 ммоль). Перемішуваний розчин нагрівали до 125°C впродовж 2 год., а потім додавали додаткову кількість каталізатору Ховейди-Грabbса 2-го покоління (61 мг, 0,1 ммоль) та продовжували нагрівання впродовж 4 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та концентрували досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, з використанням суміші етилацетат/ацетон 1/0, а потім 3/1, а потім препаративною ТШХ з використанням суміші етилацетат/ацетон 8/1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4 мг, 1%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 0,80-1,11 (m, 6H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,42-1,70 (m, 6H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,89-2,25 (m, 3H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,98-3,18 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,58-3,77 (m, 1H), 4,36-4,67 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,18-5,43 (m, 1H), 5,61-5,76 (m, 1H), 6,40-6,65 (m, 1H), 6,82-7,10 (m, 3H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,85-8,01 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). PXMC (m/z) = 580,3 [M+H], Tr = 1,50 хвил.

ПРИКЛАД 3: Сполука 3



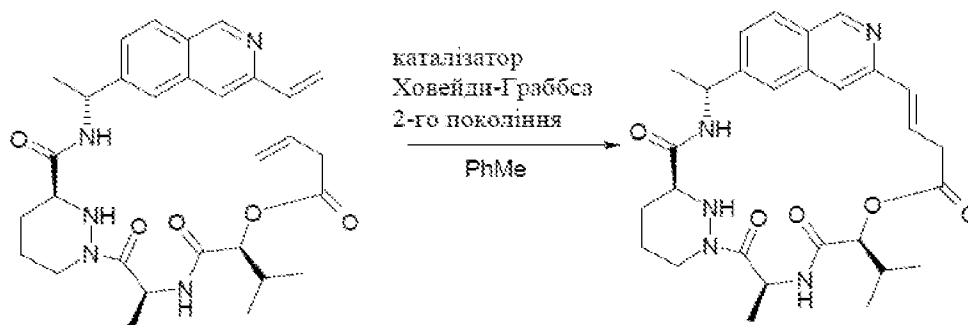
Сполука 3a

Синтез сполуки 3a: Сполуку 3a отримували за тим же способом, що і Сполуку 1f, замінивши сполуку 1c на 3-бутенову кислоту, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (397 мг, 66 %) у формі білої твердої речовини.



Сполука 3b

Синтез сполуки 3b: До розчину сполуки 3a (390 мг, 0,78 ммоль) у тетрагідрофурані (17 мл) та воді (9 мл) додавали порошок цинку (1,11 г, 17,1 ммоль), а потім ацетат амонію (899 мг, 11,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, фільтрат підкисляли до pH 2 концентрованою хлороводною кислотою та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні солі сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом, а потім випарювали разом з толуолом (2 х). Отриманий залишок розчиняли у безводному ацетонітрилі (15 мл) та додавали 2j (211 мг, 0,78 ммоль), а потім гідроксибензотриазол моногідрат (119 мг, 0,78 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (210 мг, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. До реакційної суміші додавали силікагель та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 1/1, а потім етилацетат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (276 мг, 57%, 2 етапи) у формі білої твердої речовини.

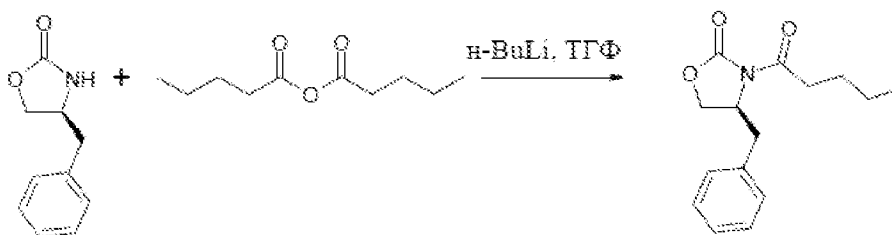


Сполука 3

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: До розчину каталізатору Ховейди-Грabbса 2-го покоління, що нагрівали із зворотним холодильником, (85 мг, 0,14 ммоль) та 2,6-дихлорбензохіноліну (8 мг, 0,05 ммоль) у безводному толуолі (150 мл) додавали розчин сполуки

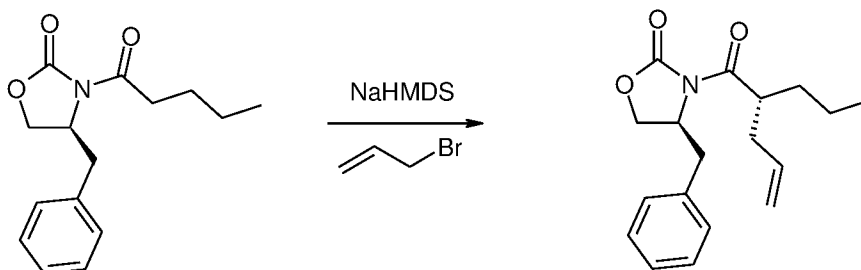
3b (250 мг, 0,45 ммоль) у суміші толуол/дихлорметан (1:1, 9 мл) впродовж 1 год. Через 1 год. нагрівання із зворотним холодильником додавали додаткову кількість каталізатору Ховейди-Граббса 2-го покоління (42 мг, 0,07 ммоль) та продовжували нагрівання впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та випарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/ацетон 1/1, а потім, у результаті чого отримували коричневу піну. Цю речовину далі очищали препаративною ТШХ з використанням суміші етилацетат/ацетон 8/1 (2 х), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2 мг, 1%) у формі білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) 0,73-1,20 (m, 9H), 1,40-2,08 (m, 5H), 2,15-2,61 (m, 4H), 3,14-4,15 (m, 6H), 4,78-5,63 (m, 3H), 6,67-7,03 (m, 2H), 7,38-7,58 (m, 2H), 7,83-8,04 (m, 2H), 9,17 (s, 1H). PXMС (m/z) = 522,2 [$\text{M}+\text{H}$], Tg = 1,33 хвил.

ПРИКЛАД 4 - Сполука 4



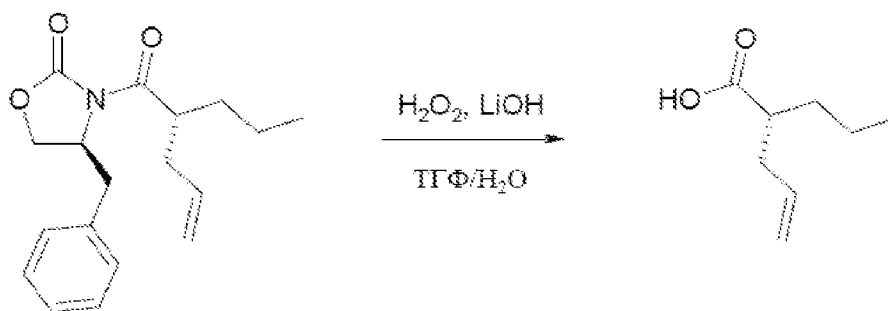
Сполука 4а

Синтез сполуки 4а: До розчину (S)-4-бензил-2-оксазолідинону (3,85 г, 21,7 ммоль) у тетрагідрофурани (10 мл) при -78°C , додавали 2,5 М бутиллітій у гексанах (10 мл, 25 ммоль) та перемішували суміш впродовж 5 хвил. Потім додавали ангідрид валеріанової кислоти (5,15 мл, 26,1 ммоль) та перемішували розчин при -78°C впродовж 50 хвил., а потім додавали сольовий розчин (10 мл). Потім суміші давали нагрітися до кімнатної температури, після чого додавали ще сольового розчину (20 мл). Органічні речовини екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл) та об'єднаний екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували сире масло. Його очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (5,24 г, 92%).



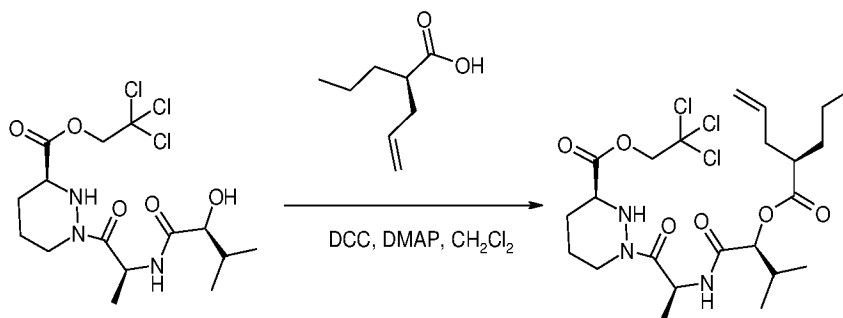
Сполука 4b

Синтез сполуки 4b: Розчин сполуки 4а (5,24 г, 20,0 ммоль) у тетрагідрофурани (50 мл) охолоджували до -78°C . Додавали по краплям 1 М натрій гексаметилдисилазан у тетрагідрофурани (32,1 мл, 32 ммоль) та підтримували внутрішню температуру нижче -70°C . Після завершення додавання продовжували перемішування при -78°C впродовж 1 год. Після закінчення цього часу додавали по краплям алілбромід (6,98 мл, 80,2 ммоль) та підтримували внутрішню температуру між -55°C та -40°C . Після завершення додавання продовжували перемішування при температурі між -55°C та -40°C впродовж 3 год., після чого додавали насичений хлорид амонію (20 мл) та давали суміші нагрітися до кімнатної температури. Органічні речовини екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл), промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та випарювали, у результаті чого отримували сире жовте масло. Його очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 1:0, потім 95:5, потім 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2,95 г, 49%).



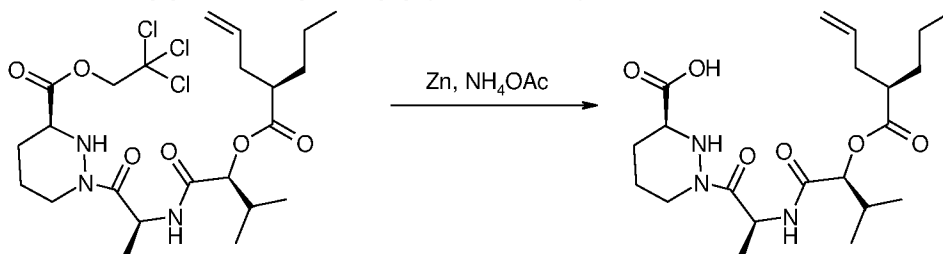
Сполука 4с

Синтез сполуки 4с: Розчин сполуки 4b (2,95 г, 9,79 ммоль) у тетрагідрофурані (72 мл) та воді (36 мл) охолоджували до 0°C. Додавали 30% водний розчин перекису водню (4,72 мл, 48,9 ммоль), а потім розчин гідроксиду літію (470 мг, 19,6 ммоль) у воді (7,2 мл). Суміш перемішували при 0°C та через 3,42 год. Додавали розчин сульфату натрію (11,3 г, 90 ммоль) у воді (36 мл) та перемішували розчин при 0°C впродовж 15 хвил. Цей розчин обробляли насиченим гідрокарбонатом натрію до pH = 9-10, потім водну фазу промивали етилацетатом (3 x 100 мл), потім підкисляли до pH = 1-2 1 М сірчаною кислотою та екстрагували діетиловим ефіром (3 x 100 мл). Екстракти у діетиловому ефірі сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (649 мг, 47%) у формі безбарвного масла.



Сполука 4d

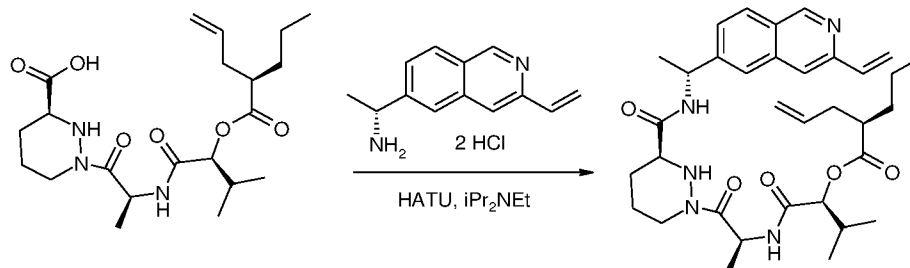
Синтез сполуки 4d: До розчину сполуки 1е (790 мг, 1,82 ммоль) у дихлорметані (9 мл) при кімнатній температурі додавали сполуку 4с (388 мг, 2,19 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (564 мг, 2,74 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (223 мг, 1,82 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 3 год. Після закінчення цього часу реакційну суміш розводили дихлорметаном (50 мл) та промивали насиченим розчином хлориду амонію. Здійснювали зворотну екстракцію водної фази дихлорметаном (2 x 50 мл), об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію та випарювали, у результаті чого отримували білий залишок. Його очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат від 1:0 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (916 мг, 90%).



Сполука 4е

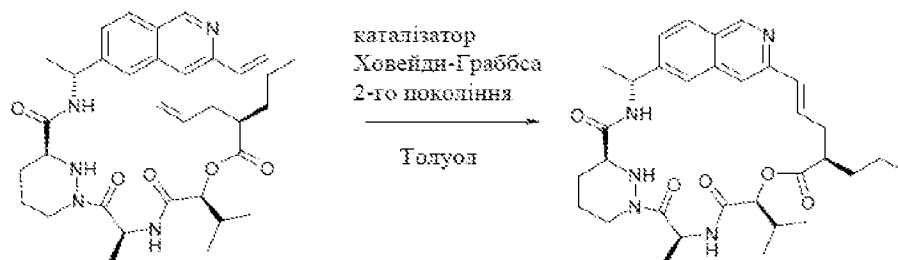
Синтез сполуки 4е: Готували розчин сполуки 4d (916 мг, 1,65 ммоль) у тетрагідрофурані (41 мл) та додавали порошок цинку (2,37 г, 36,2 ммоль), а потім розчин ацетату амонію (1,90 г, 24,7 ммоль) у воді (10,2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт Hyflo® Super Cel®, промиваючи через фільтр етилацетатом та насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Суміш обробляли хлороводневою кислотою (1 М, 5 мл) та розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили

над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували безбарвну смолу. Залишок азеотропували з толуолом (3 x 100 мл), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (675 мг, 89%) у формі білої твердої речовини.



5 Сполука 4f

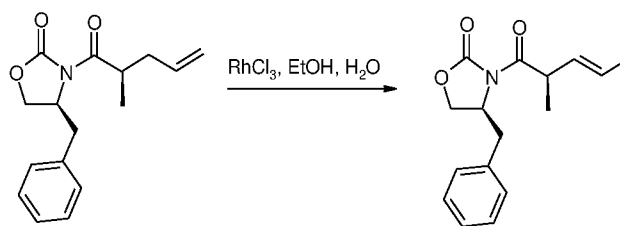
Синтез сполуки 4f: Сполуку 4e (368 мг, 0,87 ммоль) розчиняли у ацетонітрилі (5 мл) та додавали сполуку 2j (180 мг, 0,77 ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (535 мкл, 3,07 ммоль) та 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (409 мг, 1,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 72 год. До реакційної суміші додавали 2 М хлороводневу кислоту (15 мл) та суміш концентрували під вакуумом. Залишок розділяли між водою (100 мл) та етилацетатом (100 мл). Водний шар відділяли та знову екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували неочищений залишок. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, з використанням етилацетату, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (440 мг, 95%) у вигляді білуватої твердої речовини.



Сполука 4

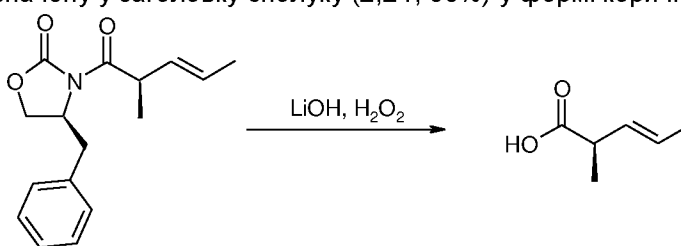
Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Розчин сполуки 4f (440 мг, 0,73 ммоль) у толуолі (242 мл) дегазували азотом впродовж 15 хвилин, потім додавали каталізатор Ховейди-Граббса 2-го покоління (91 мг, 0,15 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 100-110°C впродовж 2,5 год. Після закінчення цього часу додавали ще каталізатору Ховейди-Граббса 2-го покоління (91 мг, 0,15 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 110°C впродовж 1 год. та давали охолонути до кімнатної температури. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексан/етилацетат від 1:1 до чистого етилацетату. Продукт з домішками (160 мг) потім очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту дихлорметан/ацетон від 99:1 до 4:1. Отримували чистий продукт (4,4 мг) разом із фракціями, що містять домішки, які потім очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, яка давала чистий продукт (22,6 мг). (Після очищення збирали зазначену у заголовку сполуку (всього 27 мг, 6%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) 0,93-1,11 (m, 11H), 1,24-1,47 (m, 6H), 1,63-1,82 (m, 3H), 1,84-2,01 (m, 3H), 2,41-2,72 (m, 2H), 2,82 (td, J = 13,1, 3,1 Гц, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 9,8, 3,3 Гц, 1H), 4,70-4,79 (m, 2H), 5,17 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 5,83-5,96 (m, 1H), 6,70 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,85-6,99 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,54 (br d, J = 8,9 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H). РХМС (m/z) 578,3 [M+H], T_г = 1,67 хвил.

ПРИКЛАД 5 - Сполука 5



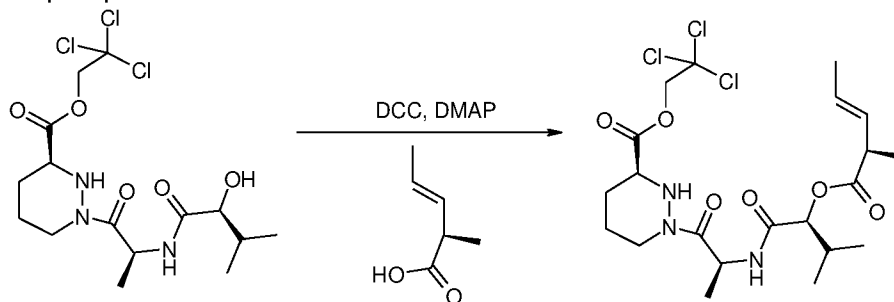
Сполука 5a

Синтез сполуки 5a: До (S)-4-бензил-3-((R)-2-метил-пент-4-єноіл)-оксазолідин-2-ону (отриманого як описано у JACS 1990, 112 (8) 2998-3017, 2,5 г, 9,16 ммоль) у етанолі (13 мл) та воді (1,5 мл) при кімнатній температурі додавали гідрат трихлориду родію (48 мг, 0,23 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80°C впродовж 8 год., охолоджували та концентрували під вакуумом. До отриманого залишку додавали воду та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2,2 г, 88%) у формі коричневого масла.



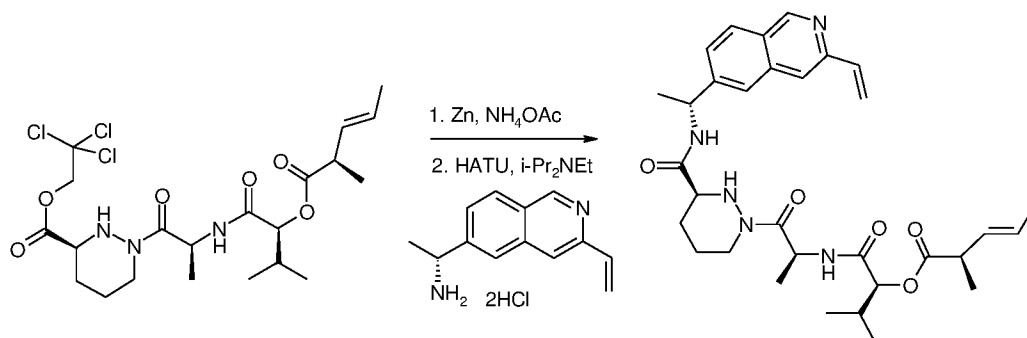
Сполука 5b

Синтез сполуки 5b: До сполуки 5a (2,2 г, 8,1 ммоль) у тетрагідрофурані (60 мл) та воді (20 мл) при 0°C додавали гідроксид літію (16 мл, 2,0 М розчин у воді, 32,2 ммоль) та перекис водню (6,6 мл, 30% водний розчин, 64,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 16 год., а потім гасили, обережно додаючи водний розчин тіосульфату натрію. Реакційну суміш концентрували для видалення тетрагідрофурану, а потім двічі промивали дихлорметаном. Водний шар підкисляли до pH 1 2М хлороводневою кислотою та двічі екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 5/1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (530 мг, 57%) у формі прозорого масла.



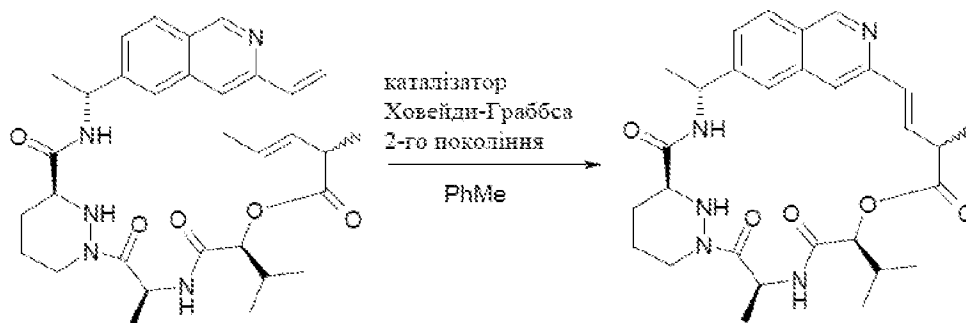
Сполука 5c

Синтез сполуки 5c: Сполуку 5c отримували за тим же способом, що і сполуку 1f, замінивши сполуку 1c на 5b (250 мг, 2,2 ммоль), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (750 мг, 77 %) у формі білої піни.



Сполука 5d

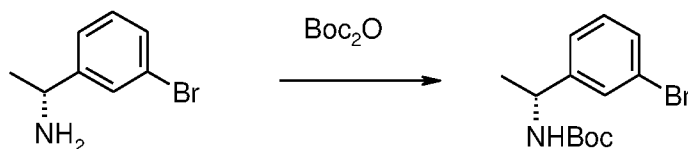
Синтез сполуки 5d: До розчину сполуки 5с (750 мг, 1,42 ммоль) у тетрагідрофурані (35 мл) та воді (20 мл) додавали порошок цинку (2,03 г, 31,2 ммоль), а потім ацетат амонію (1,64 г, 21,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, фільтрат підкисляли до pH 2 концентрованою хлороводною кислотою та двічі екстрагували етилацетатом. Органічні солі сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом, а потім випарювали разом з толуолом (2 х). Отриманий залишок розчиняли у безводному ацетонітрилі (15 мл) та додавали сполуку 2j (385 мг, 1,4 ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (743 мкл, 4,3 ммоль) та 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (755 мг, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. До реакційної суміші додавали силікагель та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, з використанням етилацетату, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (580 мг, 71%, 2 етапи) у формі прозорого в'язкого масла.



Сполука 5

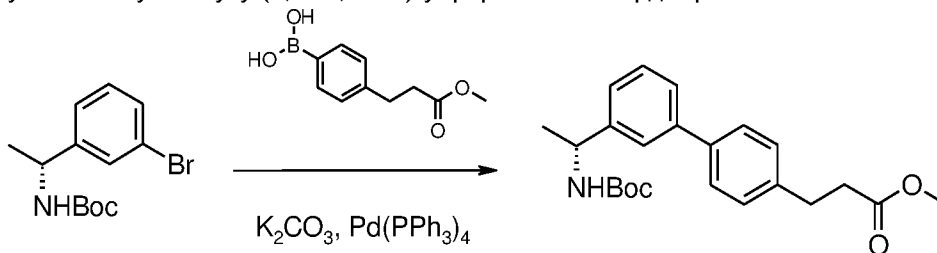
Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Розчин сполуки 5d (250 мг, 0,43 ммоль) у толуолі (144 мл) дегазували азотом впродовж 30 хвилин, а потім нагрівали до 70°C та додавали каталізатор Ховейди-Граббса 2-го покоління (54 мг, 0,09 ммоль). Перемішуваний розчин нагрівали до 125°C впродовж 45 хвил. Додавали додаткову кількість каталізатору Ховейди-Граббса 2-го покоління (50 мг, 0,08 ммоль) та продовжували нагрівання впродовж 2 год. Додавали ще одну порцію каталізатору Ховейди-Граббса 2-го покоління (27 мг, 0,04 ммоль) та продовжували нагрівання впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали ізоціаноацетат калію (120 мг) у метанолі (2 мл). Після перемішування впродовж 1 год. реакційну суміш концентрували приблизно до половини вихідного об'єму, обробляли силікагелем, а потім випарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші етилацетату/ацетон 1/0, потім 5/1, у результаті чого отримували білу тверду речовину. Цю речовину далі очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2 мг, 1%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, d₄-MeOH, суміш діастереомерів 2:1, приведені піки основного діастереомеру) 0,99 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,47 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,56-1,64 (m, 6H), 1,65-1,79 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 3H), 2,09-2,25 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 5,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,18 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,82 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,47 (dd, J = 16,0, 6,3 Гц, 1H), 6,67 (dd, J = 16,0, 1,0 Гц, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 9,14 (s, 1H). PXMC (m/z) = 536,2 [M+H], Tr = 1,30 хвил.

ПРИКЛАД 6 - Сполука 6



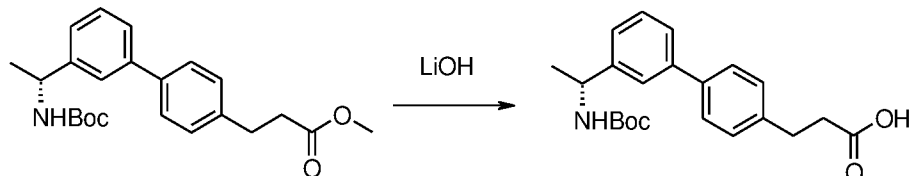
Сполука 6a

Синтез сполуки 6a: Розчин (R)-бром-α-метилбензиламіну (2,0 г, 10 ммоль) у дихлорметані (20 мл) обробляли розчином ди-трет-бутил бікарбонату (2,4 г, 11 ммоль) у дихлорметані (20 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 год. Цей розчин промивали 2М хлороводневою кислотою, водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексан/етилацетат від 20:1 до 6:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2,51 г, 84%) у формі білої твердої речовини.



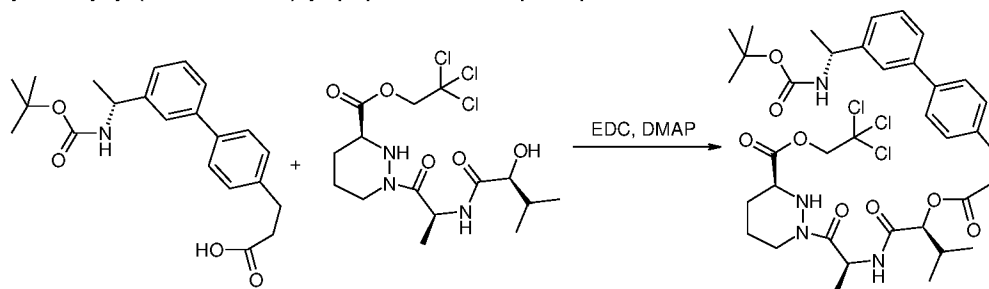
Сполука 6b

Синтез сполуки 6b: Суміш сполуки 6a (900 мг, 3 ммоль), 4-(2-метоксикарбінілетил)фенілборної кислоти (624 мг, 3 ммоль) у 1,2-диметоксигетані (10 мл) та карбонату калію (828 мг, 6 ммоль) у воді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (172 мг, 0,15 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 100°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 1 год. Відділяли органічний шар. Фільтрували органічний шар через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 20:1 до 5:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (958 мг, 83%) у формі білої твердої речовини.



Сполука 6c

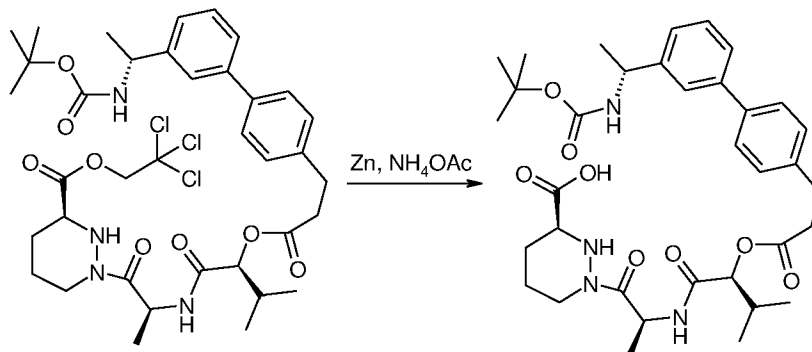
Синтез сполуки 6c: Розчин сполуки 6b (958 мг, 2,5 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) перемішували при 5°C . Додавали розчин гідрату гідроксиду літію (300 мг, 5 ммоль) у воді (5 мл) та перемішували реакційну суміш при 5°C впродовж 1 години, а потім при кімнатній температурі впродовж 1 год. Випарювали більшу частину розчинника та додавали воду та 2М хлороводневу кислоту для доведення рН розчину до рН 2. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином. Фільтрували органічний шар через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (883 мг, 96%) у формі білої твердої речовини.



Сполука 6d

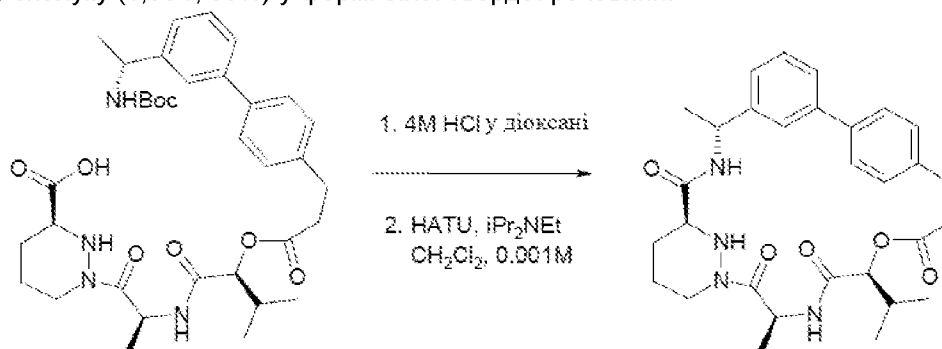
Синтез сполуки 6d: Розчин сполуки 6c (1,6 г, 4,3 ммоль), сполуки 1e (1,86 г, 4,3 ммоль) у

дихлорметані (60 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (1,25 г, 6,5 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (525 мг, 4,3 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 24 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном та промивали розчин водним розчином лимонної кислоти (pH 2-3), водою та сольовим розчином. Фільтрували органічний шар через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 6:4, а потім хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 6:4, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2,0 г, 60%) у формі білої піни.



Сполука 6е

Синтез сполуки 6е: Розчин сполуки 6d (1,96 г, 2,5 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали цинковий пил (3,58 г, 55 ммоль), а потім розчин ацетату амонію (2,9 г, 37,5 ммоль) у воді (25 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали набивку фільтра етилацетатом та 2М хлороводневою кислотою. Фільтрат підкисляли до pH 2 2М хлороводневою кислотою та додавали хлорид натрію до насичення водного шару. Суміш екстрагували етилацетатом (3 х). Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та випарювали розчинник. Залишок випарювали разом з етилацетатом (3 х), толуолом (4 х) та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,56 г, 95%) у формі білої твердої речовини.

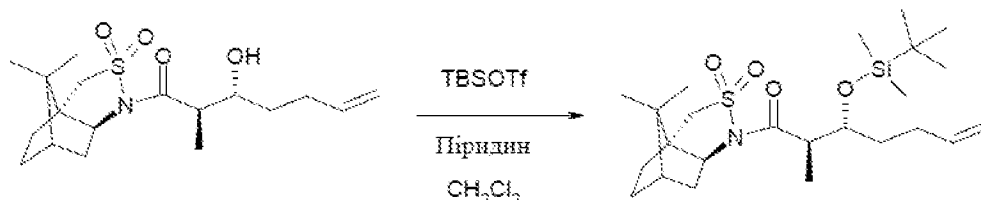


Сполука 6

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Суміш сполуки 6е (850 мг, 1,3 ммоль) у 4М HCl у 1,4-діоксані (12 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 1 год. Розчинник випарювали, а залишок розтирали з діетиловим ефіром (3 х). Отриману тверду речовину збирали, промивали діетиловим ефіром та сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-((S)-2-{3-[3'-((R)-1-аміноетил)-біфеніл-4-іл]-пропіонілокси}-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлорид (1,3 ммоль). Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-{3-[3'-((R)-1-аміноетил)-біфеніл-4-іл]-пропіонілокси}-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлориду (1,3 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (671 мг, 0,9 мл, 5,2 ммоль) у дихлорметані (1300 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміні (988 мг, 2,6 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 20 год. Розчинник випарювали, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/ацетон від 7:3 до 1:1, а потім хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату. Отриману тверду речовину розтирали з ефіром, тверду речовину збирали та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (395 мг, 57%) у

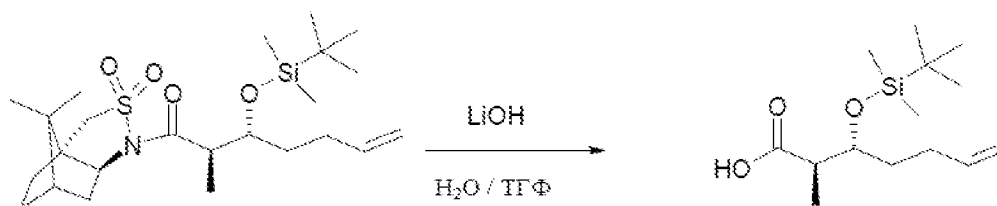
формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,94 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,31 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,54 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,85-2,20 (m, 5H), 2,65-3,10 (m, 5H), 3,53-3,59 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 4,72 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,05 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,24 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,82-4,90 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,37-7,55 (m, 5H). РХМС (m/z) 535,2 [M+H], $T_r = 5,11$ хвил.

ПРИКЛАД 7: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-гідрокси-14-ізопропіл-2,11,17-триметил-15-окса-3,9,12,28-тетрааза-трицикло[21,3,1,1*5,9*]октакоза-1(26),21,23(27),24-тетраєн 4,10,13,16-тетраєн – Сполука 7



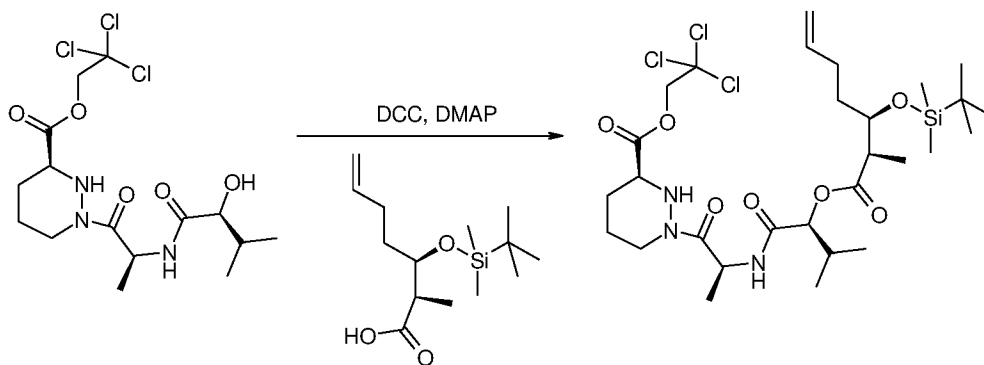
Сполука 7a:

Синтез сполуки 7a: Розчин сполуки 1a (12,0 г, 0,034 моль) у безводному дихлорметані (520 мл) охолоджували до 0°C , а потім додавали піридин (5,5 мл, 0,068 моль), потім трифторметансульфонової кислоти трет-бутилдиметилсиліловий ефір (9 мл, 0,039 моль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 15 хвилин, потім давали нагрітися до кімнатної температури впродовж 1,5 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (400 мл). Здійснювали зворотну екстракцію водного шару дихлорметаном (200 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (200 мл), а потім 2 М хлороводневою кислотою (200 мл). Цей розчин сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (15,29 г, 96%) у формі білої твердої речовини.



Сполука 7b

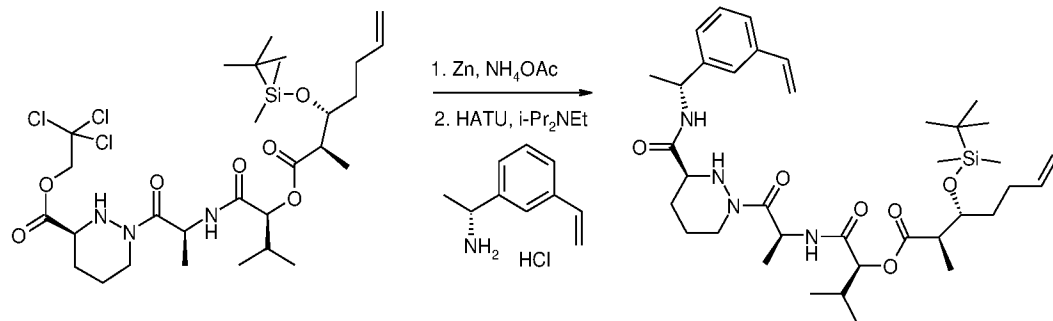
Синтез сполуки 7b: Готували розчин 7a (15,29 г, 0,0325 моль) у тетрагідрофурані (300 мл) та додавали водний розчин гідроксиду літію (2 М, 120 мл). Перемішувану суміш нагрівали до 60°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім обробляли 2М хлороводневою кислотою (250 мл). Шари розділяли та екстрагували водний шар етилацетатом (2 x 200 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували білувату тверду речовину. Тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші діетиловий ефір/ізогексан 3:7, у результаті чого отримували зазначений у заголовку продукт (7,18 г, 81%) у формі безбарвної смоли.



Сполука 7c

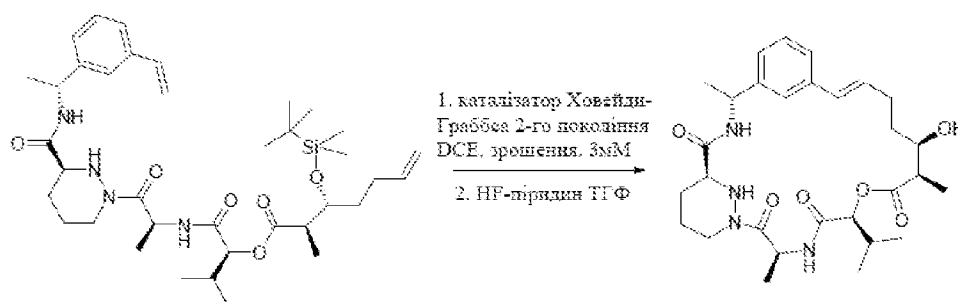
Синтез сполуки 7c: До сполуки 1e (510 мг, 1,2 ммоль) у безводному дихлорметані (4 мл) при

кімнатній температурі та у атмосфері азоту додавали сполуку 7b (385 мг, 1,41 ммоль), дициклогексилкарбодіімід (364 мг, 1,8 ммоль) та 4-N,N-диметиламінопіридин (142 мг, 1,2 ммоль). Білу суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 год., після чого додавали силікагель та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 2/1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (700 мг, 86 %) у формі в'язкого прозорого масла.



Сполука 7d

Синтез сполуки 7d: До розчину сполуки 7c (700 мг, 1,02 ммоль) у тетрагідрофурані (22 мл) та воді (13 мл) додавали порошок цинку (1,46 г, 22,4 ммоль), а потім ацетат амонію (1,2 г, 15,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Отриманий розчин підкисляли до pH 1-2 концентрованою хлороводною кислотою та екстрагували дихлорметаном (2 х). Органічні солі сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом, а потім випарювали разом з толуолом (2 х). Отримане безбарвне в'язке масло розчиняли у безводному ацетонітрилі (8 мл) та додавали сполуку 1j (187 мг, 1,0 ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (900 мкл, 5,1 ммоль) та 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (542 мг, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. До реакційної суміші додавали силікагель та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 1/1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (450 мг, 64%) у вигляді білуватої твердої речовини.

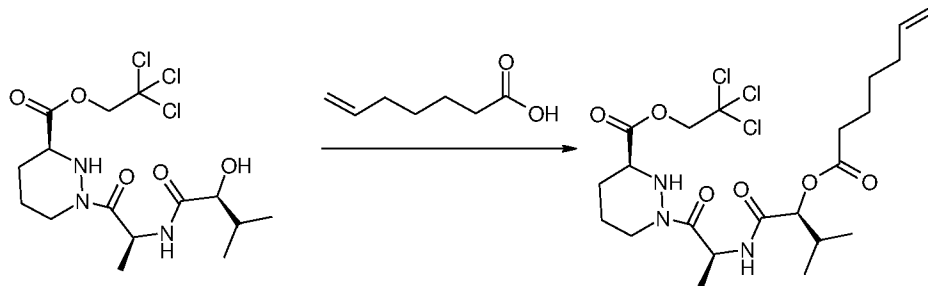


Сполука 7

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Розчин сполуки 7d (450 мг, 0,66 ммоль) у 1,2-дихлорметані (219 мл) дегазували азотом впродовж 15 хвилин, після чого додавали каталізатор Ховейди-Граббса 2-го покоління (41 мг, 0,07 ммоль). Перемішуваний розчин нагрівали до 80°C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, концентрували приблизно до 20 мл, обробляли силікагелем, а потім випарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 1/1, а потім 1/3, у результаті чого отримували (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-14-ізопропіл-2,11,17-триметил-15-окса-3,9,12,28-тетрааза-трицикло[21,3,1,1*5,9*]октакоза-1(26),21,23(27),24-тетраєн-4,10,13,16-тетраон (138 мг) у формі коричневої піни. Цю піну (80 мг, 0,12 ммоль) розчиняли у безводному тетрагідрофурані (6,5 мл) та переносили у поліпропіленову посудину. При температурі навколишнього середовища до реакційної суміші додавали фтороводень•піридин (102 мкл, 1,2 ммоль), а потім перемішували впродовж 1 год. Додавали додаткову кількість фтороводню•піридину (600 мкл, 7,1 ммоль), а потім перемішували впродовж 1 год. Додавали ще суміші фтороводень•піридин (700 мкл, 8,2 ммоль) та через 1 год. гасили реакцію шляхом

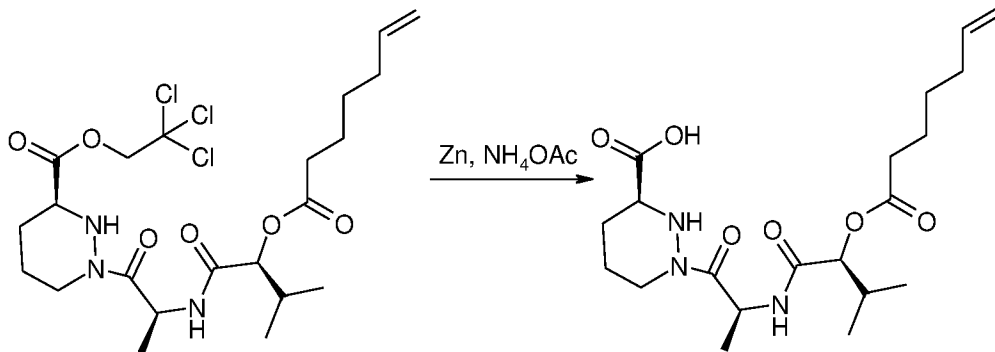
повільного додавання реакційної суміші до перемішуваного розчину етилацетат/насичений водний розчин хлориду амонію. Органічний шар відділяли, а водний шар далі екстрагували етилацетатом (2 x). Об'єднані органічні шари сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші етилацетат/ацетон 8/1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (33 мг, 16%, 2 етапи) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3CN) 0,92 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,26 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,41 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,78-1,89 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 2H), 2,50-2,56 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,32 (td, J = 11,0, 2,4 Гц, 1H), 3,49-3,61 (m, 1H), 4,07 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,97-5,04 (m, 1H), 5,18-5,25 (m, 1H), 6,27-6,34 (m, 1H), 6,38 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 6,96-7,31 (m, 6H). PXC (m/z) = 543,2 [M+H], Tr = 2,27 хвил.

ПРИКЛАД 8: (E)-(2R,5S,11S,14S)-14-Ізопропіл-2,11-диметил-15-окса-3,9,12,28-тетрааза-трицикло[21,3,1,1*5,9*]октакоза-1(27),21,23,25-тетраєн-4,10,13,16-тетраон - Сполука 8



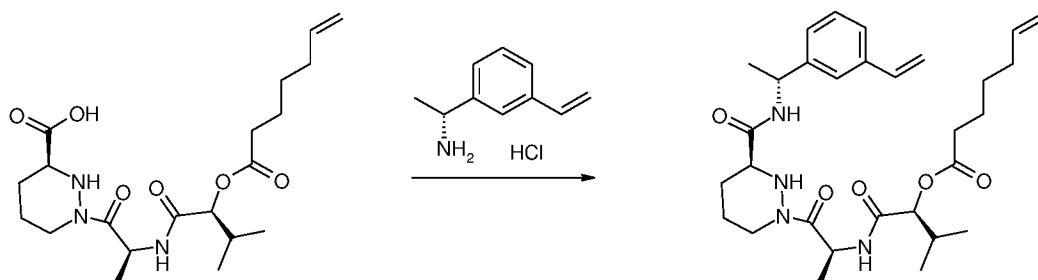
Сполука 8а

Синтез сполуки 8а: До розчину сполуки 1е (791 мг, 1,83 ммоль) у дихлорметані (9 мл) при кімнатній температурі, додавали гепт-6-єнову кислоту (0,296 мл, 2,19 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (564 мг, 2,74 ммоль) та 4-N,N-диметиламінопіридин (223 мг, 1,82 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 год. Після закінчення цього часу реакційну суміш розводили дихлорметаном (50 мл) та промивали насиченим водним розчином хлориду амонію. Здійснювали зворотну екстракцію водної фази дихлорметаном (2 x 50 мл), та об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином (100 мл) та сушили над сульфатом магнію та випарювали, у результаті чого отримували білий залишок. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексан/етилацетат від 1:1 до чистого етилацетату, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (774 мг, 81%).



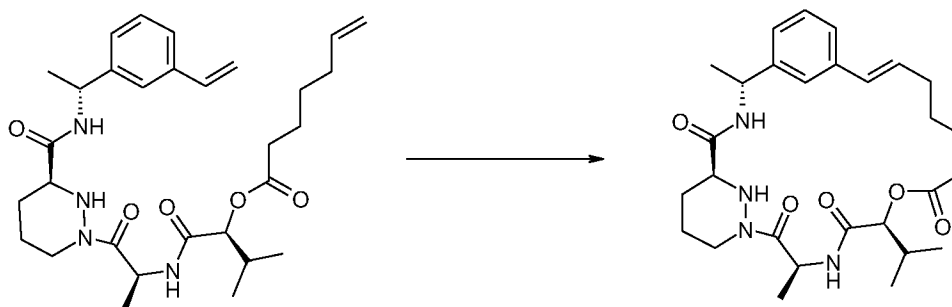
Сполука 8b

Синтез сполуки 8b: Готували розчин сполуки 8а (650 мг, 1,20 ммоль) у тетрагідрофурани (29 мл) та додавали порошок цинку (1,72 г, 26,3 ммоль), а потім розчин ацетату амонію (1,38 г, 18,0 ммоль) у воді (7,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 72 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт Hyflo® Super Cel®, використовуючи для промивки через фільтр етилацетат та насичений водний розчин гідросульфату калію. Суміш обробляли хлороводневою кислотою (1 М, 3 мл) та розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували безбарвну смолу. Залишок азеотропували з толуолом (3 x 100 мл), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (492 мг, кількісний вихід) у формі білої твердої речовини.



Сполука 8с

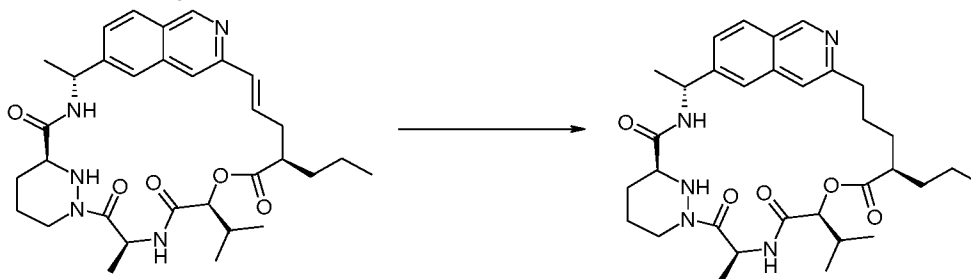
Синтез сполуки 8с: До сполуки 8b (257 мг, 0,63 ммоль), розчиненої у ацетонітрилі (2 мл), додавали сполуку 1j (122 мг, 0,83 ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (435 мкл, 2,5 ммоль) та 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (333 мг, 0,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 год. Суміш випарювали досуха впродовж 48 годин, після чого залишок розділяли між водою (100 мл) та етилацетатом (100 мл). Водний шар відділяли та повторно екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували неочищений залишок. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексану/етилацетату від 7:3 до 1:1 та до чистого етилацетату, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (194 мг, 57%).



Сполука 8

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Розчин сполуки 8с (194 мг, 0,36 ммоль) у 1,2-дихлорметані дегазували азотом впродовж 15 хвилин, потім додавали каталізатор Ховейди-Граббса 2-го покоління (23 мг, 0,04 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 80°C впродовж 2,3 год. Після закінчення цього часу давали реакційній суміші охолотитися до кімнатної температури та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексан/етилацетат від 1:9 до чистого етилацетату. Отримували продукт з домішками (74 мг), який потім очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ, після чого збирали зазначену у заголовку сполуку (28 мг, 15%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD). 0,96 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,99 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,41-1,51 (m, 8H), 1,59-1,82 (m, 4H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,02-2,26 (m, 3H), 2,32-2,57 (m, 2H), 2,80 (td, J = 12,9, 2,2 Гц, 1H), 3,50 (dd, J = 11,0, 2,5 Гц, 1H), 4,39 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,99 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 5,46 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H). РХМС (m/z) 513,2 [M+H], Tr = 2,58 хвил.

ПРИКЛАД 9 - Сполука 9

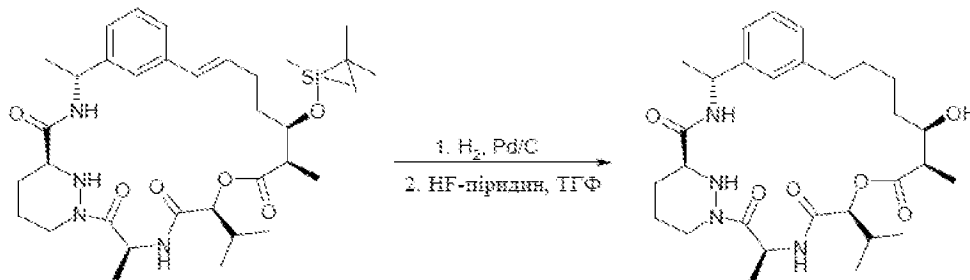


Сполука 9

До розчину Сполуки 4 (16,6 мг, 0,0287 ммоль) у етилацетаті (10 мл) додавали 10% паладій на вугіллі (5 мг) та перемішували у атмосфері водню впродовж 1,5 год. Потім додавали додаткову кількість 10% паладію на вугіллі (5 мг) та продовжували перемішування у атмосфері водню впродовж 24 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт для видалення каталізатору

та випарювали, а потім очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (5,3 мг, 32%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) 0,89-1,05 (m, 9H), 1,29-1,46 (m, 2H), 1,59 (dd, J = 7,1, 1,6 Гц, 6H), 1,65-1,99 (m, 7H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,43-2,58 (m, 1H), 2,74-3,06 (m, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 13,4, 2,7 Гц, 1H), 4,59 (br s, 3H), 4,66 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 5,15 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 5,66-5,78 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,40 (br d, J = 8,7 Гц, 1H), 9,08 (s, 1H). PXMC (m/z) 580,3 [M+H], T_r = 1,53 хвил.

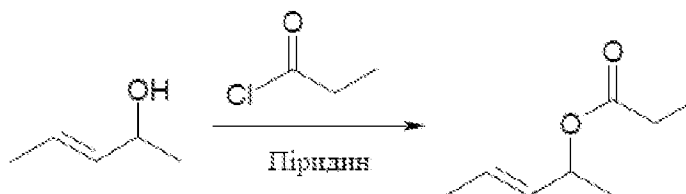
ПРИКЛАД 10: (2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-гідрокси-14-ізопропіл-2,11,17-триметил-15-окса-3,9,12,28-тетрааза-трицикло[21,3,1,1*5,9*]октакоза-1(26),23(27),24-триєн-4,10,13,16-тетраон - Сполука 10



Сполука 10

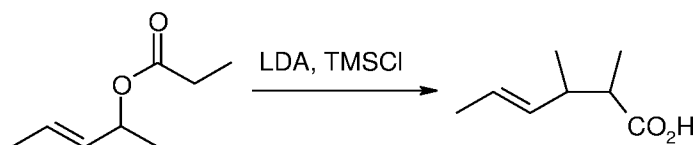
До (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-14-ізопропіл-2,11,17-триметил-15-окса-3,9,12,28-тетрааза-трицикло[21,3,1,1*5,9*]октакоза-1(26),21,23(27),24-тетраєн-4,10,13,16-тетраону (50 мг, 0,08 ммоль) у етилацетаті (10 мл) при кімнатній температурі додавали 10% паладій на вугіллі (50 мг). Систему продували газоподібним воднем та інтенсивно перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали набивку фільтру метанолом. Фільтрат концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розчиняли у безводному тетрагідрофурані (5 мл) та переносили у поліпропіленову посудину. При кімнатній температурі додавали до реакційної суміші фтороводень·піридин (1,3 мл, 15,2 ммоль), а потім перемішували впродовж 3 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом та гасили, акуратно додаючи насичений водний розчин хлориду амонію. Органічний шар відділяли, сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші етилацетат/ацетон 5/1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі білої твердої речовини. Її далі очищали шляхом розтирання з діетиловим ефіром, фільтрації та сушки твердої речовини під вакуумом (20 мг, 48 %, 2 етапи). ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃CN) 0,90-1,00 (m, 6H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,43 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,32-2,08 (m, 11H), 2,45-2,81 (m, 4H), 3,23-3,36 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,67 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,95-5,08 (m, 1H), 5,16-5,29 (m, 1H), 7,03-7,29 (m, 6H). PXMC (m/z) = 545,3 [M+H], T_r = 2,15 хвил.

ПРИКЛАД 11 - Сполука 11



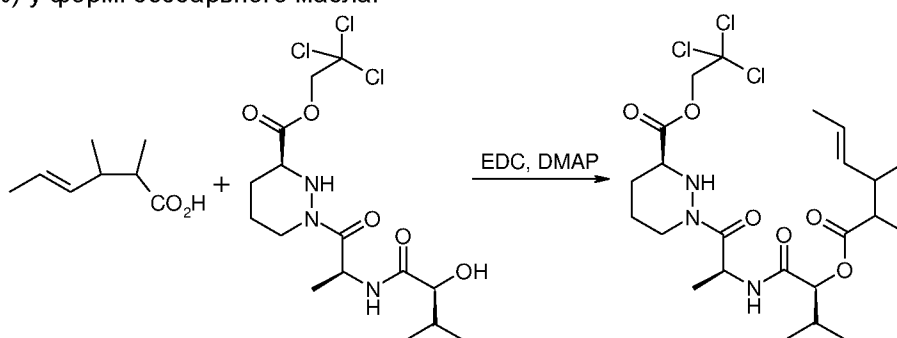
Сполука 11а

Синтез сполуки 11а: Охолоджений (0°C) розчин (E)-пент-3-єн-А1902-олу (1,024 г, 11,887 ммоль) у дихлорметані (30 мл) обробляли послідовно піридином (1,222 г, 1,3 мл, 15,452 ммоль) та пропіонілхлоридом (1,430 г, 1,3 мл, 15,452 ммоль). Після перемішування впродовж 1,5 год. при 0°C реакцію гасили насиченим бікарбонатом натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном, а потім органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елююванням безперервним градієнтом ізогексан/Et₂O від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (787 мг, 46%) у формі безбарвного масла.



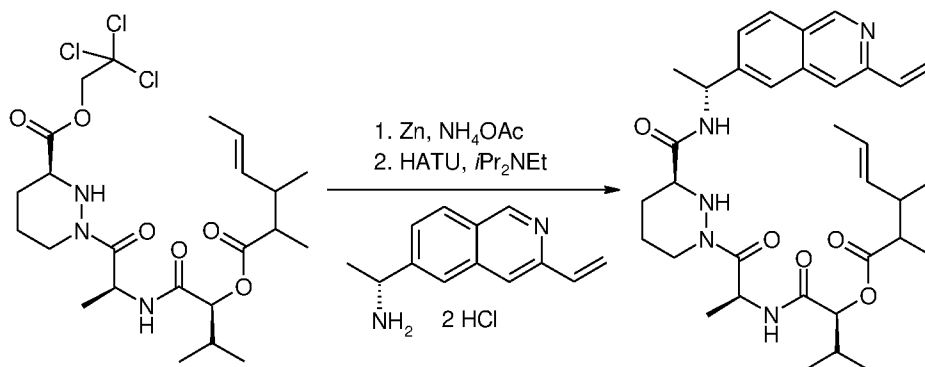
Сполука 11b:

Синтез сполуки 11b: Охолоджений (0°C) розчин N,N-діізопропіламіну (672,0 мг, 930 мкл, 6,641 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) обробляли н-бутиллітієм (2,5 М у гексанах, 2,4 мл, 6,088 ммоль). Після перемішування при 0°C впродовж 20 хвилин цей розчин охолоджували до -78°C та обробляли послідовно хлортриметилсиланом (841,7 мг, 990 мкл, 7,748 ммоль) та розчином 11a (787,0 мг, 5,534 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури. Через 16 год. реакцію гасили 1М хлороводневою кислотою (40 мл) та доводили рН до 2 2М хлороводневою кислотою. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 40 мл), Органічні речовини об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексан/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (375 мг, 48%) у формі безбарвного масла.



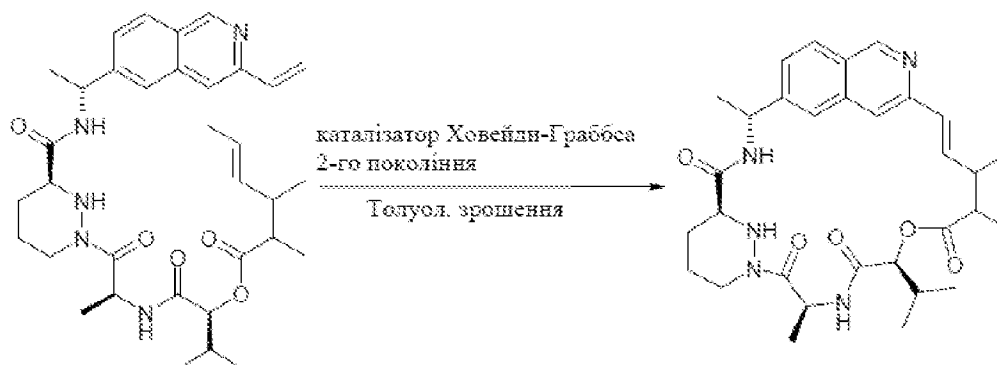
Сполука 11c

Синтез сполуки 11c: Сполуку 11c отримували за тим же способом, що і Сполуку 1f, використовуючи 11b та N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид замість 1c та N,N'-дициклогексилкарбодііміду, з 60% виходом.



Сполука 11d

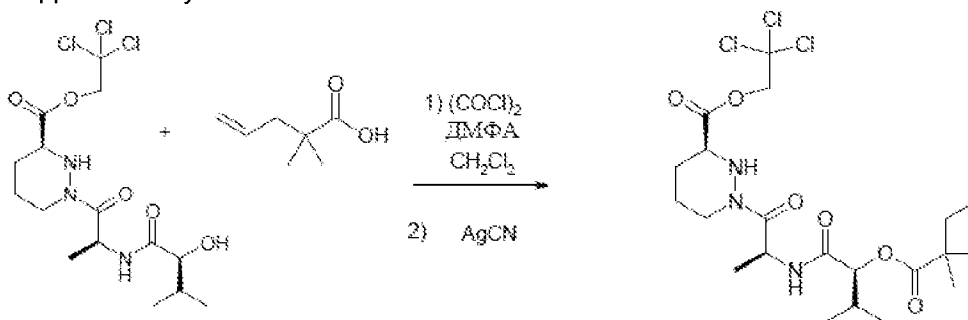
Синтез сполуки 11d: Сполуку 11d отримували за тим же способом, що і Сполуку 1k, спочатку, використовуючи сполуку 11c замість 1f у одержанні сполуки 1g, а потім використовуючи (R)-1-(3-вініл-ізохінолін-6-іл)-етиламіну гідрохлорид замість (R)-1-(3-вініл-феніл)-етиламіну гідрохлориду у відповідності з процедурою, описаною для синтезу сполуки 1k з 1g, з 81% виходом.



Сполука 11

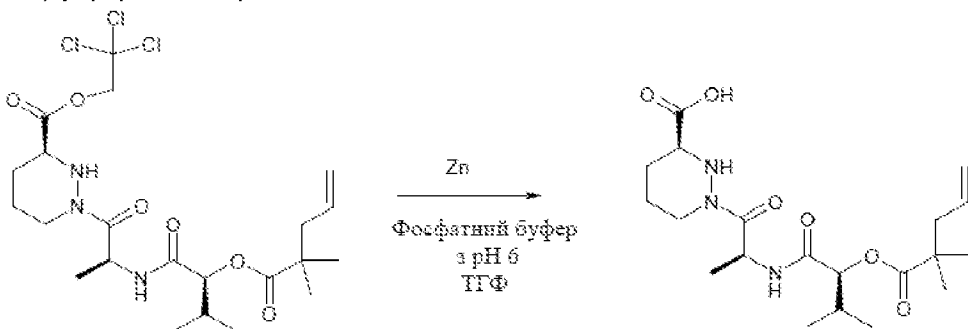
Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Сполуку 11 отримували за тим же способом, що і Сполуку 1, використовуючи сполуку 11d замість 1k та використовуючи толуол замість дихлоретану, з 8% виходом. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,97-1,07 (m, 7H), 1,25 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,31 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,55-1,63 (m, 6H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 3H), 2,14 (уявн. секстет, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,65 (уявн. t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,45 (br d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 4,78 (dd, $J = 6,0, 19,6$ Гц, 2H), 5,15 (уявн. пентет, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,83 (dq, $J = 7,1, 19,9$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J = 6,7, 17,2$ Гц, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 9,10 (s, 1H). PXMC (m/z) 564,1 $[\text{M}+\text{H}]$, 596,1 $[\text{M}+\text{Na}]$, T_r = 3,73 хвил.

ПРИКЛАД 12 - Сполука 12



Сполука 12a

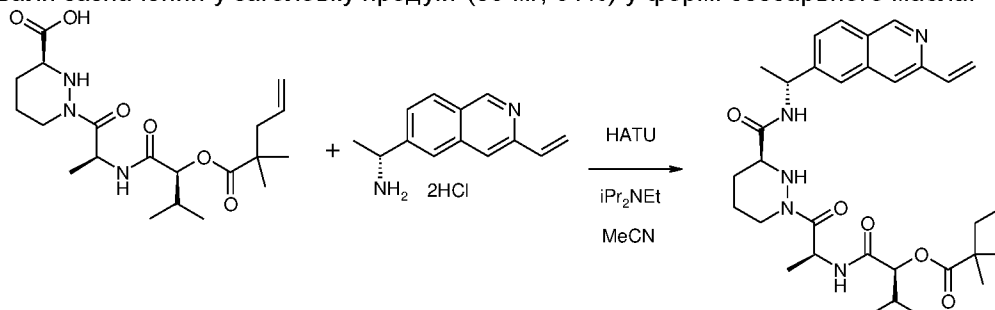
Синтез сполуки 12a: Готували розчин 2,2-диметил-4-пентенової кислоти (202 мг, 1,58 ммоль) у дихлорметані (5 мл) та додавали оксалілхлорид (411 мкл, 4,74ммоль), а потім диметилформамід (5 мкл). Суміш інтенсивно спінювалася та її перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год., а потім випарювали, у результаті чого отримували тверду речовину (241 мг). Тверду речовину розчиняли у толуолі (10 мл) та додавали сполуку 1e (433 мг, 1,0 ммоль), а потім ціанід срібла (310 мг, 2,25 ммоль). Колбу накривали фольгою, щоб виключити доступ світла, а потім нагрівали до 80°C впродовж 10 хвил. Її залишали при кімнатній температурі на ніч. Реакційну суміш нагрівали до 80°C впродовж ще 4,5 год., потім давали охолонути. Її фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували блідо-жовту смолу. Смолу очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші етилацетат/ізогексан 1:3, а потім етилацетат/ізогексан 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (200 мг, 37%) у формі безбарвного масла.



Сполука 12b

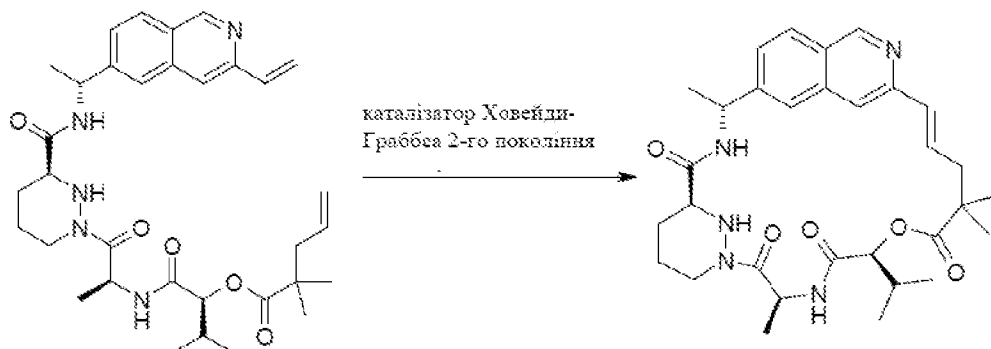
Синтез сполуки 12b: Готували розчин 12a (100 мг, 0,184 ммоль) у тетрагідрофурани (10 мл)

та додавали порошок цинку (360 мг, 5,52 ммоль), а потім фосфатний буфер з рН 6 (1 М, 2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. та додавали ще порошок цинку (120 мг, 1,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 48 год. Реакційну суміш фільтрували для видалення суспендованої твердої речовини. Тверду речовину промивали тетрагідрофураном (15 мл) та буфером з рН 6 (5 мл) та додавали її до фільтрату. Цей розчин випарювали, а залишок очищали хроматографією на колонці С18 з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 0:1 до 1:3 та до 1:1. У результаті отримували зазначений у заголовку продукт (69 мг, 91%) у формі безбарвного масла.



Сполука 12с

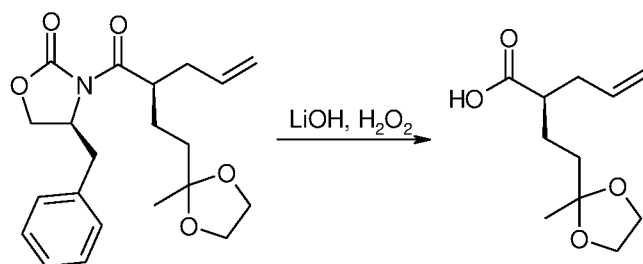
Синтез сполуки 12с: Готували розчин 12b (94 мг, 0,23 ммоль) у безводному ацетонітрилі (5 мл) та охолоджували до 0°C, після чого додавали сполуку 2j (54 мг, 0,23 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 0,92 ммоль) та 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (122 мг, 0,32 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш випарювали на силікагелі та очищали хроматографією на силікагелі, з використанням етилацетату, у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (119 мг, 87%) у формі безбарвної твердої речовини.



Сполука 12

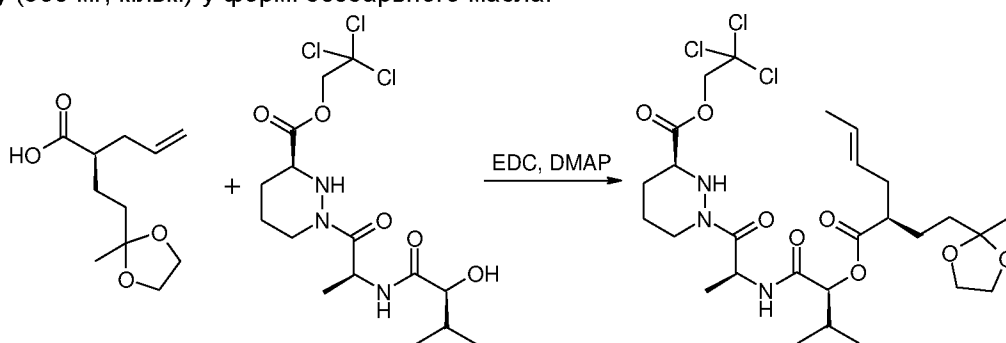
Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Готували розчин сполуки 12с (119 мг, 0,20 ммоль) у толуолі (65 мл) та додавали каталізатор Ховейди-Граббса 2-го покоління (12,5 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110°C у атмосфері азоту впродовж 2 год. та додавали додаткову кількість каталізатор Ховейди-Граббса 2-го покоління (6 мг, 0,01 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 110°C впродовж ще 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім фільтрували, після чого адсорбували на силікагелі. Матеріал очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту етилацетат/ацетон від 1:0 до 9:1. Отриману смолу розтирали з діетиловим ефіром та сушили під вакуумом, у результаті чого отримували білу тверду речовину (29 мг). Цю тверду речовину очищали далі препаративною обернено-фазовою ВЕРХ, у результаті чого отримували зазначений у заголовку продукт (17 мг, 15%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) 1,08 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,59 (d, J = 3,3 Гц, 3H), 1,61 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 1,83-2,00 (m, 3H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,15 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H). PXMC (m/z) 564,1 [M+H], Tr = 3,57 хвил.

ПРИКЛАД 13 - Сполука 13



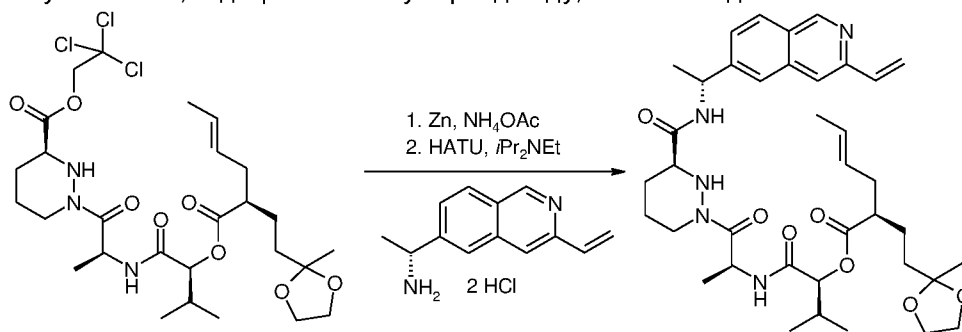
Сполука 13a

Синтез сполуки 13a: Охолоджений (0°C) розчин (S)-4-бензил-3-((R)-2-[2-(2-метил-
[1,3]діоксолан-2-іл)-етил]-пент-4-еноїл)-оксазолідин-2-ону (939,7 мг, 2,516 ммоль), отриманий
5 з WO 2001/024797, у суміші тетрагідрофуран/вода (45 мл, 2:1) обробляли послідовно
перекисом водню (30% у воді, 1,3 мл, 12,580 ммоль) та гідроксидом літію (211,1 мг, 5,032
ммоль). Через 2,5 год. при 0°C, реакцію гасили гідросульфідом натрію (1,4 г). Через 0,5 год.
леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок розводили водою. Водний шар екстрагували
дихлорметаном (2 х), потім підкисляли до pH ~2 та екстрагували дихлорметаном (3 х). Ці
10 останні органічні речовини об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та
видаляли леткі речовини під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку
сполуку (538 мг, кільк.) у формі безбарвного масла.



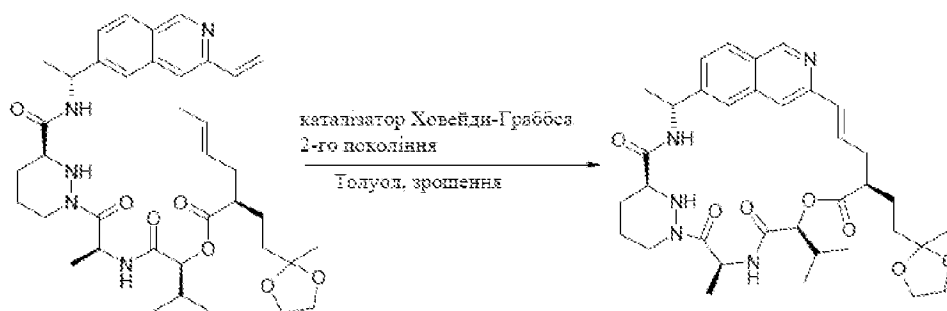
Сполука 13b

Синтез сполуки 13b: Сполуку 13b отримували за тим же способом, що і Сполуку 1f,
15 використовуючи сполуку 13a та N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид
замість сполуки 1c та N,N'-дициклогексилу карбодііміду, з 58% виходом.



Сполука 13c

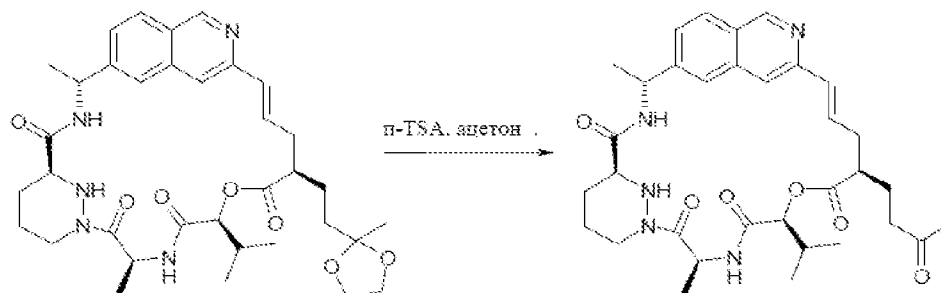
Синтез сполуки 13c: Сполуку 13c отримували за тим же способом, що і Сполуку 1k, спочатку
20 використовуючи сполуку 13b замість сполуки 1f у синтезі сполуки 1g, а потім використовуючи
(R)-1-(3-вініл-ізохінолін-6-іл)-етиламіну гідрохлорид замість (R)-1-(3-вініл-феніл)-етиламіну
гідрохлориду у відповідності з процедурою, описаною для синтезу сполуки 1k зі сполуки 1g, з
73% виходом.



Сполука 13

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Сполуку 13 отримували за тим же способом, що і Сполуку 1, використовуючи сполуку 13с замість сполуки 1к та використовуючи толуол замість дихлорметану з 32% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,88-1,00 (m, 1H), 1,06 (2d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,22-1,42 (m, 4H), 1,52-1,63 (m, 7H), 1,65-1,81 (m, 3H), 1,84-1,99 (m, 3H), 2,16 (уявн. пентет, J = 6,9 Гц, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,83 (dt, J = 2,7, 13,8 Гц, 1H), 3,59-3,72 (m, 1H), 4,46 (br dd, J = 3,3, 13,6 Гц, 1H), 4,69-4,79 (m, 4H), 5,16 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,89 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,84-6,98 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H). РХМС (m/z) 651,2 [M+H], Tr = 3,68 хвил.

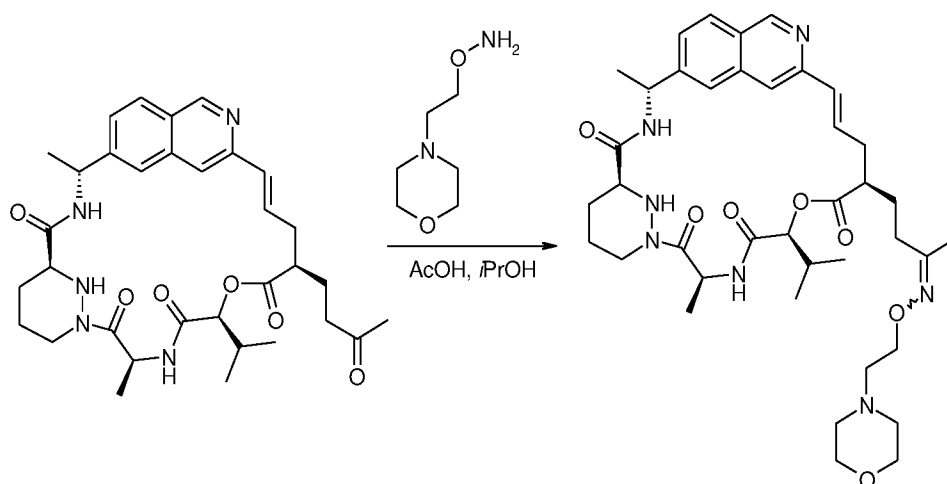
ПРИКЛАД 14 - Сполука 14



Сполука 14

Розчин 13 (183,7 мг, 0,282 ммоль) у ацетоні (10 мл) обробляли пара-толуолсульфоною кислотою (27 мг, 0,141 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. реакцію гасили насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували водний шар етилацетатом (2 x 20 мл). Органічні речовини об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 25г з елюванням безперервним градієнтом ізогексан/ацетон від 1:0 до 2:3, а потім розтирали з сумішшю ізогексан/ацетон, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (49,3 мг, 28%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) 1,04 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,53-1,62 (m, 7H), 1,64-1,79 (m, 1H), 1,84-2,03 (m, 5H), 2,10-2,23 (m, 4H), 2,39-2,53 (m, 1H), 2,54-2,73 (m, 4H), 2,82 (dt, J = 2,9, 13,1 Гц, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 4,46 (br dd, J = 4,0, 12,7 Гц, 1H), 5,17 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 5,91 (, J = 7,1 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H). РХМС (m/z) 606,1 [M+H], Tr = 3,26 хвил.

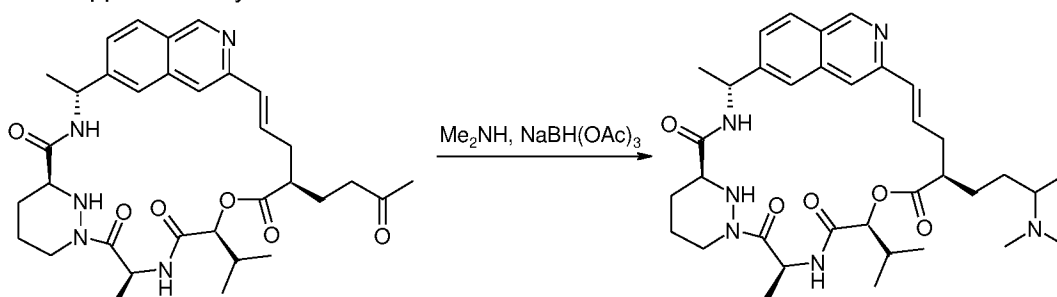
ПРИКЛАД 15 - Сполука 15



Сполука 15

Готували маточний розчин О-(2-морфолін-4-іл-етил)-гідроксиламіну (18 мг, 0,125 ммоль) та оцтової кислоти (крапля) у 2 мл ізопропанолу. До твердої сполуки 14 (16,4 мг, 0,027 ммоль) додавали 1 мл зазначеного маточного розчину та після перемішування при кімнатній температурі впродовж 18 год. очищали сполуку обернено-фазовою ВЕРХ, у результаті чого отримували суміш геометричних ізомерів оксиму (1:1, 13,3 мг, 67%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 1,00-1,10 (m, 6H), 1,54-1,64 (m, 5H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,81-2,04 (m, 8H), 2,09-2,22 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,34-2,90 (m, 12H), 3,53-3,76 (m, 6H), 4,18 (dt, $J = 5,8, 8,5$ Гц, 2H), 4,41-4,51 (m, 1H), 4,68-4,82 (m, 2H), 5,16 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,82-5,96 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 6,84-7,00 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,53 (br dd, $J = 3,1, 9,4$ Гц, 1H), 9,10 (s, 1H). PXMC (m/z) 734,7 [$\text{M}+\text{H}$], $\text{Tr} = 1,08$ хвил.

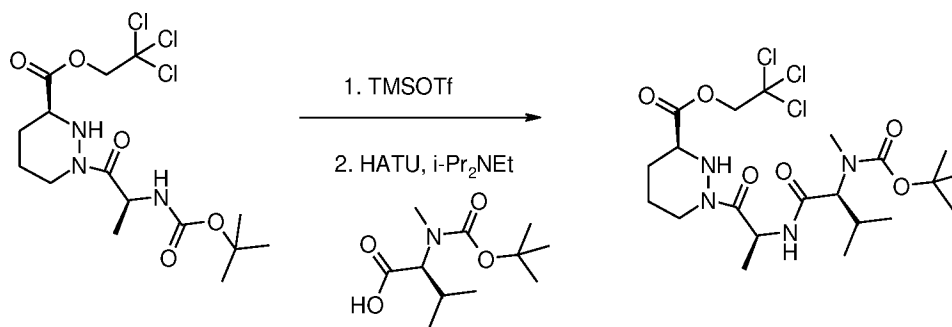
ПРИКЛАД 16 - Сполука 16



Сполука 16

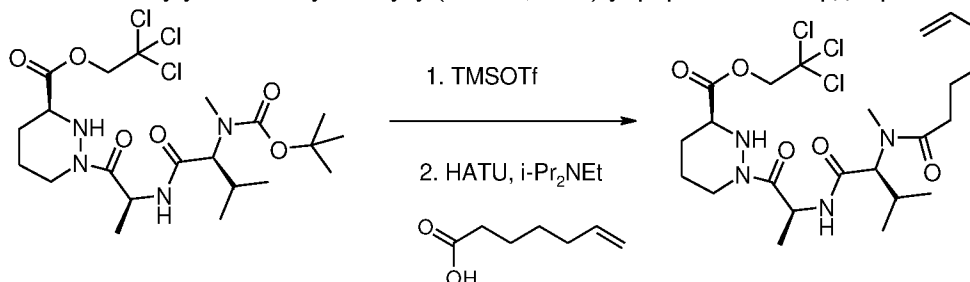
Розчин триацетоксиборогідриду натрію (203,5 мг, 0,96 ммоль) у метанолі (1 мл) та оцтовій кислоті (100 мкл) обробляли послідовно 2 М розчином диметиламіну у метанолі (480 мкл, 0,96 ммоль) та Сполукою 14 (5,8 мг, 0,0096 ммоль). Після перемішування впродовж місяця при кімнатній температурі реакційну суміш завантажували прямо на колонку для обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, яку елюювали градієнтом вода/ CH_3CN від 95:5 до 0:100. У результаті отримували зазначену у заголовку сполуку (1,1 мг, 18%) у формі білої твердої речовини та суміші 1:1 діастереомерів. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,87-0,97 (m, 1H), 1,01-1,09 (m, 6H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,55-1,63 (m, 6H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,84-2,02 (m, 4H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,41-2,72 (m, 7H), 2,73-2,90 (m, 3H), 3,60-3,69 (m, 1H), 4,41-4,51 (m, 1H), 5,17 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,85-5,95 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,85-6,99 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 9,06-9,13 (m, 1H). PXMC (m/z) 635,0 [$\text{M}+\text{H}$], $\text{Tr} = 0,94$ хвил.

ПРИКЛАД 17: (E)-(2R,5S,11S,14S)-14-Ізопропіл-2,11,15-триметил-3,9,12,15,28-пентааза-трицикло[21,3,1,1*5,9*]октакоза-1(27),21,23,25-тетраєн-4,10,13,16-тетраон - Сполука 17



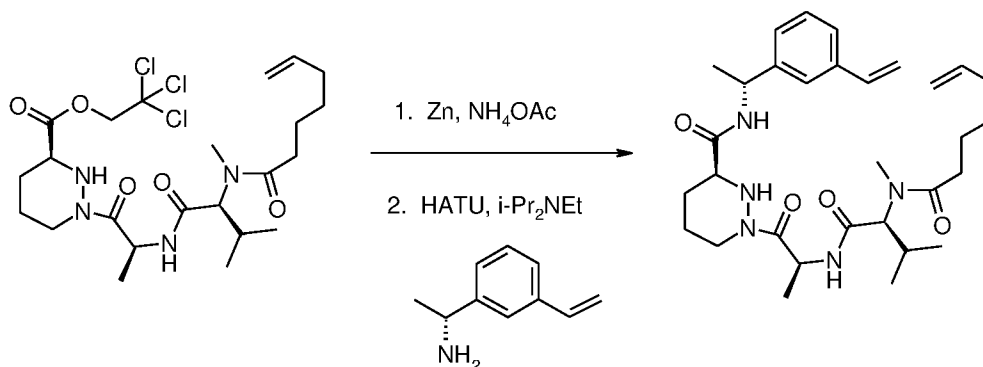
Сполука 17a

Синтез сполуки 17a: Розчин сполуки 1d (1,08 г, 2,5 ммоль) у дихлорметані (35 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали триметилсиліл трифторметансульфонату (682 мг, 0,55 мл, 3,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 45 хвилин. Додавали N,N-діізопропілетиламін (1,29 г, 1,73 мл, 10 ммоль) та випарювали розчинник, у результаті чого отримували неочищений (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір (2,5 ммоль), який використовували на наступному етапі. Розчин неочищеного (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (2,5 ммоль) у ацетонітрилі (30 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали (S)-2-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-3-метил-масляну кислоту (635 мг, 2,75 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,29 г, 1,7 мл, 10 ммоль), а потім 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (1,33 г, 3,5 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинник випарювали, а залишок розчиняли у етилацетаті. Цей розчин промивали водою, 2М хлороводневою кислотою, водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексан/етилацетат від 1:1 до чистого етилацетату, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (950 мг, 70%) у формі білої твердої речовини.



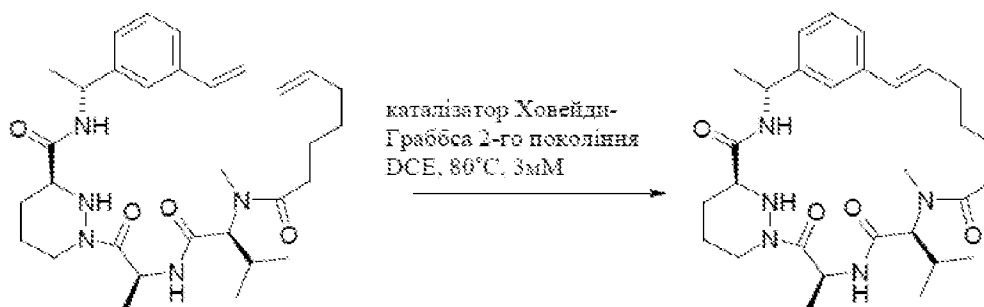
Сполука 17b

Синтез сполуки 17b: Розчин сполуки 17a (950 мг, 1,74 ммоль) у дихлорметані (25 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (577 мг, 0,47 мл, 2,6 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 1 год. Додавали ще триметилсиліл трифторметансульфонат (0,2 мл, 1,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 2 год. Додавали N,N-діізопропілетиламін (903 мг, 1,2 мл, 7 ммоль) та випарювали розчинник, а залишок сушили, у результаті чого отримували неочищений (S)-1-[(S)-2-((S)-3-метил-2-метиламіно-бутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір (1,74 ммоль), який використовували на наступному етапі. Розчин неочищеного (S)-1-[(S)-2-((S)-3-метил-2-метиламіно-бутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (1,74 ммоль) у ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали гепт-6-енову кислоту (268 мг, 0,3 мл, 2,1 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (903 мг, 1,2 мл, 7 ммоль). Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (912 мг, 2,4 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинник випарювали, а залишок розводили етилацетатом. Цей розчин промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, 2М хлороводневою кислотою, водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексан/етилацетат від 3:1 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (710 мг, 74%) у формі білої твердої речовини.



Сполука 17с

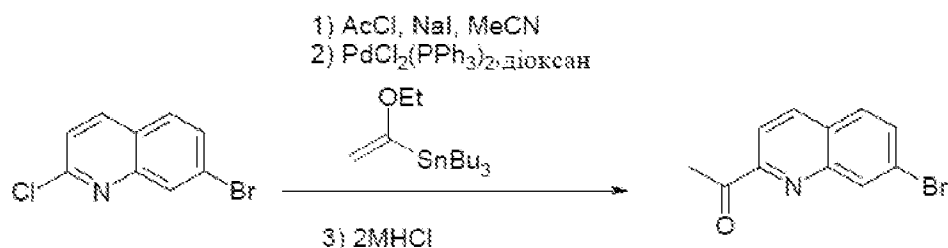
Синтез сполуки 17с: Розчин сполуки 17b (710 мг, 1,3 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали цинковий пил (1,86 г, 28,6 ммоль), а потім розчин ацетату амонію (1,50 г, 19,5 ммоль) у воді (20 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали набивку фільтру етилацетатом та розчином гідросульфату калію (рН ~2). Фільтрат підкисляли до рН 2 2М хлороводневою кислотою та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок випарювали разом з толуолом та сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(гепт-6-еноїл-метиламіно)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту (468 мг, 85%) у формі смоли. Розчин (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(гепт-6-еноїл-метиламіно)-3-метилбутириламіно]пропіоніл]-гексагідропіридазин-3-карбонової кислоти (468 мг, 1,1 ммоль) у ацетонітрилі (25 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали сполуку 1j (200 мг, 1,1 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (710 мг, 1,0 мл, 5,5 ммоль), а потім 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (585 мг, 1,54 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 72 годин. Розчинник випарювали, а залишок розчиняли у етилацетаті. Цей розчин промивали 2М хлороводневою кислотою, водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексан/етилацетат від 1:1 до етилацетату, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі білої твердої речовини (300 мг, 49%).



Сполука 17

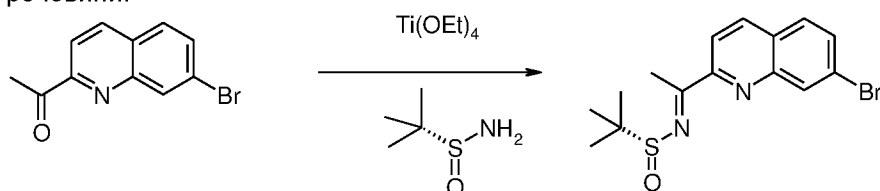
Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Розчин сполуки 17с (276 мг, 0,5 ммоль) у 1,2-дихлорметані (150 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали каталізатор Ховейди-Граббса 2-го покоління (32 мг, 0,05 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 80°C у атмосфері азоту впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали силікагель та випарювали реакційну суміш. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту від етилацетату до суміші етилацетат/ацетон 7:3. Залишок розтирали з ефіром, отриману тверду речовину сушили, збирали, промивали ефіром та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (112 мг, 43%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃CN) δ 0,82 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,90 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,34 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,40-1,90 (m, 10H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 4H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,93 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,58 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,85-4,99 (m, 2H), 6,16-6,51 (m, 3H), 7,12-7,30 (m, 6H). PXMS (m/z) 526,3 [M+H], Tr = 2,16 хвил.

ПРИКЛАД 18 - Сполука 18



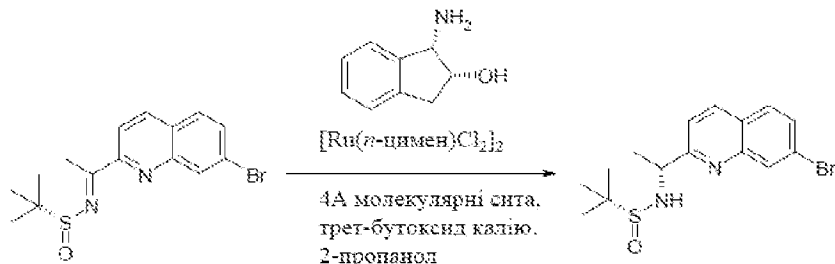
Сполука 18a

- 5 Синтез сполуки 18a: До перемішуваної суспензії 7-бром-2-хлор-хіноліну (Fluorochem, 8,10 г, 33,4 ммоль) та йодиду натрію (50,0 г, 334 ммоль) у ацетонітрилі (27 мл) повільно додавали ацетилхлорид (3,56 мл, 50,0 ммоль). Колбу закупорювали, герметизували та нагрівали при 80°C
- 10 впродовж 3 год., а потім давали охолонути. Суміш обробляли послідовно 10% мас./мас. водним розчином карбонату калію (80 мл), 5% мас./мас. водним розчином сульфату натрію (80 мл) та насиченим водним розчином тіосульфату натрію (80 мл) та екстрагували суміш дихлорметаном (2 х). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали,
- 15 у результаті чого отримували сирий 7-бром-2-йод-хінолін. До цього хіноліну додавали трибутил(1-етоксивініл)станан (13,6 мл, 40,1 ммоль), 1,4-діоксан (67 мл) та біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид (2,37 г, 3,34 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 100°C впродовж 5 год., а потім давали охолонути. Додавали 2 М водний розчин соляної кислоти (67 мл) та перемішували реакційну суміш впродовж 1 год. Суміш фільтрували та промивали тверді речовини етилацетатом, а фільтрат випарювали для видалення органічних речовин. Залишок екстрагували етилацетатом (3 х), об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом
- 20 натрію, фільтрували та випарювали. Продукт очищали на силікагелі з додаванням 10% мас./мас. карбонату калію, використовуючи для елюювання градієнт від 0 до 6% етилацетату у ізогексанах, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (5,5 г, 66%) у формі білої твердої речовини.



Сполука 18b

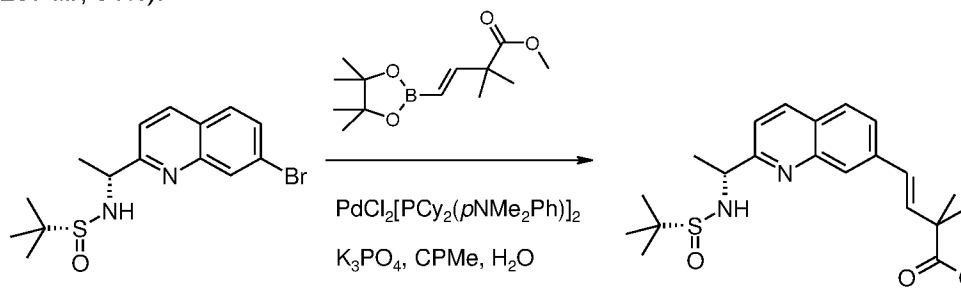
- 25 Синтез сполуки 18b: До розчину сполуки 18a (1,42 г, 5,68 ммоль) у тетрагідрофурані (28 мл) додавали етоксид титану (IV) (2,6 г, 2,35 мл, 11,4 ммоль), а потім (R)-(+)-2-метилпропансульфінімід (825 мг, 6,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C у атмосфері азоту впродовж 6 год. та давали охолонути. Додавали сольовий розчин, а потім етилацетат та фільтрували суспензію через целіт та промивали набивку фільтру етилацетатом. Шар у етилацетаті відділяли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання 10-25% етилацетат у ізогексанах, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (448 мг, 22%).



Сполука 18c

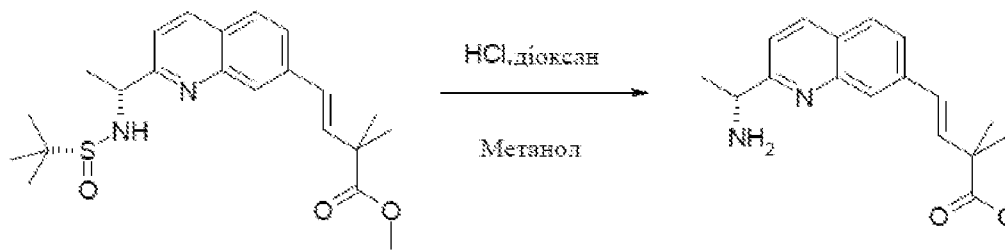
- 35 Синтез сполуки 18c: Суміш (1S, 2R)-(-)-цис-1-аміно-2-інденолу (19 мг, 0,13 ммоль), [Ru(p-цимен)Cl₂]₂ (39 мг, 0,064 ммоль) та 4 Å молекулярних сит у формі порошку (0,7 г) суспендували у безводному 2-пропанолі (3 мл) та перемішували у атмосфері азоту. Суспензію нагрівали при 90°C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 40°C та додавали розчин 18b (448

мг, 1,27 ммоль) у 2-пропанолі (9 мл), а потім розчин трет-бутоксиду калію (36 мг, 0,32 ммоль) у 2-пропанолі (3 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при 40°C, а потім давали їй охолонути. Суміш виливали прямо на силікагелевий картридж та елюювали етилацетатом. Залишок після концентрування очищали на оксиді кремнію, використовуючи для елюювання етилацетат у ізогексанах (від 1:1 до 1:0), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (287 мг, 64%).



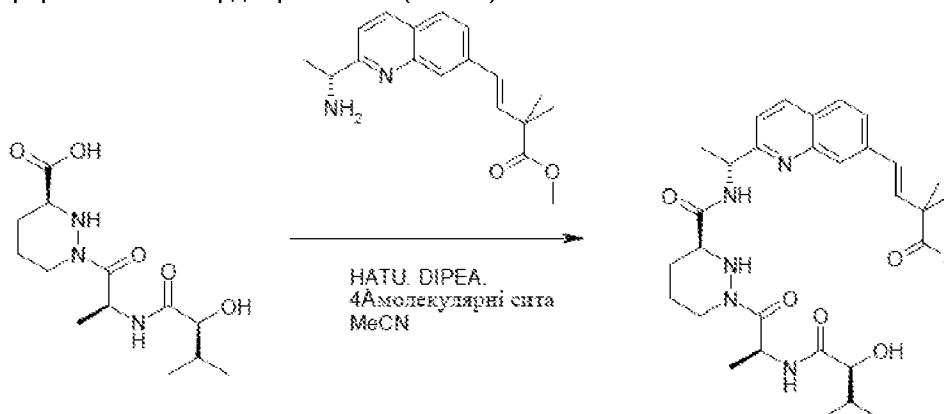
Сполука 18d

Синтез сполуки 18d: Суміш сполуки 18с (207 мг, 0,583 ммоль), (Е)-2,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бут-3-енової кислоти метилового ефіру (170 мг, 0,670 ммоль), біс[(дициклогексил)(4-диметиламінофеніл)фосфін]паладію (II) хлориду (24 мг, 0,029 ммоль) та триосновного фосфату калію (371 мг, 1,75 ммоль) суспендували у циклопентилметиловому ефірі (3 мл) та воді (1,5 мл) та перемішували суміш та нагрівали при 80°C у атмосфері азоту впродовж 5 год. Реакційній суміші давали охолонути та розводили її етилацетатом та водою. Водний шар відділяли та промивали додатково етилацетатом, об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту етилацетату у ізогексанах (від 1:1 до 3:1), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (201 мг, 86 %).



Сполука 18e

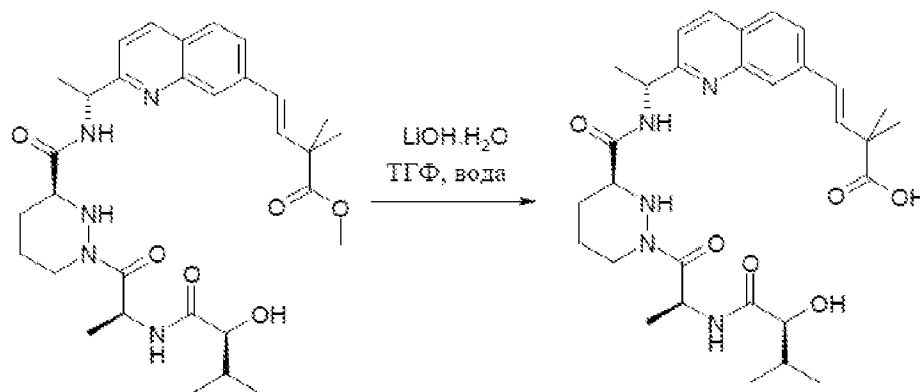
Синтез сполуки 18e: 18d (193 мг, 0,48 ммоль) суспендували у 4 М НСl у 1,4-діоксані (5 мл, 20 ммоль) та додавали метанол (10 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год., а потім випарювали. Залишок розтирали з ефіром, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі жовтої твердої речовини (166 мг).



Сполука 18f

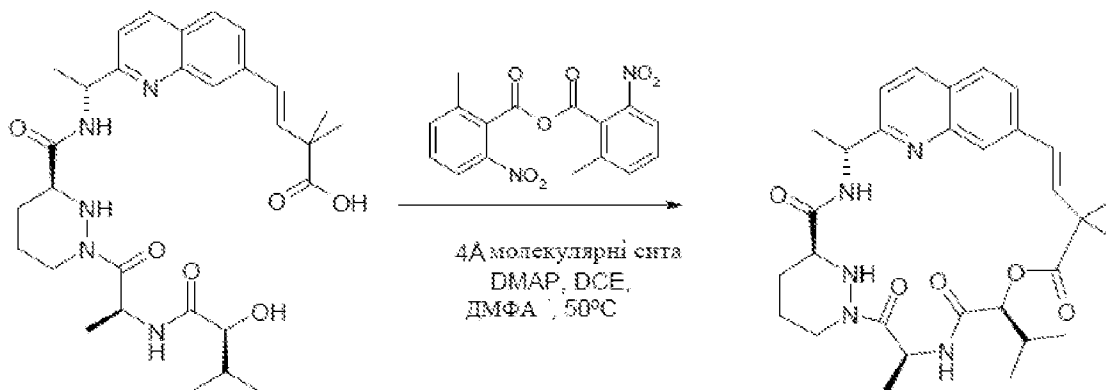
Синтез сполуки 18f: (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту (166 мг, 0,48 ммоль), 18e (190 мг, 0,48 ммоль), O-(7-

азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (256 мг, 0,67 ммоль) та 4Å молекулярні сита у формі порошку суспендували у ацетонітрилі (9,6 мл) у атмосфері азоту. До перемішуваної суміші додавали N,N-діізопропілетиламін (186 мг, 250 мкл, 1,44 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 20 год. Суміш фільтрували через сепаратор фаз, фільтрат випарювали, розчиняли у дихлорметані та промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та насиченим розчином хлориду амонію, а потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту етилацетат у ізогексанах (від 1:1 до 1:0), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли (77 мг, 28 % у 2 етапах).



Сполука 18g

Синтез сполуки 18g: До сполуки 18f (117 мг, 0,201 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл) додавали, при перемішуванні, воду (0,8 мл) та гідроксиду літію моногідрат (9,2 мг, 0,221 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., а потім додавали ще гідроксиду літію моногідрат (36 мг, 0,857 ммоль) та перемішували суміш впродовж ще 19,5 годин. Реакційну суміш випарювали, а залишок азеотропували з толуолом. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з використанням градієнту від 20 до 100% ацетонітрилу у воді, у результаті чого отримували сполуку 18g у формі білої твердої речовини (60 мг, 53 %).

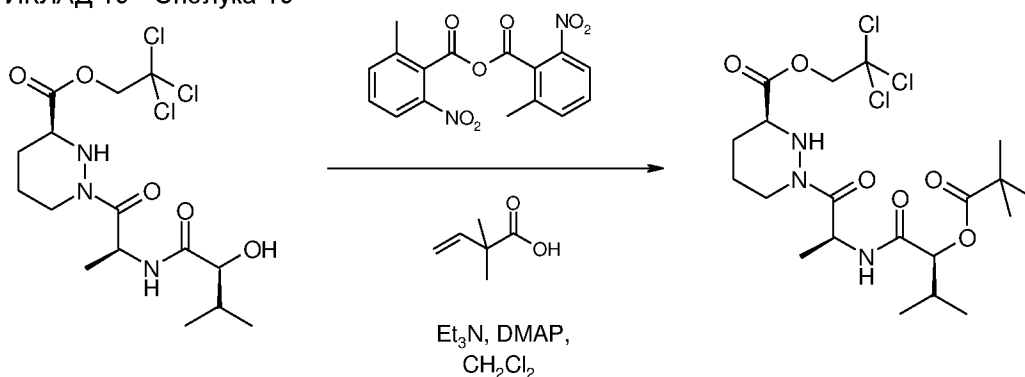


Сполука 18

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Суспензію ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (177 мг, 0,500 ммоль), DMAP (92 мг, 0,750 ммоль) та порошку 4Å молекулярних сит (1 г) у 1,2-дихлорметані (33 мл) перемішували у атмосфері азоту при 50°C. Сполуку 18g (57 мг, 0,100 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл) та додавали цей розчин до суспензії впродовж 5 год. за допомогою шприцевого насоса. Після завершення додавання вихідну колбу, що містить кислоту, промивали додатково кількістю N,N-диметилформаміду (1 мл) та переносили змиви у реакційну посудину на 30 хвил. Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж ще години, а потім давали охолонути. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з використанням градієнту від 5 до 100% ацетонітрилу у воді, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі білої твердої речовини (24,5 мг, 45 %).

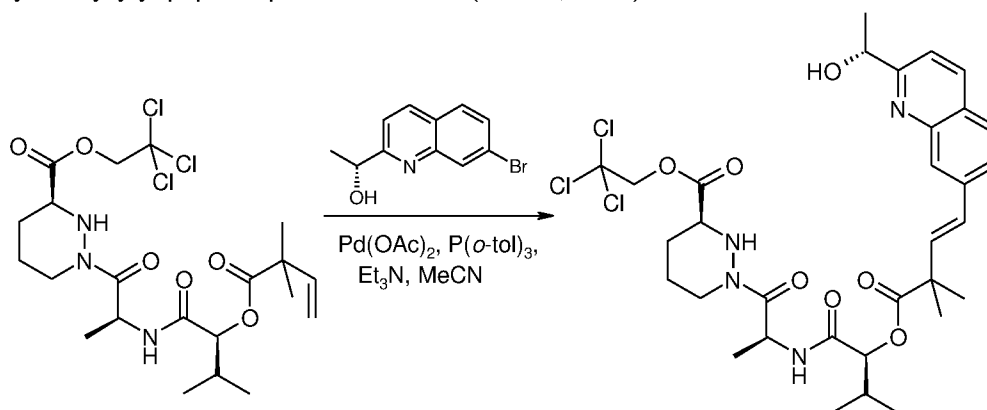
¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,00 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,07 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 1,64 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,24 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,46 (ABq, Δδ_{AB} = 0,18, J_{AB} = 16,3 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5

Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 9,41 (br d, J = 5,6 Гц, 1H). РХМС (m/z) 550,2 [M+H], Tr 2,05 хвил.
ПРИКЛАД 19 - Сполука 19



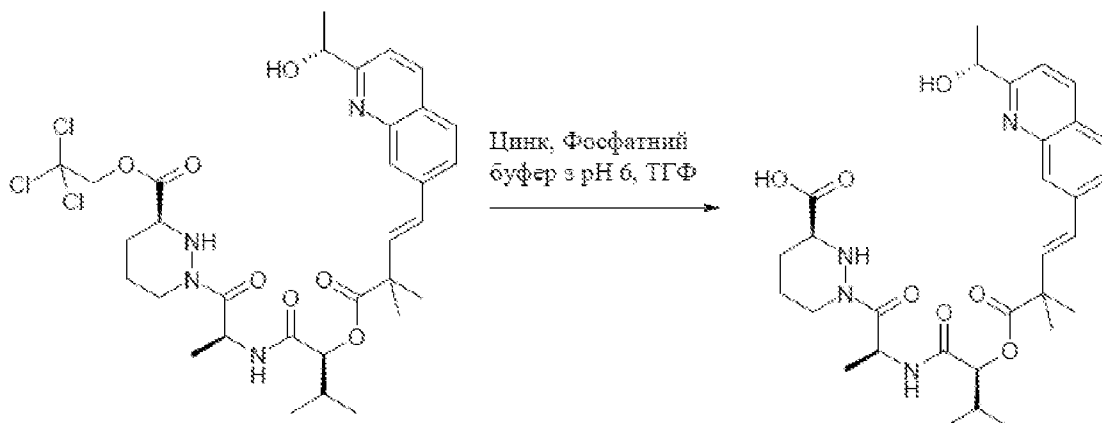
Сполука 19a

- 5 Синтез сполуки 19a: Сполуку 1e (1,08 г, 2,50 ммоль), ангідрид 2-метил-6-нітробензойної
кислоти (1,46 г, 4,25 ммоль), 4-диметиламінопіридин (122 мг, 1,00 ммоль) та порошок 4Å
молекулярних сит суспендували у сухому дихлорметані (11 мл) та перемішували суміш у
атмосфері азоту. Додавали триетиламін (633 мг, 871 мкл, 6,25 ммоль) та розчин 2,2-диметил-
10 бут-3-єнної кислоти (390 мг, 3,43 ммоль) у сухому дихлорметані (1,5 мл) та перемішували
реакційну суміш впродовж 17 год. Суспензію пропускали через картридж сепаратору фаз та
випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням
градієнту етилацетату у ізогексанах (від 1:4 до 2:3), у результаті чого отримували зазначену у
заголовку сполуку у формі коричневої смоли (735 мг, 56 %).



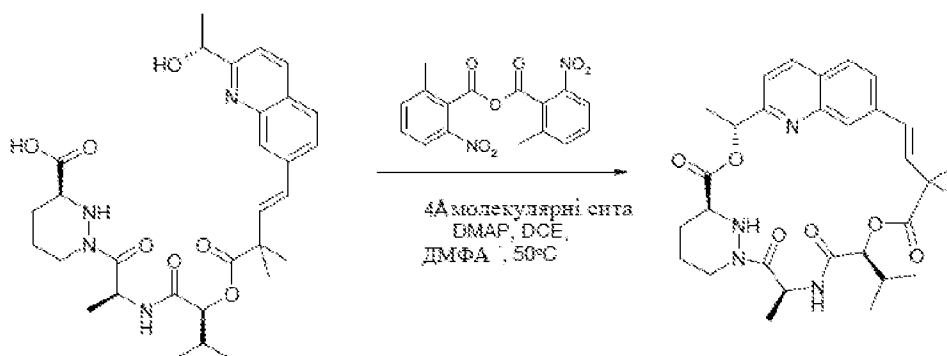
Сполука 19b

- 15 Синтез сполуки 19b: Сполуку 19a (124 мг, 0,235 ммоль), (R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етанол
(65 мг, 0,258 ммоль), ацетат паладію (8 мг, 0,035 ммоль), три(o-толіл)фосфін (22 мг, 0,071
ммоль) та триетиламін (48 мг, 66 мкл, 0,47 ммоль) суспендували у ацетонітрилі (2,35 мл).
20 Реакційну суміш нагрівали та перемішували при 120°C впродовж 2 год. у мікрохвильовому
реакторі. Залишок випарювали та суспендували у етилацетаті та насиченому розчині хлориду
амонію. Органічний шар відділяли та промивали насиченим розчином хлориду амонію, потім
водою, та здійснювали зворотну екстракцію водних змивів етилацетатом. Об'єднані органічні
шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та
випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту
25 етилацетату у ізогексанах (від 1:1 до 3:1), у результаті чого отримували зазначену у заголовку
сполуку у вигляді жовтої смоли (38 мг, 23%).



Сполука 19с

Синтез сполуки 19с: До розчину сполуки 19b (58 мг, 0,083 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали цинк (218 мг, 3,33 ммоль) та фосфатний буфер з рН 6 (1 мл). Реакційну суміш перемішували з високою швидкістю впродовж 18 год. Додавали цинк (218 мг, 3,33 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до 40°C впродовж 1 год. та давали охолонути. Суміш фільтрували через сепаратор фаз, промиваючи тетрагідрофураном та фосфатним буфером з рН 6. Фільтрат розводили етилацетатом та водою та додатково екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Водну фазу випарювали до приблизно половини об'єму та екстрагували етилацетатом (5 х), об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували, об'єднували з рештою продукту та випарювали з одержанням жовтої смоли (51 мг).



Сполука 19

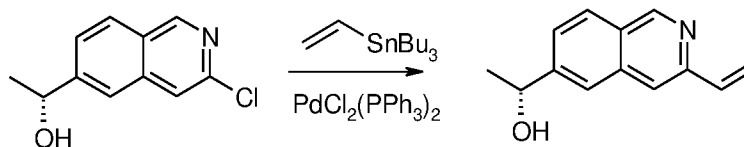
Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Суспензію ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (143 мг, 0,415 ммоль), 4-диметиламінопіридину (76 мг, 0,623 ммоль) та порошку 4Å молекулярних сит (1 г) у 1,2-дихлорметані (27 мл) перемішували у атмосфері азоту при 50°C. Сполуку 19с (51 мг, 0,083 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (3 мл) та додавали цей розчин до суспензії впродовж 3,5 год. за допомогою шприцевого насоса. Після завершення додавання вихідну колбу, що містить кислоту, промивали додатково кількістю N,N-диметилформаміду (1 мл) та переносили змиви у реакційну посудину на 10 хвил. Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж ще години, а потім давали їй охолонути. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з використанням градієнту від 10% до 100% ацетонітрилу у воді. Залишок далі очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту від 50% до 60% етилацетат у ізогексанах (від 1:1 до 3:2), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі безбарвної смоли (1,7 мг, 4% у 2 етапах). ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,94 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,65 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,73 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,89 – 2,03 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,39 (br d, J = 13,4 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,93 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 6,34 (ABq, Δδ_{AB} = 0,11, J_{AB} = 16,6 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 1,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 551,2 [M+H], Tr = 2,22 хвил.

ПРИКЛАД 20 - Сполука 20



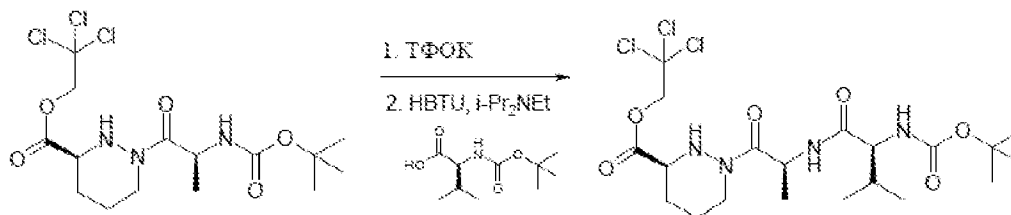
Сполука 20а

Синтез сполуки 20а: Димер дихлор-(*p*-кумен)рутенію (II) (3 мг, 0,005 ммоль) та (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-тозил-1,2-дифенілаетилендіамін (4,4 мг, 0,012 ммоль) суспендували у дегазованій воді (2 мл) та дегазували суміш азотом впродовж 15 хвил. Суміш перемішували при 70°C у атмосфері азоту впродовж 90 хвил. Отриманий жовтий розчин охолоджували до кімнатної температури. Сполуку 2f (206 мг, 1 ммоль), додавали форміат натрію (340 мг, 5 ммоль) та дегазований тетрагідрофуран (1 мл) та дегазували реакційну суміш азотом впродовж 5 хвил. Реакційну суміш енергійно перемішували при 40°C впродовж 2,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 4:1 до 2:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (193 мг, 92%) у формі білої твердої речовини.



Сполука 20b

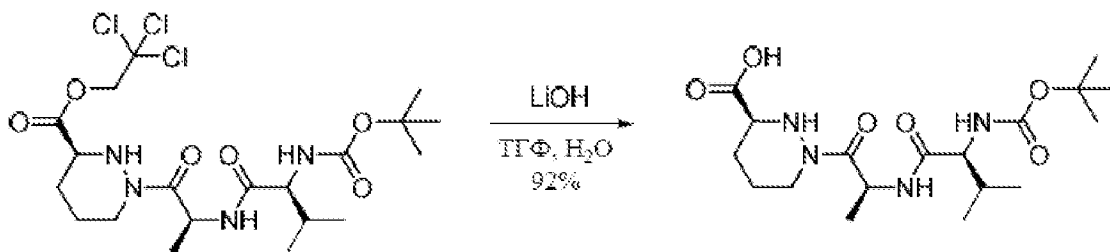
Синтез сполуки 20b: 1,4-діоксан (5 мл) дегазували азотом, додавали сполуку 20а (208 мг, 1 ммоль), трибутил(вініл)олово (951 мг, 0,9 мл, 3 ммоль) та біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид (70 мг, 0,1 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 150°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 1 год. Додавали ще трибутил(вініл)олово (0,3 мл, 1 ммоль) та біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид (70 мг, 0,1 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 150°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували суміш через фільтруючу добавку та промивали набивку фільтру етилацетатом. Фільтрат випарювали, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 4:1 до 2:1, а потім хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 3:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (100 мг, 50%) у формі білої твердої речовини.



Сполука 20с

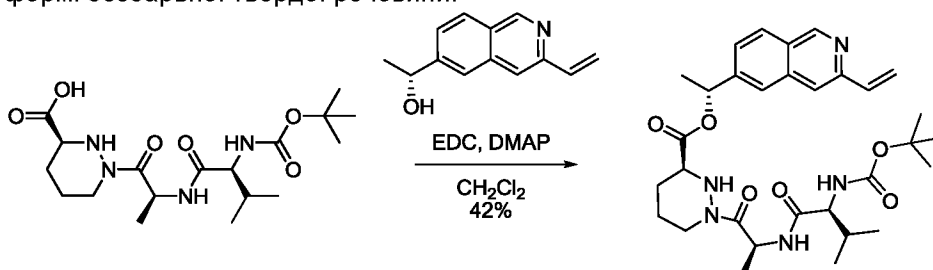
Синтез сполуки 20с: Готували розчин сполуки 1d (6,88 г, 15,9 ммоль) у дихлорметані (200 мл) та додавали трифтороцтову кислоту (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. ТШХ показала, що реакція завершилась. Цей розчин випарювали, у результаті чого отримували коричневе масло. Його азеотропували з толуолом (50 мл) та сушили отримане масло під вакуумом, у результаті чого отримували сіль трифтороцтової кислоти (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (7,8 г) у формі коричневої смоли. Розчин ((S)-1-карбамоіл-2-метилпропіл)-карбамоїнової кислоти трет-бутилового ефіру у ацетонітрилі (300 мл) охолоджували до 0°C, після чого додавали *N,N*-діізопропілетиламін (13,8 мл, 79,7 ммоль) та 2-(1*H*-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат (6,33 г, 16,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 15 хвилин, а потім додавали розчин солі трифтороцтової кислоти (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (приблизно 15,9 ммоль) у ацетонітрилі (85 мл). Реакційну суміш

перемішували при 0°C впродовж ще 20 хвил., а потім давали їй нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 15 годин. Реакційну суміш випарювали, потім повторно розчиняли у етилацетаті (250 мл). Цей розчин промивали водою (150 мл), потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували червоне масло. Його очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексан/етилацетат 7:3, потім ізогексан/етилацетат 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (8,2 г, 92%) у формі блідо-помаранчевої аморфної твердої речовини.



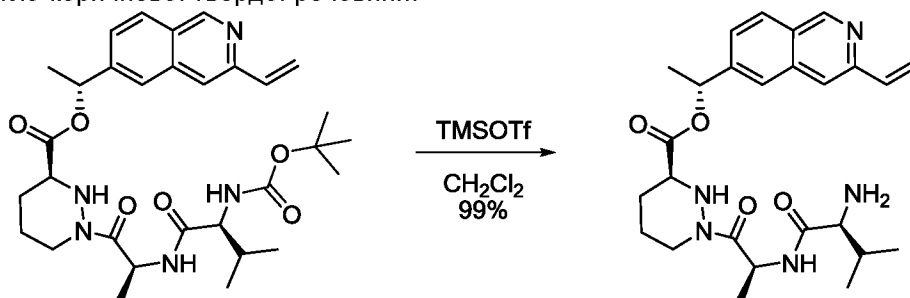
Сполука 20d

Синтез сполуки 20d: До розчину сполуки 20с (530 мг, 1,00 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) та воді (2 мл) додавали гідроксид літію (26 мг, 1,1 ммоль) при 23°C у атмосфері аргону. Через 19 год. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та очищали сирий осад колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 12 g Combiflash HP Gold, градієнт 0-20% метанол/дихлорметан), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (339 мг, 92%) у формі безбарвної твердої речовини.



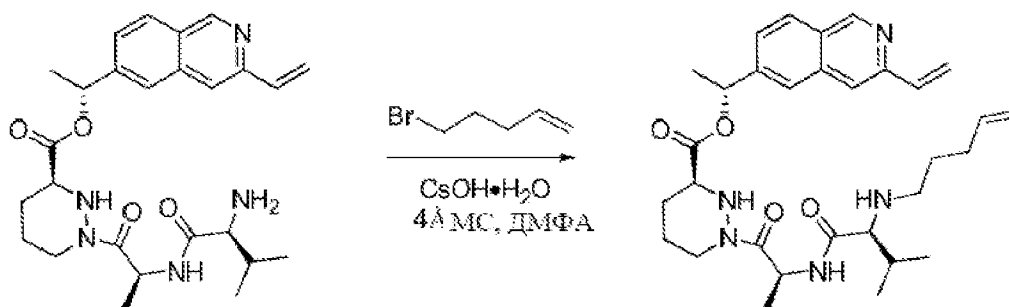
Сполука 20e

Синтез сполуки 20e: До розчину сполуки 20d (339 мг, 0,920 ммоль) та сполуки 20bl (183 мг, 0,920 ммоль) у дихлорметані (4,6 мл) додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідроклорид (211 мг, 1,10 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (56,2 мг, 0,46 ммоль) при 23°C у атмосфері аргону. Через 21 год. реакційну суміш безпосередньо очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (Колонка 24 г Combiflash HP Gold Column, градієнт 0-100% етилацетат/гексани), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (224 мг, 42%) у формі світло-коричневої твердої речовини.



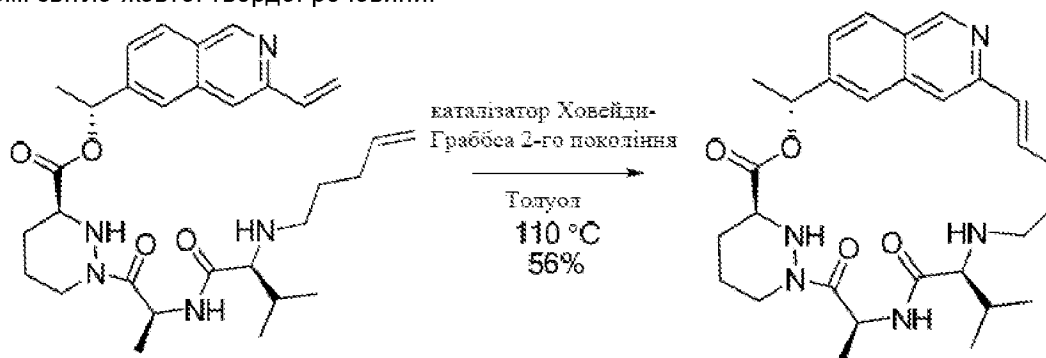
Сполука 20f

Синтез сполуки 20f: До розчину сполуки 20e (224 мг, 0,390 ммоль) у дихлорметані (2,0 мл) додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (128 мг, 0,58 ммоль) при 0°C у атмосфері аргону. Через 2 год. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (188 мг, 99%) у формі світло-жовтого масла, яке використовували без додаткового очищення.



Сполука 20g

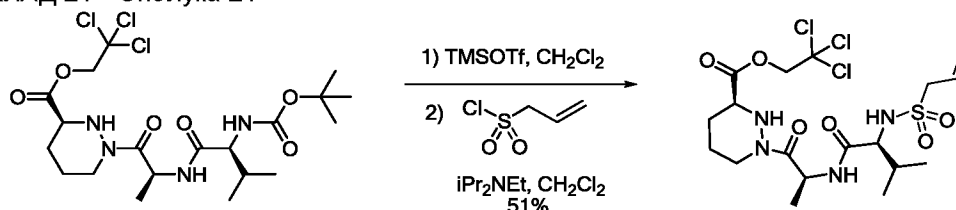
Синтез сполуки 20g: До розчину сполуки 20f (94 мг, 0,195 ммоль) у диметилформаміді (1,00 мл) додавали моногідрат гідрохлориду цезію (98,5 мг, 0,585 ммоль) та активовані 4Å молекулярні сита (53 мг) при 23°C у атмосфері аргону. Через 10 хвил. додавали 5-бромпент-1-ен (29 мг, 0,195 ммоль). Через 4 дні реакційну суміш розводили сольовим розчином (20 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Сирий залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 12 g Combiflash HP Gold Column, градієнт 0–20% метанол/дихлорметан), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (5,7 мг, 5%) у формі світло-жовтої твердої речовини.



Сполука 20

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: До розчину сполуки 20g (5,7 мг, 11 мкмоль) у толуолі (3,7 мл) при 23°C у атмосфері аргону додавали каталізатор Ховейди-Граббса 3-го покоління (1,0 мг, 1,7 мкмоль) та нагрівали отриману суміш до 110°C. Через 1,25 год. давали реакційній суміші охолотитися до 23°C та концентрували при зниженому тиску. Сирий залишок очищали препаративною ВЕРХ (Колонка Gemini 5u C18 110Å, 5–100% MeCN/H₂O, модифікатор - 0,1% трифтороцтова кислота), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,7 мг, 56%) у формі білої твердої солі трифтороцтової кислоти. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400МГц): δ 9,21 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 6,57 – 6,45 (m, 1H), 5,99 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,30 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,31 (br-d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 2H), 2,91 (br-t, J = 8,1 Гц, 2H), 2,68 (td, J = 12,8, 3,2 Гц, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,99 – 1,78 (m, 4H), 1,74 – 1,59 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,56 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,99 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ВЕРХ t_R (хвил.), 4,169, % чистоти: 99%. (Phenomenex Kinetex 2,6u C18 100 Å, 100 × 4,60 мм 2,6 мк колонка, 8,5 хвил., 1,5 мл/хвил., 2–98% MeCN/H₂O, градієнт, модифікатор 0,1% трифтороцтова кислота). РХМС (ESI) m/z 522,2 [M + H]⁺, t_R = 1,68 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 мм, 3,5 хвил., 2 мл/хвил., 5–100% MeCN/H₂O, градієнт, модифікатор 0,1% оцтова кислота).

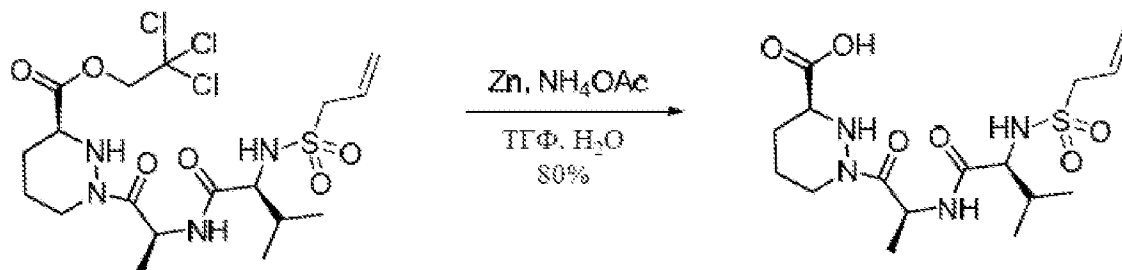
ПРИКЛАД 21 - Сполука 21



Сполука 21a

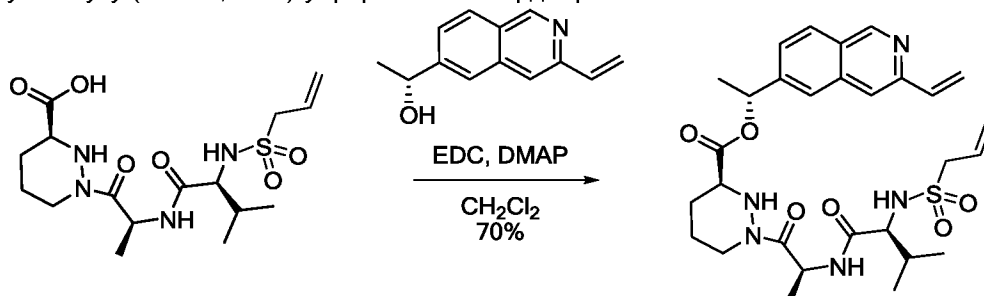
Синтез сполуки 21a: До розчину сполуки 20с (500 мг, 0,945 ммоль) у дихлорметані (4,7 мл) при 0°C у атмосфері аргону додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (314 мг, 0,141

ммоль). Через 1 год. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розводили дихлорметаном (4,7 мл) та послідовно додавали N,N-діізопропілетиламін (657 мкл, 3,78 ммоль) та проп-2-ен-1-сульфонілхлорид (140 мг, 0,992 ммоль) при 23°C у атмосфері аргону. Через 17 год. реакційну суміш розводили дихлорметаном (50 мл) та промивали
 5 отриману суміш насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл). Органічний шар відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Сирий залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 24 г Combiflash HP Gold Column, градієнт 0–100% етилацетат/гексани), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (256,4 мг, 51%) у вигляді помаранчевого масла.



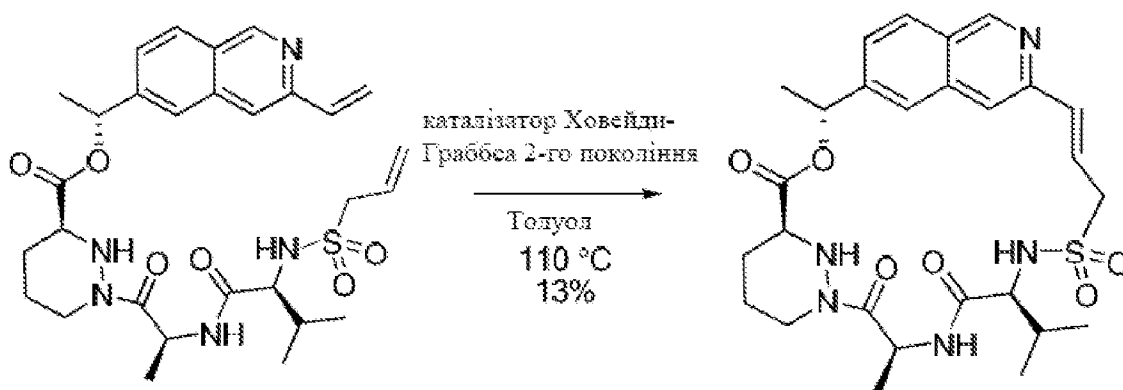
10 Сполука 21b

Синтез сполуки 21b: До розчину сполуки 21a (256 мг, 0,478 ммоль) у тетрагідрофурані (8,0 мл) додавали порошок цинку (625 мг, 9,57 ммоль), а потім розчин ацетату амонію (552 мг, 7,17 ммоль) у воді (5,31 мл) при 23°C у атмосфері аргону. Через 17 год. реакційну суміш нагрівали 45°C. Через 7 год. давали реакційній суміші охолотитися до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту, промиваючи водою (10 мл). Фільтрат концентрували при
 15 зниженому тиску для видалення тетрагідрофурану, а залишок розділяли між водою (25 мл) та етилацетатом (25 мл). Розділяли шари та підкисляли водний шар до pH = 2–12 н. водним розчином хлороводню. Водний шар екстрагували етилацетатом (4 × 50 мл), об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Решту оцтової кислоти додавали шляхом азеотропування з додаванням толуолу (5 мл), з наступним концентруванням при зниженому тиску (3 ×), у результаті чого отримували зазначену у
 20 заголовку сполуку (156 мг, 80%) у формі білої твердої речовини.



25 Сполука 21c

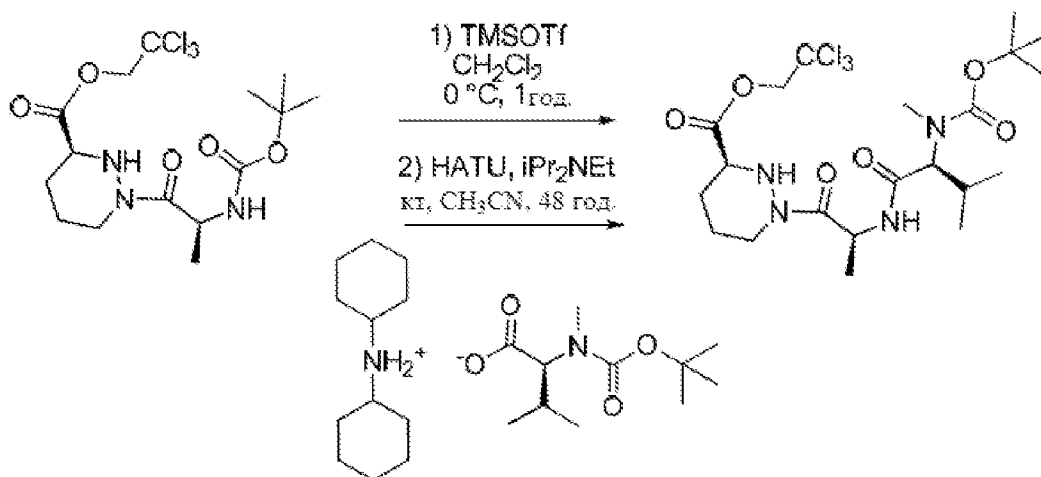
Синтез сполуки 21c: До розчину сполуки 21b (156 мг, 0,390 ммоль) та сполуки 20b (92,3 мг, 0,464 ммоль) у дихлорметані (1,95 мл) додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (105 мг, 0,546 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (23,8 мг, 195 мкмоль) при 23°C у атмосфері аргону. Через 21 год. реакційну суміш безпосередньо очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (Колонка 24 г Combiflash HP Gold Column, градієнт 0–100% етилацетат/гексани), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (155 мг, 70%)
 30 у формі безбарвного масла.



Сполука 21

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: До розчину сполуки 21с (150 мг, 256 мкмоль) у толуолі (51 мл) додавали катализатор Ховейди-Грabbса 3-го покоління (16 мг, 25 мкмоль) при 23°C у атмосфері аргону та нагрівали отриману суміш до 110°C. Через 2 год. реакційну суміш гасили етилвініловим ефіром (500 мкл) та давали отриманій суміші охолонути до 23°C. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та очищали сирий осад колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (12 g Combiflash HP Gold Column, градієнт 0–100% етилацетат/гексани), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (18,6 мг, 13%) у формі коричневої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400МГц): δ 9,37 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 6,75 – 6,64 (m, 1H), 6,22 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,62 – 5,52 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 13,3, 3,3 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 14,8, 5,8 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 13,4, 7,5 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 11,5, 2,5 Гц, 1H), 2,79 (td, J = 12,8, 3,2 Гц, 1H), 2,19 (уявн.-секстет, J = 7,0 Гц, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 2H), 1,87–1,66 (m, 2H), 1,72 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,46 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ВЕРХ t_R (хвил.), 2,882, чистота у %: 98%. (колонка Synergi 4u hydro-RP, 50 × 4,60 мм 4 мк, 7 хвил., 2мл/хвил., 5–100% MeCN/H₂O, 0,05% градієнт модифікатору-трифтороцтової кислоти). РХМС (ESI) m/z 558,44 [M + H]⁺, t_R = 1,88 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 мм, 3,5 хвил., 2 мл/хвил., 5–100% MeCN/H₂O, 0,1% градієнт модифікатору оцтової кислоти). R_f = 0,25 (етилацетат) УФ.

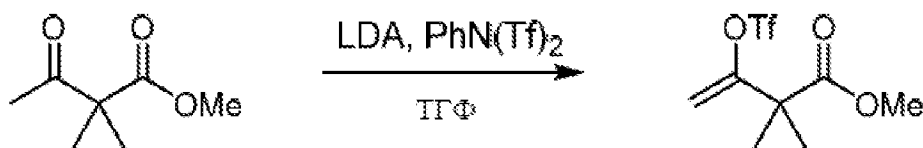
ПРИКЛАД 22 - Сполука 22



Сполука 22а

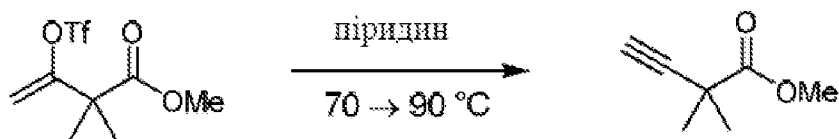
Синтез сполуки 22а: Розчин сполуки 1d (865 мг, 2 ммоль) у ДХМ (20 мл) охолоджували у ванні, яка містить воду та лід. Додавали по краплям триметилсиліл трифторметансульфонатат (667 мг, 3 ммоль) при 0°C у атмосфері азоту, та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Реакційну суміш випарювали досуха та отриманий неочищений залишок розчиняли у сухому ацетонітрилі (25 мл) у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 0°C, додавали (S)-2-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)-3-метилбутанової кислоти дициклогексиламінову сіль (908 мг, 2,2 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,034 г, 8 ммоль), а потім 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (1,065 г, 2,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 год. Розчинник випарювали, залишок розчиняли у етилацетаті (100 мл) та

промивали розчин двічі 20% водним розчином лимонної кислоти (100 мл), водою (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат+метанол (4/1) у гексані), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі білої твердої речовини після випарювання (617 мг, 56%).



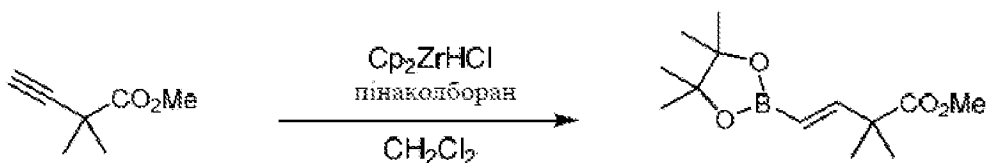
Сполука 22b

Синтез сполуки 22b: У атмосфері аргону, розчин діізопропіламіну (2,51 г, 24,8 ммоль) у тетрагідрофурані (150 мл) охолоджували у ванні, яка містить воду та лід, по краплям впродовж 2 хвил. Додавали розчин н-бутиллітію у гексанах (2,5 М, 9,7 мл, 24 ммоль) та перемішували отриманий розчин впродовж ще 10 хвил. Цей розчин далі охолоджували до -78°C у ванні, яка містить CO₂:ацетон, та додавали по краплям впродовж 30 сек. метил 2,2-диметил-3-оксобутаноат (3,2 г, 22 ммоль). Цей розчин перемішували впродовж ще 15 хвил. та додавали N-феніл-біс(трифторметансульфонімід) (8,4 г, 23,5 ммоль) у вигляді розчину у тетрагідрофурані (20 мл) через канюлю впродовж 5 хвил., промиваючи додатковою порцією тетрагідрофурану (10 мл). Отриманий розчин перемішували впродовж 10 хвил. та виймали з холодної ванни. Після перемішування впродовж ще 1 год. реакційну суміш концентрували під вакуумом та розводили діетиловим ефіром (150 мл). Органічну фазу промивали 1М водним розчином гідроксиду натрію (1 x 100 мл, 1 x 30 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (6,2 г, 100%) у формі рідини бурштинового кольору, яку використовували без подальшого очищення.



Сполука 22c

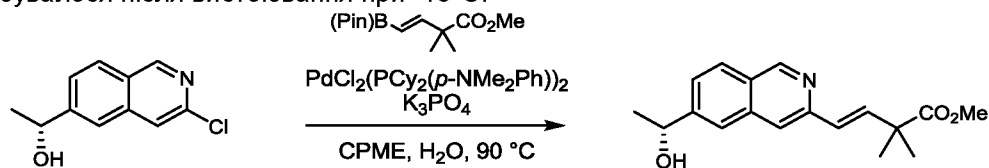
Синтез сполуки 22c: Розчин сполуки 22b (6,2 г, 22 ммоль) у безводному піридині (11 мл, 140 ммоль) нагрівали до 70°C. Через 18,5 год. температуру підвищували до 90°C. Після перемішування впродовж загального часу 72 год. реакційну суміш розділяли між перемішуваною сумішшю діетилового ефіру (100 мл) та 3 М водним розчином HCl (100 мл). Розділяли фази, промивали органічний насиченим водним бікарбонатом натрію (75 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2,7 г, 97%) у формі коричнюватої рідини, яку використовували без додаткового очищення.



Сполука 22d

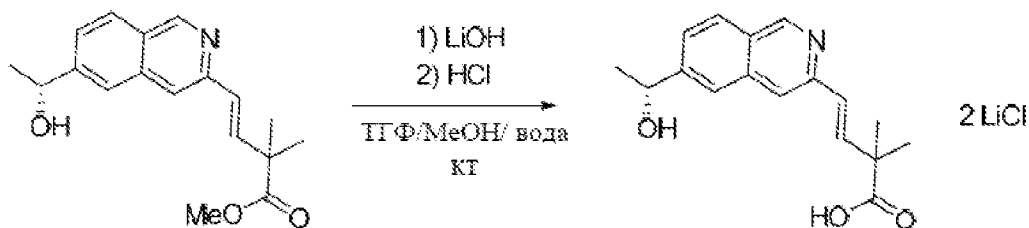
Синтез сполуки 22d: У атмосфері аргону, гідрид біс(циклопентадієніл) цирконію хлориду (290 мг, 1,1 ммоль) охолоджували у ванні, яка містить воду та лід. За допомогою канюлі додавали розчин сполуки 22c (1,4 г, 11,1 ммоль) та пінаколборану (2,4 мл, 16,5 ммоль) у дихлорметані (3 мл), промиваючи додатковою порцією дихлорметану (2 мл). Отриману суміш виймали з холодної ванни та перемішували впродовж 72 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш далі розводили етилацетатом (50 мл), гасили по краплям водою (5 мл) та потім розводили водою (50 мл). Розділяли органічну та водну фази та водну фазу екстрагували етилацетатом (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували неочищений залишок, який очищали хроматографією на силікагелі (від 5% до 15% етилацетату у гексанах), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,6 г, 57%) у формі безбарвного масла, яке

кристалізувалося після вистоявання при -15°C .



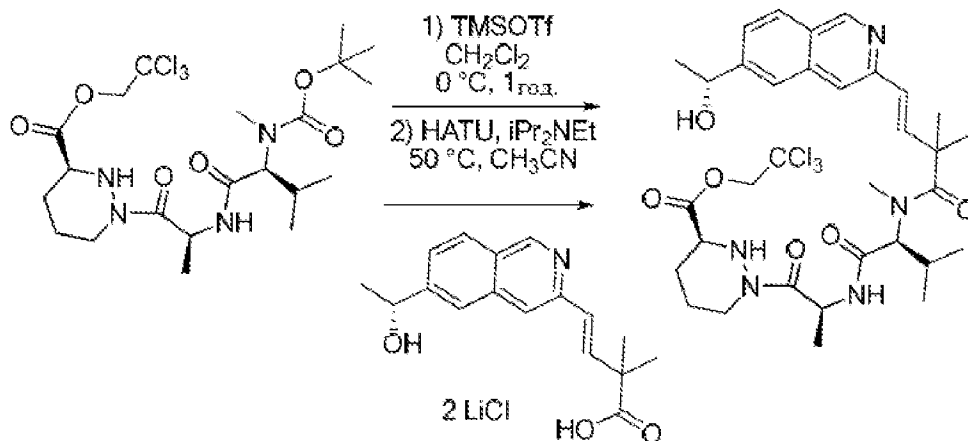
Сполука 22e

Синтез сполуки 22e: У атмосфері аргону, сполуку 20a (880 мг, 4,23 ммоль), сполуку 22d (1,24 г, 4,88 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_2(p\text{-NMe}_2\text{Ph}))_2$ (173 мг, 0,21 ммоль) та K_3PO_4 (2,64 г, 12,4 ммоль) розчиняли цикlopентилметилового ефірі (11,9 мл) та воді (5,1 мл). Отриману двофазну суміш енергійно перемішували у масляній ванні при 90°C впродовж 3,5 год., після чого реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розводили етилацетатом (50 мл) та водою (40 мл). Розділяли фази та водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували неочищений залишок, який очищали хроматографією на силікагелі (від 25 до 60% етилацетату у гексанах), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (1,07 г, 85%).



Сполука 22f

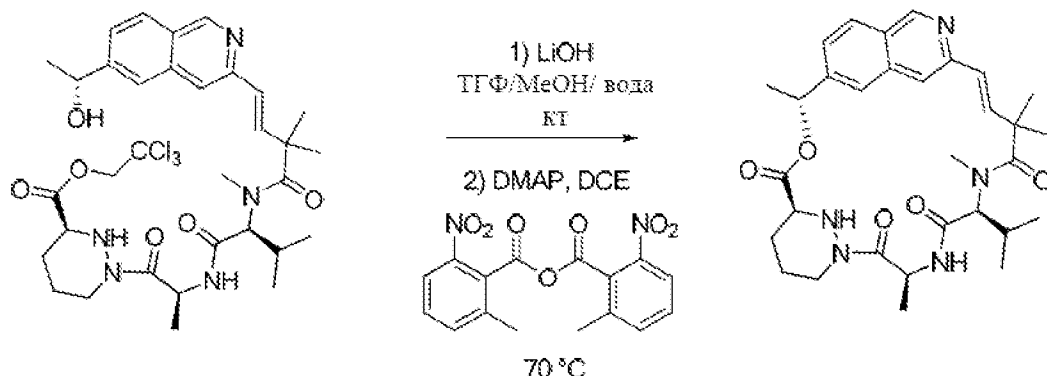
Синтез сполуки 22f: До розчину сполуки 22e (600 мг, 2 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл) додавали метанол (4 мл), воду (4 мл) та гідроксид літію (96 мг, 4 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 год. та гасили за допомогою 1 M HCl (4,2 мл, 4,2 ммоль). Отриманий розчин концентрували з одержанням неочищеного залишку, який дистильовали двічі з тетрагідрофураном (20 мл), двічі з сухим ацетонітрилом (20 мл) та двічі з сухим толуолом (20 мл). Отриману білу тверду речовину сушили у високому вакуумі впродовж ночі та використовували її без подальшого очищення (735 мг, кількісний вихід).



Сполука 22g

Синтез сполуки 22g: Розчин сполуки 17a (230 мг, 0,42 ммоль) у дихлорметані (10 мл) охолоджували у ванні, яка містить воду та лід. По краплям при 0°C у атмосфері азоту додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (128 мг, 0,575 ммоль), та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Реакційну суміш випарювали досуха та розчиняли отриманий неочищений залишок у сухому ацетонітрилі (20 мл) у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 0°C , додавали сполуку 22f (128 мг, 0,38 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (198 мг, 1,53 ммоль), а потім 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (218 мг, 0,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 5 днів. Розчинник випарювали, залишок розчиняли у етилацетаті (50 мл) та промивали розчин двічі 20% водним розчином лимонної кислоти (50 мл),

водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат+метанол (4/1) у гексані), у результаті чого отримували після випарювання зазначену у заголовку сполуку у формі білої твердої речовини (88 мг, 32%).



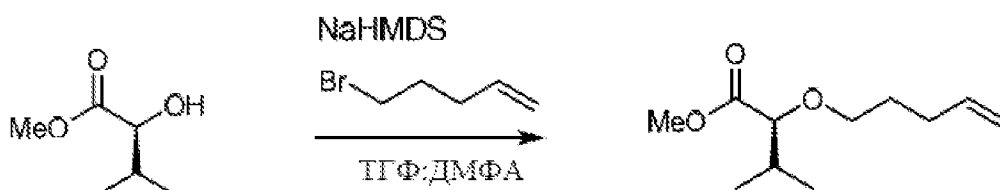
5

Сполука 22

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: До розчину сполуки 22g (45 мг, 0,06 ммоль) у тетрагідрофурани (2 мл) додавали метанол (1 мл), воду (1 мл) та гідроксид літію (2,9 мг, 0,12 ммоль). Суміш перемішували впродовж 2 год. при температурі навколишнього середовища та гасили 1 М водним розчином HCl (0,14 мл, 0,14 ммоль). Отриманий розчин концентрували з одержанням неочищеного залишку, який дистильовали двічі з тетрагідрофураном (5 мл), двічі з сухим ацетонітрилом (5 мл) та двічі з сухим толуолом (5 мл). Отриману білу тверду речовину сушили у високому вакуумі впродовж ночі та використовували її без подальшого очищення (40 мг, кількісний вихід). У висушену у печі, продуту аргонем колбу поміщали ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (83 мг, 0,24 ммоль), 4-диметилформамід (88 мг, 0,72 ммоль) та сухий 1,2-дихлоретан (100 мл). Отриманий розчин нагрівали при 70°C та додавали по краплям шприцом впродовж 12 год. неочищений продукт, отриманий на попередньому етапі, у вигляді розчину у сухому N,N-диметилформаміді (5 мл). Для здійснення кількісного переносу використовували додаткову порцію сухого N,N-диметилформаміду (2 x 1 мл). Після перемішування впродовж ще 8 год. при 70°C, реакційну суміш переносили у ділільну лійку та промивали водою (100 мл, для підтримання розділення додавали 5 мл сольового розчину). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл) та сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли у етилацетаті (100 мл) та промивали водою (100 мл, для підтримання розділення додавали 5 мл сольового розчину). Водну фазу екстрагували етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (100 мл, для підтримання розділення додавали 5 мл сольового розчину). Отриману водну фазу екстрагували етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл) та сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат+метанол (4/1) у гексані), у результаті чого отримували після випарювання зазначену у заголовку сполуку (6 мг, 18%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,76 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,27 – 5,22 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,59 (t, J = 7,4 Гц, 6H), 1,45 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,76 (d, J = 6,4 Гц, 3H). PX/MC (m/z) 564 (100%) [M + H]⁺; TR = 3,14 хвил.; чистота >95% (колонка Phenomenex Gemini 5 мікрон C18, 30 x 4,6 мм, від 5 до 100% ацетонітрилу у воді впродовж 6 хвил., 2 мл/хвил., модифікатор - 0,05% мурашина кислота). ТШХ: R_f = 0,43, 5% метанол у дихлорметані.

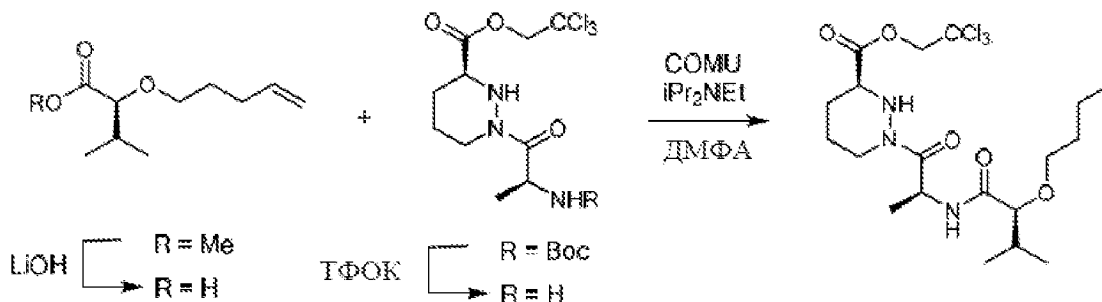
40

ПРИКЛАД 23 - Сполука 23



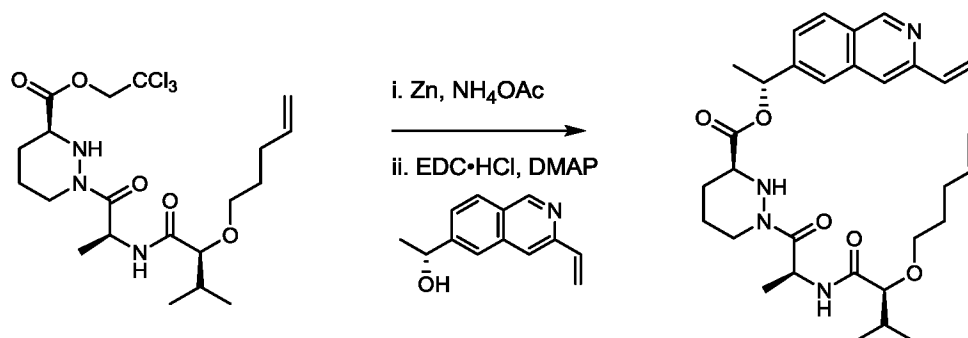
Сполука 23а

Синтез сполуки 23а: У атмосфері аргону, (S)-метил 2-гідрокси-3-метилбутаноат (578 мг, 4,37 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурани (3,7 мл) та N,N-диметилформаміді (2,5 мл). Цей розчин охолоджували у ванні, яка містить воду та лід. По краплям впродовж 1,5 хвил. додавали біс(триметилсиліл)амід натрію у формі 1,0 М розчину у тетрагідрофурани (3,7 мл, 3,7 ммоль). Через ще 3,5 хвил. додавали однією порцією 5-бромпент-1-ен. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 хвил. та виймали з холодної ванни. Через 2 год. реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) та розводили етилацетатом (20 мл), водою (10 мл) та 0,1 н. HCl (5 мл). Розділяли фази та водну фазу екстрагували етилацетатом (20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували неочищений залишок, який очищали хроматографією на силікагелі (від 0 до 10% етилацетату у гексанах), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (290 мг, 33%) у формі безбарвної рідини.



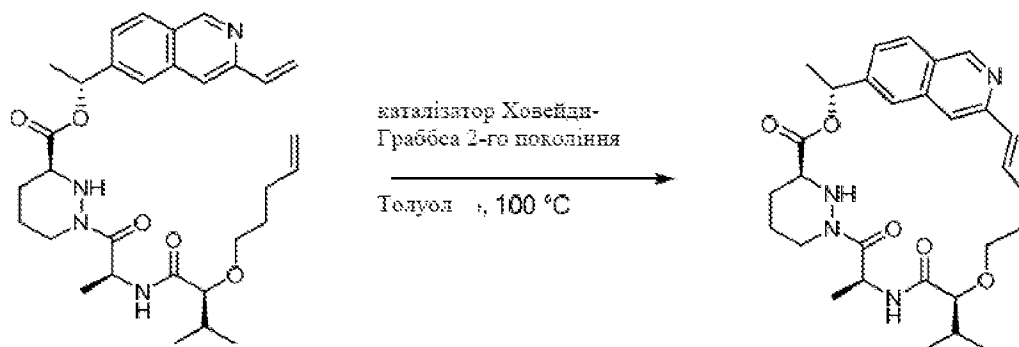
Сполука 23b

Синтез сполуки 23b: До розчину сполуки 23а (155 мг, 0,774 ммоль) у тетрагідрофурани (3 мл) додавали воду (1 мл) та моногідрат гідроксиду літію (165 мг, 3,93 ммоль). Реакційну суміш перемішували 18 год., після чого додавали метанол (1 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж ще 24 год. та далі концентрували на 50% під вакуумом та розводили водою (20 мл), етилацетатом (20 мл) та 3 н. водним розчином HCl (15 мл). Розділяли фази та водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували (S)-3-метил-2-пент-4-енілокси-масляну кислоту (115 мг, 80%), яку використовували без додаткового очищення. У атмосфері аргону, сполуку 1d (240 мг, 0,55 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл). Цей розчин охолоджували у ванні, яка містить воду та лід та додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (209 мг, 0,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. та гасили шляхом додавання N,N-діізопропілетиламіну (296 мг, 2,3 ммоль). Суміш концентрували під вакуумом та розчиняли у метанолі. Після перемішування впродовж 10 хвил. концентрували розчин під вакуумом та двічі розчиняли у та концентрували з толуолу (порції по 10 мл). Отриманий неочищений залишок використовували без подальшого очищення. (S)-3-метил-2-пент-4-енілокси-масляну кислоту (0,62 ммоль) та (S)-1-[(S)-2-((S)-2-аміно-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилловий ефір (приблизно 0,55 ммоль) розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (192 мг, 1,5 ммоль) та охолоджували розчин у ванні, яка містить воду та лід. Додавали однією порцією (1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліден-аміноокси)диметиламіно-морфолін-карбенію гексафторфосфат (320 мг, 0,75 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 15 хвил. Реакційну суміш далі виймали з холодної ванни та давали їй нагрітися до температури навколишнього середовища. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш розводили етилацетатом (30 мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30 мл). Розділяли фази та промивали органічну фазу сумішшю 0,2 Н водного розчину HCl (30 мл) та сольовим розчином (5 мл), а потім напівнасиченим сольовим розчином (30 мл) та сольовим розчином (30 мл). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували неочищений залишок, який очищали хроматографією на силікагелі (від 30% до 60% етилацетату у гексанах), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (157 мг, 57%) у формі аморфного залишку.



Сполука 23с

Синтез сполуки 23с: До розчину сполуки 23b (157 мг, 0,31 ммоль) у тетрагідрофурані (5,3 мл) додавали воду (2,6 мл), ацетат амонію (365 мг, 4,7 ммоль) та цинковий пил (460 мг, 7,0 ммоль). Отриману суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год., після чого реакційна суміш нагрівалася до 50°C. Через ще 3,5 год. додавали додаткову кількість порошку цинку (240 мг, 3,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 2 год., потім охолоджували до 35°C та перемішували впродовж ще 18,5 год. Суміш фільтрували через целіт з використанням етилацетату (50 мл) та промивали сумішшю 2 Н водного розчину HCl (30 мл) та сольового розчину (15 мл). Розділяли шари та водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Отриманий неочищений залишок двічі розводили та концентрували з толуолу (10 мл) та використовували неочищену (S)-1-[(S)-2-((S)-3-метил-2-пент-4-енілокси-бутириламін)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту без подальшого очищення. (S)-1-[(S)-2-((S)-3-Метил-2-пент-4-енілокси-бутириламін)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту (74 мг, 0,37 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (45,5 мг, 0,37 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл). Додавали однією порцією N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (78 мг, 0,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували 44 год. при кімнатній температурі та розводили етилацетатом (50 мл), водою (25 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (25 мл) та сольовим розчином (25 мл). Розділяли фази та екстрагували водну фазу етилацетатом (50 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували неочищений залишок, який очищали хроматографією на силікагелі (від 50 до 80 та до 100% етилацетату у гексанах), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (118 мг, 69% у 2 етапах) у формі білої піни.

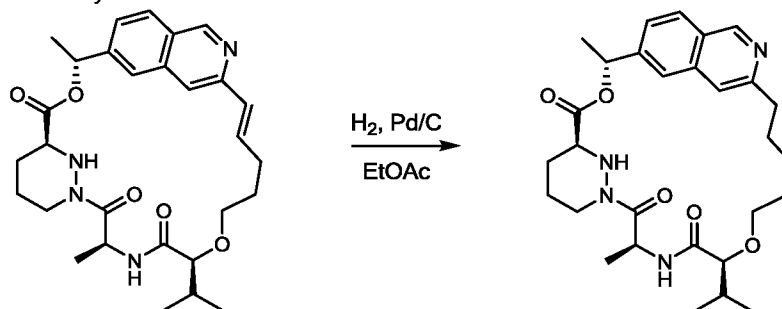


Сполука 23

Синтез зазначеної у заголовку сполуки: Сполуку 23с (53 мг, 0,096 ммоль) розчиняли у толуолі (30 мл) у атмосфері азоту. Цей розчин барботували аргонем при перемішуванні впродовж 10 хвил. потім додавали каталізатор метатезису Граббса-Ховейди другого покоління (9,0 мг, 0,014) у вигляді розчину у обробленому аргонем толуолі (2,0 мл). Реакційну суміш нагрівали до 100°C у попередньо нагрітій водній ванні та перемішували впродовж 35 хвил. Реакційну суміш концентрували під вакуумом до кінцевого об'єму ~6,5 мл та завантажували напряму на колонку з силікагелем. Елювання з використанням від 60% до 85% та до 100% етилацетату у гексанах давало 30 мг матеріалу з домішками, який повторно очищали обернено-фазовою ВЕРХ (C18, від 15% до 100% ацетонітрилу у воді, 0,1% трифтороцтової кислоти), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (17,8 мг, 35%) у формі її солі з трифтороцтовою кислотою у формі аморфної твердої речовини, ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60 – 7,45

(m, 1H), 6,73 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 6,21 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,93 – 5,79 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,61 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 2H), 2,86 – 2,70 (m, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 1H), 2,18 – 1,89 (m, 4H), 1,88 – 1,61 (m, 7H), 1,59 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,04 – 0,95 (m, 6H) ppm. РХМС (m/z) 523,3 [M + H], Tr = 2,72 хвил.

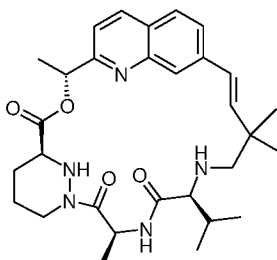
5 ПРИКЛАД 24 - Сполука 24



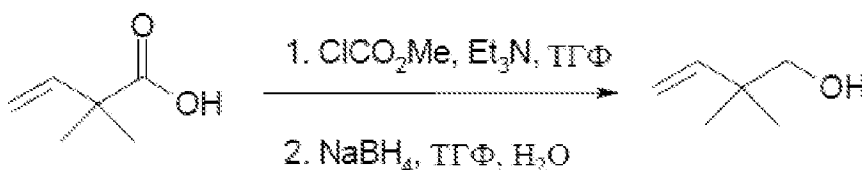
Сполука 24

Сіль трифтороцтової кислоти сполуки 23 (7,9 мг, 0,012 ммоль) розчиняли у етилацетаті (0,80 мл). Додавали однією порцією 10% паладій на вугіллі (5,6 мг) та продували реакційну посудину воднем. Реакційну суміш перемішували впродовж 2,5 год. при тиску газоподібного азоту 1 атм. та далі фільтрували через шар целіту з використанням етилацетату. Фільтрат концентрували та отриманий неочищений залишок очищали обернено-фазовою ВЕРХ (C18, від 15% до 100% ацетонітрилу у воді, 0,1% трифтороцтової кислоти), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4,2 мг, 60%) у формі її солі з трифтороцтовою кислотою у формі аморфної твердої речовини після ліофілізації, ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,63 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,16 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 5,79 – 5,68 (m, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,40 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,26 – 3,09 (m, 4H), 2,06 – 1,89 (m, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 7H), 1,52 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,52 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H) ppm. РХМС (m/z) 525,4 [M + H], Tr = 2,51 хвил.

20 ПРИКЛАД 25. Сполука 25.



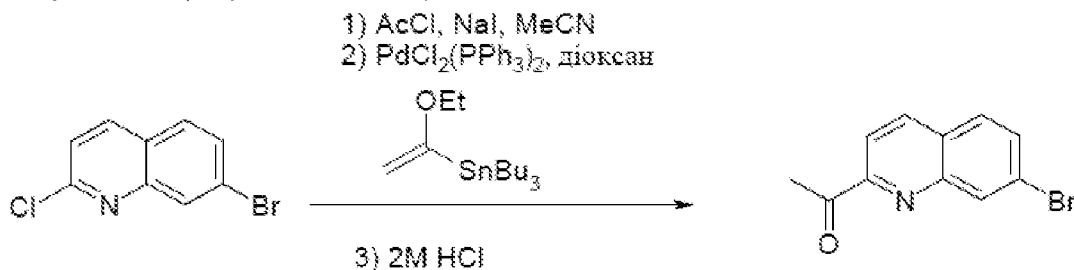
Сполука 25а. 2,2-диметил-бут-3-ен-3-ол



25 Розчин 2,2-диметил-бут-3-енової кислоти (570 мг, 5 ммоль) та триетиламіну (505 мг, 0,7 мл, 5 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) перемішували при –5 °С у атмосфері азоту. Додавали Розчин метилхлорформіату (473 мг, 0,4 мл, 5 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) та перемішували реакційну суміш при –5 °С впродовж 30 хвил. Реакційну суміш фільтрували, залишок промивали тетрагідрофураном та випарювали фільтрат. Залишок розчиняли у тетрагідрофурані (5 мл), додавали воду (5 мл) та перемішували реакційну суміш при 0°С. порціями додавали борогідрид натрію (190 мг, 5 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°С впродовж 15 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Додавали насичений розчин хлориду амонію (25 мл) та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнею, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/діетиловий ефір від 10:1 до 5:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (569 мг, 95%) у формі масла. ¹H-ЯМР (300 МГц,

CDCI₃) δ 1,05 (s, 6H), 1,33 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 3,36 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 5,09 (dd, J = 17,4, 1,3 Гц, 1H), 5,12 (dd, J = 10,9, 1,3 Гц, 1H), 5,79 (dd, J = 17,4, 10,9 Гц, 1H).

Сполука 25b: 1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етанон



5

До перемішуваної суспензії 7-бром-2-хлор-хіноліну (отриманого у AstaTech, Inc.), (8,10 г, 33,4 ммоль) та йодиду натрію (50,0 г, 334 ммоль) у ацетонітрилі (27 мл) повільно додавали ацетилхлорид (3,56 мл, 50,0 ммоль). Колбу закупорювали та запечатували та нагрівали при 80°C впродовж 3 год., а потім давали охолонути. Суміш обробляли послідовно 10% мас./мас. водним розчином карбонату калію (80 мл), 5% мас./мас. водним розчином сульфату натрію (80 мл) та насиченим водним розчином тіосульфату натрію (80 мл) та екстрагували суміш дихлорметаном (2 х). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували сирий 7-бром-2-йод-хінолін. До хіноліну додавали трибутил(1-етоксивініл)олово (13,6 мл, 40,1 ммоль), 1,4-діоксан (67 мл) та біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид (2,37 г, 3,34 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 100°C впродовж 5 год., а потім давали охолонути. Додавали 2М водний розчин хлороводневої кислоти (67 мл) та перемішували реакційну суміш впродовж 1 год. Суміш фільтрували та промивали тверді речовини етилацетатом, та випарювали фільтрат для видалення органічних речовин. Залишок екстрагували етилацетатом (3 х), об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Продукт очищали на силікагелі з додаванням 10% мас./мас. карбонату калію, використовуючи для елюювання градієнт від 0% до 6% етилацетату у ізогексанах, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (5,5 г, 66%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCI₃) δ 2,86 (s, 3H), 7,72-7,80 (m, 2H), 8,21 (ABq, Δδ_{AB} = 0,11, J_{AB} = 8,5 Гц, 2H), 8,42 (s, 1H). PXMC (m/z) 250,1/252,1 [M+H], Tr = 2,90 хвил.

25

Сполука 25c: (R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етанол.



30

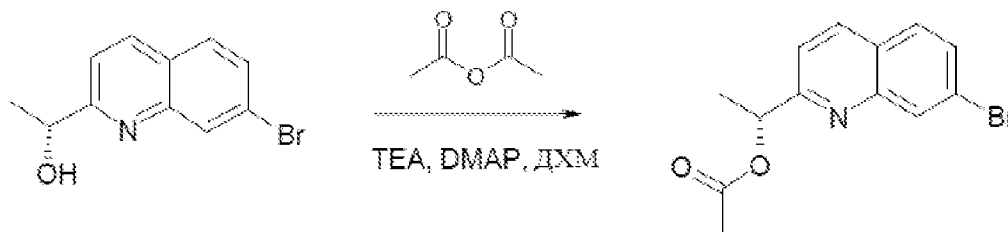
35

40

Димер дихлор(п-цимол)рутенію (II) (61 мг, 0,100 ммоль) та (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенілаетилендіамін (88 мг, 0,012 ммоль) суспендували у дегазованій воді (40 мл) та дегазували суміш азотом впродовж 5 хвил. Суміш перемішували при 70°C у атмосфері азоту впродовж 90 хвил. Отриманій мутній помаранчевій суміші давали охолонути до кімнатної температури. 1 додавали 1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етанон (5,00 г, 20 ммоль) у дегазованому тетрагідрофурані (40 мл), а потім форміат натрію (6,8 г, 100 ммоль) та дегазували реакційну суміш азотом впродовж 5 хвил. Реакційну суміш енергійно перемішували при 40°C впродовж 4 год. та давали охолонути. Потім її розводили етилацетатом та водою, органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту від 0% до 30% етилацетату у ізогексанах, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4,96 г, 98%) у вигляді білуватої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCI₃) δ 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 4,85 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 5,04-5,07 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 1,6 Гц, 1H). PXMC (m/z) 252,1/254,1 [M+H], Tr = 1,74 хвил.

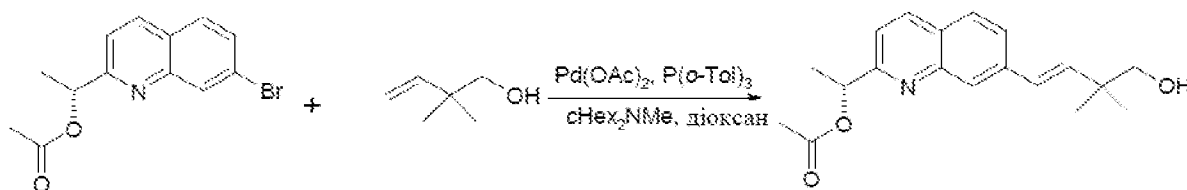
Сполука 25d: Оцтова кислоти (R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етиловий ефір

45



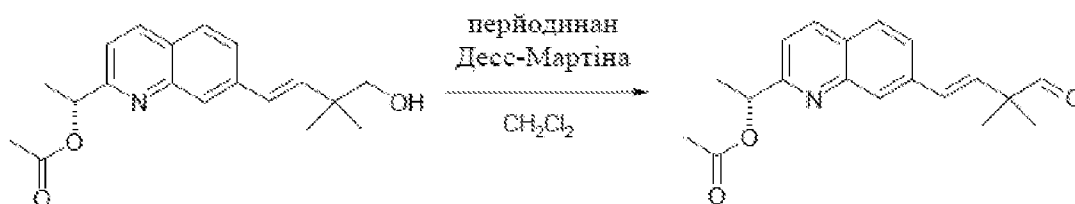
До розчину сполуки 25с (1,00 г, 3,97 ммоль) та триетиламіну (1,65 мл, 11,9 ммоль) у безводному дихлорметані при 0°C додавали ангідрид оцтової кислоти (0,75 мл, 7,93 ммоль) та 4-(диметиламіно)піридин (24 мг, 0,197 ммоль). Реакційну суміш перемішували та давали їй нагрітися до кімнатної температури. Через 1,5 год. додавали воду (100 мл) та розділяли шари. Здійснювали зворотну екстракцію водної фази дихлорметаном (2 x 100 мл), а об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували неочищений залишок. Його очищали хроматографією на силікагелі з використанням ізогексанів (66 мл), потім суміші ізогексани/етилацетат 95:5 (300 мл), потім ізогексани/етилацетат 9:1 (1066 мл), у результаті чого отримували сполуку 25d (1,16 г, 99%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,65 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 5,98 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 293,9/296,0 [M+H], Tr = 2,58 хвил.

Сполука 25е. Оцтової кислоти (R)-1-[7-((E)-4-гідрокси-3,3-диметил-бут-А591-еніл)-хінолін-2-іл]-етилівий ефір



Розчин 2,2-диметил-бут-3-ен-3-олу (40 мг, 0,4 ммоль) та сполуку 25d (118 мг, 0,4 ммоль) у 1,4-діоксані (5 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали ацетат паладію (II) (18 мг, 0,08 ммоль) та три(о-толіл)фосфін (24 мг, 0,08 ммоль), а потім розчин N,N-дициклогексилметиламіну (125 мг, 0,14 мл, 0,64 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл) та нагрівали реакційну суміш при 100°C впродовж 90 хвил. Додавали додаткову кількість ацетату паладію (II) (9 мг, 0,04 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (12 мг, 0,04 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 100°C впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали етилацетат та промивали суміш насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат від 3:1 до 1:1, у результаті чого отримували сполуку 25е (85 мг, 68%) у формі смоли. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,20 (s, 6H), 1,43 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 1,69 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,50 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 6,06 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 6,52 (ABq, Δδ_{AB} = 0,18, J_{AB} = 16,0 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 (br s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 314,1 [M+H], Tr = 2,21 хвил.

Сполука 25f. Оцтової кислоти (R)-1-[7-((E)-3,3-диметил-4-оксо-бут-А591-еніл)-хінолін-2-іл]-етилівий ефір

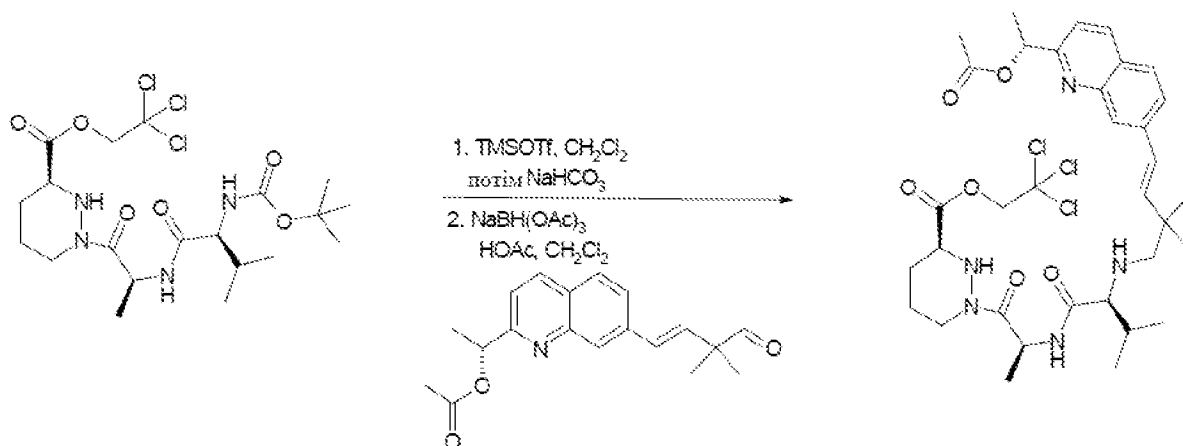


Розчин 25е (78 мг, 0,25 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували 0°C у атмосфері азоту. Додавали періодинан Десс-Мартіна (106 мг, 0,25 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 60 хвил. Додавали додаткову кількість періодинану Десс-Мартіна (22 мг, 0,05 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній

температурі впродовж 15 хвил. Реакційну суміш розводили дихлорметаном та промивали суміш насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат від 4:1 до 1:1, у

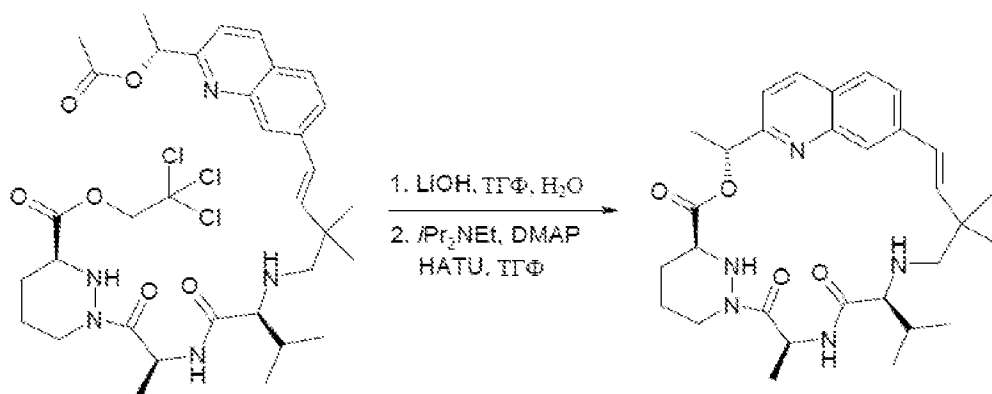
результаті чого отримували сполуку 25f (85 мг, 68%) у формі смоли. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) δ 1,37 (s, 6H), 1,69 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 6,06 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 9,52 (s, 1H). PXMC (m/z) 312,1 $[\text{M}+\text{H}]$, $T_r = 2,65$ хвил.

Сполука 25g. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-ацетокси-етил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-еніламіно)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



Розчин 20с (133 мг, 0,25 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали по краплям триметилсиліл трифторметансульфонат (111 мг, 0,09 мл, 0,5 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 1 год. Додавали холодний насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) та перемішували суміш при 0°C впродовж 15 хвил. Додавали дихлорметан, органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та випарювали, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-((S)-2-аміно-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір (0,25 ммоль), який використовували без додаткового очищення. Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-аміно-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (0,25 ммоль) та сполуки 25f (66 мг, 0,21 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (55 мг, 0,26 ммоль) та оцтову кислоту (1 краплю) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 4 год. Додавали додаткову кількість триацетоксиборогідриду натрію (13 мг, 0,25 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали розчин насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат від 1:1 до 0:1, у результаті чого отримували сполуку 25g (84 мг, 46%) у формі смоли. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) δ 0,86 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,70-2,15 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,83 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,95 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 5,28-5,38 (m, 1H), 6,06 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 6,52 (ABq, $\Delta\delta_{AB} = 0,14$, $J_{AB} = 16,0$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H). PXMC (m/z) 726,1/728,1 $[\text{M}+\text{H}]$, $T_r = 2,08$ хвил.

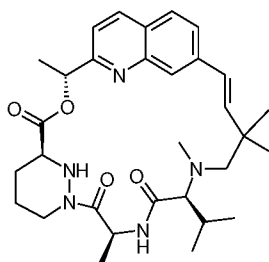
Сполука 25.



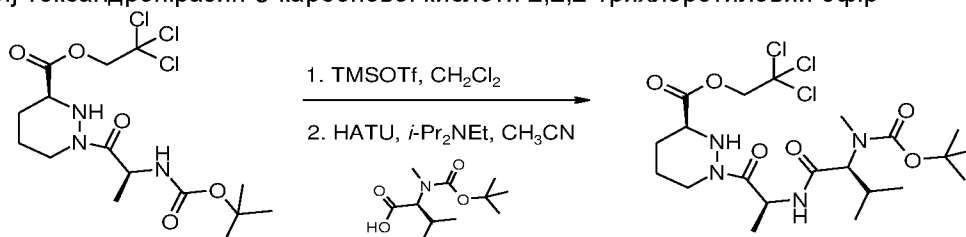
Розчин сполуки 25g (80 мг, 0,11 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (18,5 мг, 0,44 ммоль) у воді (1 мл) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 4 год. Додавали хлороводневу кислоту (1 М, 0,45 мл) та випарювали розчинник. Залишок випарювали з сумішшю тетрагідрофуран/толуол (1:1, 4 х), а залишок розтирали з діетиловим ефіром (2 х) та сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-гідроксиетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-еніламіно)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту (0,11 ммоль) у формі білої твердої речовини, яку використовували на наступному етапі без очищення. РХМС (m/z) 554,2 [M+H], Tr = 1,03 хвил.

Суміш неочищеної (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-гідроксиетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-еніламіно)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (0,11 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (84 мг, 0,65 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (5 мг, 0,04 ммоль) у тетрагідрофурані (130 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (133 мг, 0,35 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. Розчинник випарювали, а залишок розділяли між етилацетатом та насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічний розчин відділяли та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували Сполуку 25 (21 мг, 30%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,80 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,98 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,62 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,67-1,71 (m, 3H), 1,74 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,88-2,05 (m, 2H), 2,64 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 2,70-2,80 (m, 3H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 5,89-5,99 (m, 2H), 6,42 (ABq, Δδ_{AB} = 0,15, J_{AB} = 16,5 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 536,2 [M+H], Tr = 1,47 хвил.

ПРИКЛАД 26: Сполука 26.

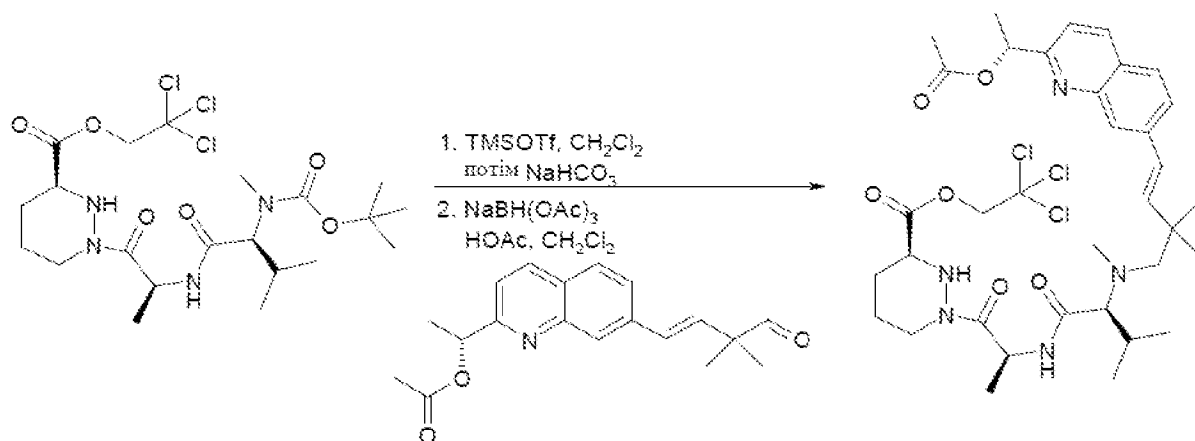


Сполука 26а. (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



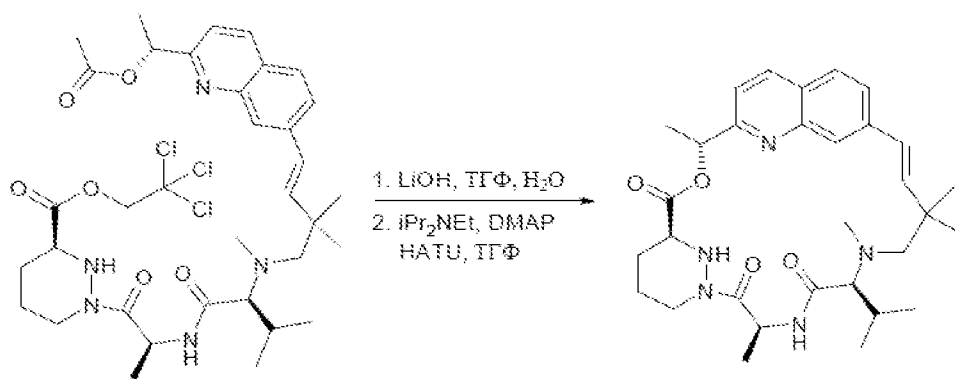
Розчин сполуки 1d (1,08 г, 2,5 ммоль) у дихлорметані (35 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (682 мг, 0,55 мл, 3,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 45 хвил. Додавали N,N-діізопропілетиламін (1,29 г, 1,73 мл, 10 ммоль) та випарювали розчинник, у результаті чого отримували неочищений (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір (2,5 ммоль), який використовували на наступному етапі. Розчин неочищеного (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (2,5 ммоль) у ацетонітрилі (30 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали (S)-2-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-3-метил-масляну кислоту (635 мг, 2,75 ммоль, отриману з Sigma-Aldrich Inc.) та N,N-діізопропілетиламін (1,29 г, 1,7 мл, 10 ммоль), а потім 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (1,33 г, 3,5 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинник випарювали та розчиняли залишок у етилацетаті. Цей розчин промивали водою, хлороводневою кислотою (2 M), водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (756 мг, 55%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,88 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,28 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,49-1,54 (m, 9H), 1,65-2,30 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,82-2,94 (m, 1H), 3,62-4,18 (m, 3H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,73 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,29-5,39 (m, 1H), 6,62-6,77 (m, 1H). РХМС (m/z) 545,2/547,1 [M+H], Tr = 3,02 хвил.

Сполука 26b. (S)-1-((S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-ацетокси-етил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-еніл)-метиламіно)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



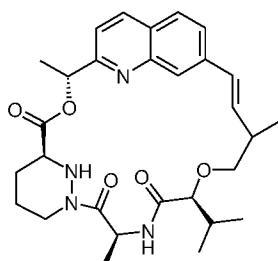
Сполуку 26b отримували за тим же способом, що і Сполуку 25g, використовуючи сполуку 26a замість 20c, з 42% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,90 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,69 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,70-2,15 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 3H), 2,82-2,89 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,83 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,72 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 5,27-5,37 (m, 1H), 6,06 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 6,50 (ABq, Δδ_{AB} = 0,04, J_{AB} = 16,5 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,6 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,95 (br s, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Гц, 1H). РХМС (m/z) 740,2/742,3 [M+H], Tr = 2,44 хвил.

Сполука 26.

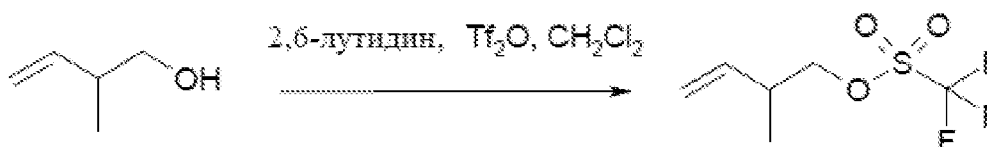


Сполуку 26 отримували за тим же способом, що і Сполуку 25, використовуючи сполуку 26b замість 25g, з 11% виходом, у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,86 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,96 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,75 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,81-2,25 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,79-2,91 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 1H), 4,25-4,30 (m, 1H), 5,47 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,97 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 6,54 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,06$, $J_{\text{AB}} = 16,0$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 (br s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 550,3 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 1,50 хвил.

ПРИКЛАДИ 27 та 28, Сполука 27 та 28

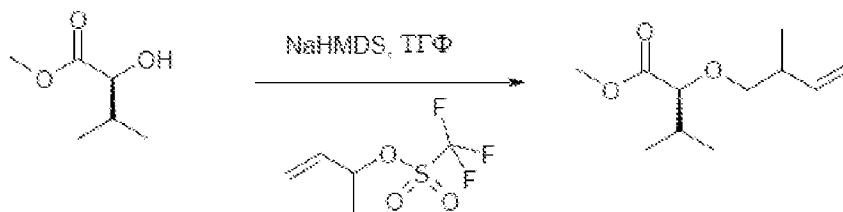


Сполука 27a. трифторметансульфонової кислоти 2-метил-бут-3-еніловий ефір



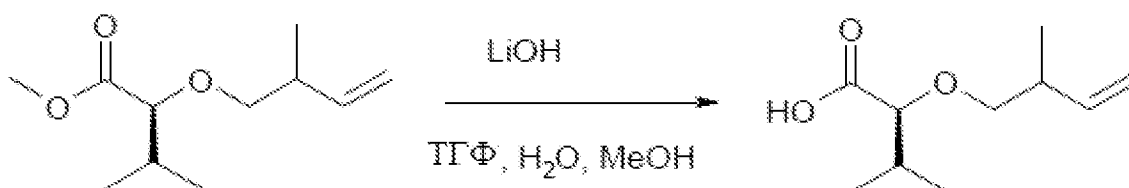
Розчин 2-метил-бут-3-ен-3-олу (840 мг, 10 ммоль) та 2,6-лутидину (1,5 г, 1,6 мл, 14 ммоль) у дихлорметані (40 мл) перемішували при -78 °C у атмосфері азоту. додавали по краплям ангідрид трифторметансульфонової кислоти (3,38 г, 2,0 мл, 12 ммоль) та перемішували реакційну суміш при -78 °C впродовж 1 год. додавали воду та реакційну суміш нагрівали 0 °C. додавали додаткову кількість води, відділяли органічний шар, промивали холодною 1 М хлороводневою кислотою, водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували неочищений продукт (14 ммоль) у формі блідо-жовтого масла, яке темніло після вистоявання. Неочищений продукт відразу використовували на наступному етапі. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,16 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,66-2,76 (m, 1H), 4,33-4,55 (m, 2H), 5,20 (dd, $J = 10,5, 0,9$ Гц, 1H), 5,21 (dd, $J = 16,3, 0,9$ Гц, 1H), 5,66-5,81 (m, 1H).

Сполука 27b. (S)-3-Метил-2-(2-метил-бут-3-енілокси)-масляної кислоти метиловий ефір



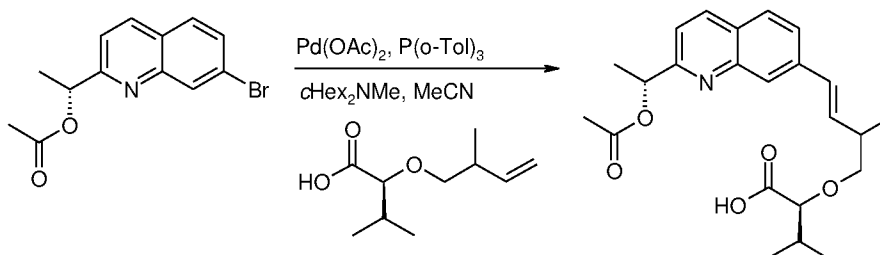
Розчин (S)-2-гідрокси-3-метил-масляної кислоти метилового ефіру (1,32 г, 10 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) перемішували при -10°C у атмосфері азоту. Додавали по краплям біс(триметилсиліл)амід натрію (6 мл, 12 ммоль, 2 М у тетрагідрофурані) та перемішували реакційну суміш при -10°C впродовж 10 хвил. Додавали однією порцією трифторметансульфонової кислоти 2-метил-бут-3-еніловий ефір (2,18 г, 10 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 год. Додавали насичений розчин хлориду амонію та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/діетиловий ефір від 20:1 до 10:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (429 мг, 21% у 2 етапах) у формі масла, у формі суміші 1:1 діастереоізомерів. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,96-0,99 (m, 6H), 1,05 (d, J = 6,9 Гц, 1,5H), 1,08 (d, J = 6,6 Гц, 1,5H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 1H), 3,44-3,60 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,00-5,11 (m, 2H), 5,74-5,88 (m, 1H).

Сполука 27с. (S)-3-Метил-2-(2-метил-бут-3-енілокси)-масляну кислоту



Розчин сполуки 27b (429 мг, 2,1 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (265 мг, 6,3 ммоль) у воді (5 мл), а потім метанол (2 мл) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 4 год. додавали додаткову кількість гідроксиду літію моногідрату (90 мг, 2,1 ммоль) та метанолу (3 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Випарювали органічний розчинник та підкисляли розчин до рН 2 2М хлороводневою кислотою та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (200 мг, 54%) у формі безбарвного масла та у формі суміші 1:1 двох діастереоізомерів. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,97-1,11 (m, 9H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 1H), 5,11-5,19 (m, 2H), 5,70-5,88 (m, 1H), 8,50-9,50 (br s, 1H). PXMC (m/z) 185,3 [M-H], T_g = 2,33 хвил.

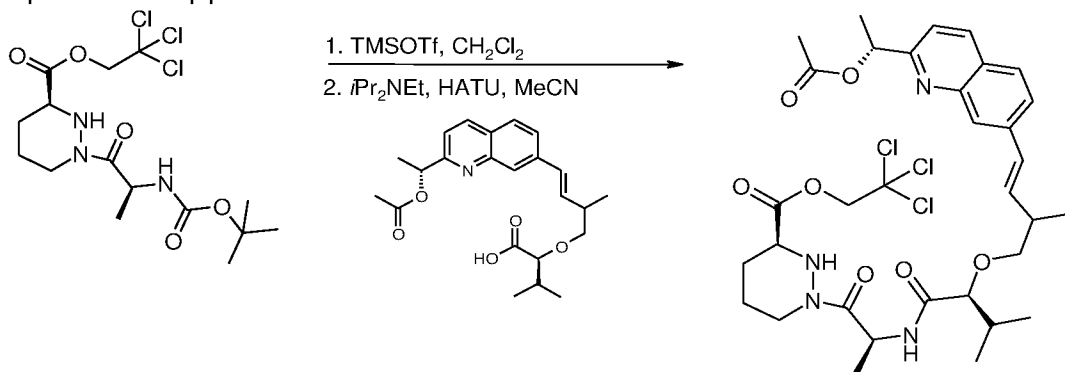
Сполука 27d. (S)-2-[(E)-4-[2-((R)-1-ацетокси-етил)-хінолін-7-іл]-2-метил-бут-3-енілокси]-3-метил-масляна кислота



Розчин 27с (200 мг, 1,07 ммоль) та сполуку 25d (314 мг, 1,07 ммоль) у ацетонітрилі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали ацетат паладію (II) (48

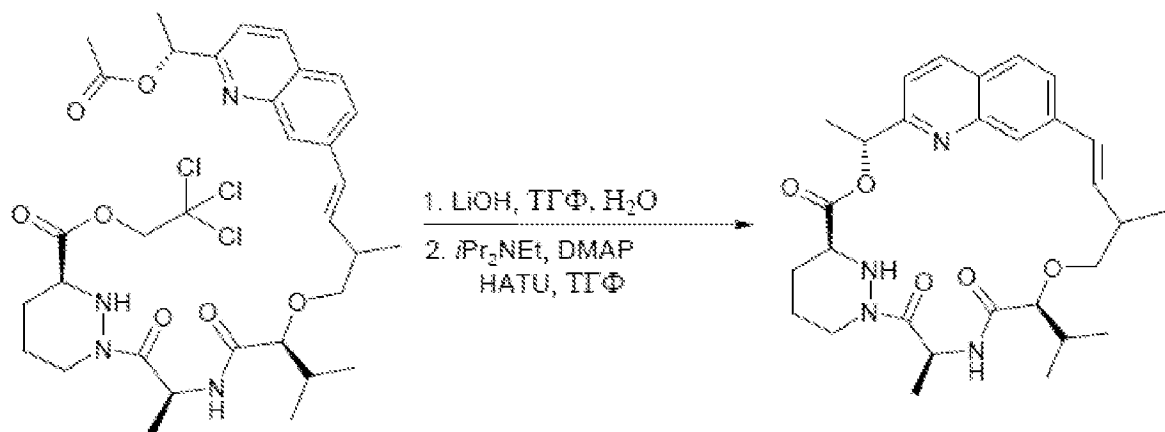
мг, 0,2 ммоль), три(*o*-толіл)фосфін (61 мг, 0,2 ммоль), а потім *N,N*-дициклогексилметиламін (418 мг, 0,46 мл, 2,14 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 120 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 40 хвилин. Додавали додаткову кількість ацетату паладію (II) (48 мг, 0,2 ммоль), три(*o*-толіл)фосфін (61 мг, 0,2 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 130 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Розчинник випарювали, а залишок розділяли між етилацетатом та 1 М хлороводневою кислотою. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищений продукт (1,07 ммоль) у формі суміші 1:1 двох діастереоізомерів, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХМС (*m/z*) 400,2 [*M*+*H*], *Tr* = 2,75 хвил.

Сполука 27е. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-ацетокси-етил)-хінолін-7-іл]-2-метил-бут-3-енілокси}-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



Розчин сполуки 1d (433 мг, 1,0 ммоль) у дихлорметані (30 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (444 мг, 0,35 мл, 2,0 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 45 хвилин. Додавали *N,N*-діізопропілетиламін (516 мг, 0,7 мл, 4,0 ммоль) та випарювали розчинник, а залишок сушили, у результаті чого отримували неочищений (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір (1,0 ммоль), який використовували на наступному етапі. Розчин неочищеного (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (1,0 ммоль) у ацетонітрилі (30 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали 27d (1,0 ммоль) та *N,N*-діізопропілетиламін (516 мг, 0,7 мл, 4,0 ммоль), а потім 2-(1*H*-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (530 мг, 1,4 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 2 год. Розчинник випарювали, а залишок розчиняли у етилацетаті. Цей розчин промивали 1М хлороводневою кислотою, водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:1 до 1:2, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (420 мг, 58% у 2 етапах) у формі білої твердої речовини, у формі суміші 1:1 двох діастереоізомерів. РХМС (*m/z*) 713,3/715,3 [*M*+*H*], *Tr* = 3,48 хвил.

Сполука 27 та 28



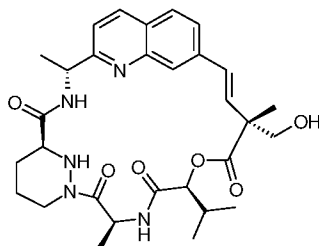
Розчин сполуки 27e (143 мг, 0,2 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (42 мг, 1,0 ммоль) у воді (2 мл) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 3 год., а потім при 10 °C впродовж 3 год. додавали 1М хлороводневу кислоту (1 мл, 1,0 ммоль) та випарювали розчинник. Залишок випарювали з сумішшю тетрагідрофуран/толуол (1:1, 3 x), а залишок розтирали з діетиловим ефіром (2 x) та сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-гідроксиетил)-хінолін-7-іл]-2-метил-бут-3-енілокси}-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбовою кислоту (0,2 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, що являє собою суміш двох діастереоізомерів, яку без очищення використовували на наступному етапі. РХМС (m/z) 541,2 [M+H], Tr = 1,77 хвил. Суспензію неочищеної (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-гідроксиетил)-хінолін-7-іл]-2-метил-бут-3-енілокси}-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбовою кислоту (0,2 ммоль) у тетрагідрофурані (200 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали N,N-діізопропілетиламін (129 мг, 0,18 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (8 мг, 0,06 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин. Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (107 мг, 0,28 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 год. Додавали додаткову кількість 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (30 мг, 0,08 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 год. Розчинник випарювали, а залишок суспендували у етилацетаті. додавали холодну 1 М хлороводневу кислоту, органічний шар відділяли, промивали водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:4 до 0:1, у результаті чого отримували суміш 1:1 двох діастереоізомерів. Суміш очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елювання суміш ацетонітрил (що містить 0,1% мурашиної кислоти) /вода (яка містить 0,1% мурашиної кислоти) 45:55. Фракції, які містять чисті діастереоізомери, об'єднували та випарювали. Залишки розділяли між насиченим розчином гідрокарбонату натрію та етилацетатом. Органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували два діастереоізомери.

ПРИКЛАД 27 Сполука 27 Елюювана першою) Діастереоізомер 1: (12 мг, 12%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,70 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,54 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,63 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,73-1,95 (m, 3H), 2,72-2,78 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,87 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 5,65-5,73 (m, 1H), 5,96 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 16,5, 5,5 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 8,3 Гц, 1H). РХМС (m/z) 523,3 [M+H], Tr = 2,30 хвил.

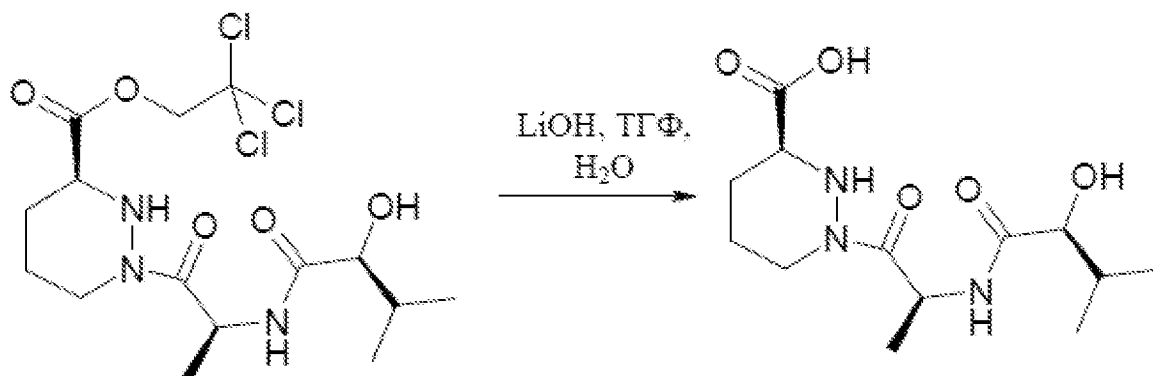
ПРИКЛАД 28, Сполука 28 (Елюювана другою) Діастереоізомер 2: (12 мг, 12%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,73 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,10 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,49 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,65 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,64-3,73 (m, 3H), 4,18-4,32 (m, 1H), 4,84 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,65-5,73 (m, 1H), 5,98 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 16,5, 5,2 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 16,5

Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 8,0 Гц, 1H). РХМС (m/z) 523,3 [M+H], Tr = 2,34 хвил.

ПРИКЛАД 29: Сполука 29



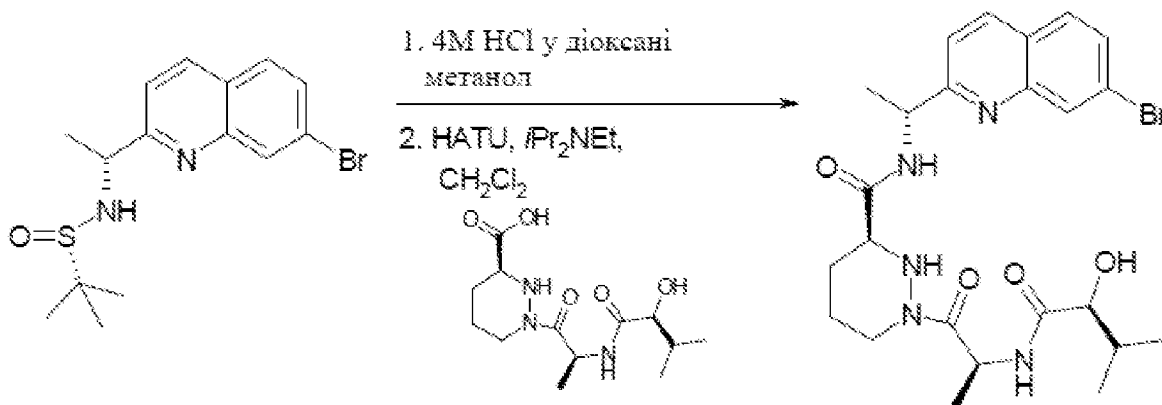
5 Сполука 29а. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідро-піразин-3-карбонова кислота



10 До (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру 1е (502 мг, 1,16 ммоль), суспендованого у тетрагідрофурані (15 мл) та воді (3 мл) додавали гідроксиду літію моногідрат (69 мг, 1,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвилин, а потім додавали хлороводневу кислоту (2 М, 0,75 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 5 хвилин, а потім випарювали.

15 Сирий залишок використовували прямо на наступному етапі без подальшого очищення.

Сполука 29b. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-аміно-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етиламід

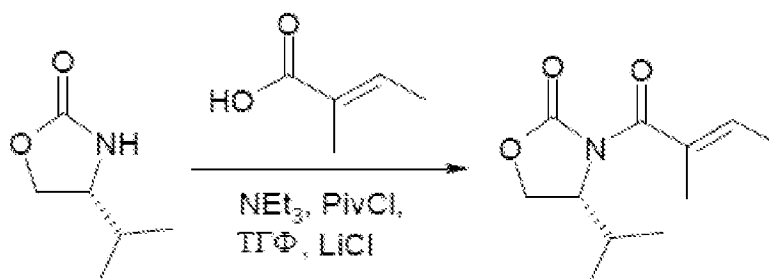


20 Сполуку 18с (533 мг, 1,50 ммоль) розчиняли у хлороводневій кислоті у 1,4-діоксані (4 М, 7,5 мл) та метанолі (7,5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год., а потім випарювали. Залишок пропускали через картридж для хроматографії з сильним катіонообмінником (SCX), використовуючи для елюювання метанол, а потім 1 М аміак у метанолі. Основну фракцію збирали та випарювали. Залишок розчиняли у дихлорметані (30 мл) та 23 мл цього розчину додавали до свіжоприготовленої сполуки 29а (350 мг, 1,16 ммоль). Реакційну посудину охолоджували до 0 °C та додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (616 мг, 1,62 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (450 мг, 606 мкл,

25

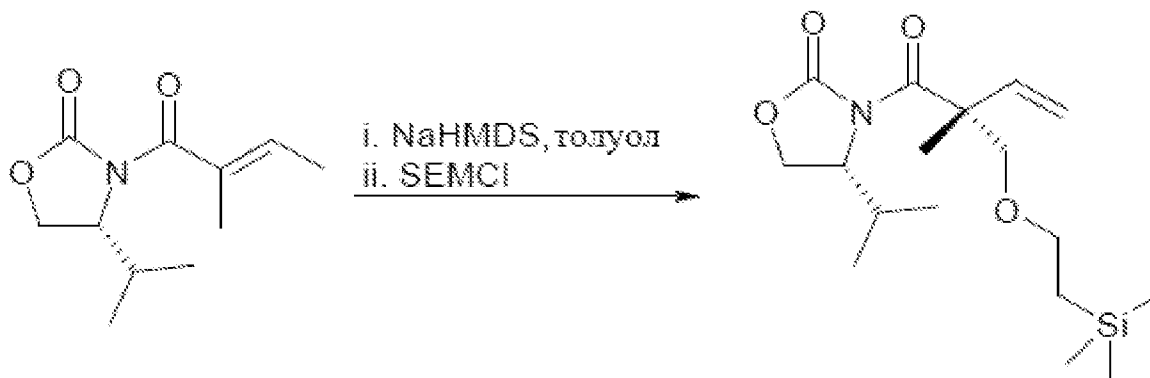
3,48 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували впродовж 15 годин. Суміш розводили дихлорметаном та промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та насичений розчин хлориду амонію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали на оксиді кремнію з елюванням сумішшю етилацетат/метанол від 1:0 до 19:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (205 мг, 33 %) у формі білої піни. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,85 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,41 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,58 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,60-1,81 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,26 (br s, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,72 (гептет, J = 6,4 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,47-4,56 (m, 1H), 5,27 (уявн. пентет, J = 6,9 Гц, 1H), 5,46 (dq, J = 8,0, 6,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H). PXMC (m/z) 536,0 [M+H], T_r = 2,21 хвил.

Сполука 29с. (R)-4-Ізопропіл-3-((E)-2-метил-бут-А592-еноїл)-оксазолідин-2-он



Охолоджений (-20 °C) розчин тиглінової кислоти (2,005 г, 20,031 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50 мл) обробляли послідовно триетиламіном (6,1 мл, 44,068 ммоль) та по краплям півалоїлхлоридом (2,7 мл, 22,034 ммоль). Після перемішування при -20 °C впродовж 30 хвил. додавали хлорид літію (1,019 г, 24,037 ммоль) та (R)-(+)-4-ізопропіл-2-оксазолідинон (2,587 г, 20,031 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури, перемішували впродовж 3 днів та нейтралізували насиченим хлоридом амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x). Органічні речовини об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,307 г, 78%) у формі безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,92 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,94 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,83 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,38 (d гептет, J = 6,9, 4,2 Гц, 1H), 4,19 (dd, J = 8,9, 4,6 Гц, 1H), 4,33 (уявн. t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,49-4,58 (m, 1H), 6,23 (q, J = 7,1 Гц, 1H).

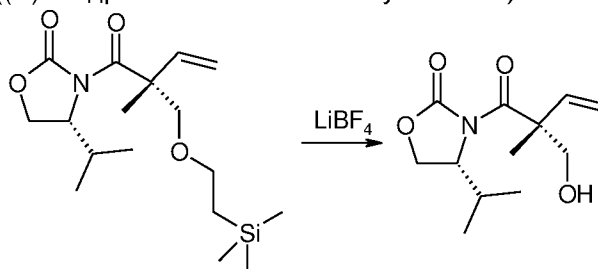
Сполука 29d. (R)-4-Ізопропіл-3-[(R)-2-метил-2-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-бут-3-еноїл]-оксазолідин-2-он



Залишкову рідину у 29с (458,9 мг, 2,172 ммоль) видаляли шляхом азеотропування з безводним толуолом. Охолоджений (-78 °C) розчин висушеного 29с у безводному толуолі (10 мл) обробляли по краплям розчином біс(триметилсиліл)аміду натрію у толуолі (0,6 М, 5,4 мл,

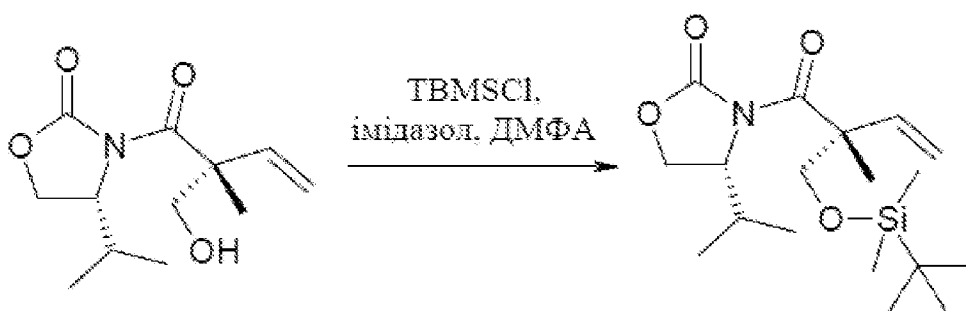
3,258 ммоль). Після перемішування жовтого розчину при -78°C впродовж 35 хвил. додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (1,1 мл, 6,516 ммоль). Після перемішування при 0°C впродовж 3,5 год. реакцію гасили насиченим хлоридом амонію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 х). Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (543,3 мг, 73%) у формі безбарвного масла та у формі суміші 5:1 діастереоізомерів. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 0,77-0,99 (m, 8H), 1,49 (s, 3H), 2,36 (d гептет, $J = 6,9, 3,8$ Гц, 1H), 3,42-3,60 (m, 3H), 4,15-4,31 (m, 3H), 4,49-4,57 (m, 1H), 5,00 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 5,10 (d, $J = 10,7, 1\text{H}$), 6,19 (dd, $J = 17,8, 10,7$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 364,1 $[\text{M}+\text{Na}]$, $\text{Tr} = 3,32$ хвил.

Сполука 29е. (R)-3-((R)-2-гідроксиметил-2-метил-бут-3-еноїл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он.



До перемішуваного розчину сполуки 29d (2,93 г, 8,58 ммоль) у суміші ацетонітрилу (86 мл) та води (1,72 мл) додавали тетрафторборат літію (1 М у ацетонітрилі, 42,9 мл, 42,9 ммоль). Суміш нагрівали із зворотним холодильником у атмосфері азоту впродовж 5 год. та давали охолонути до температури навколишнього середовища. Додавали ще тетрафторборату літію (1 М у ацетонітрилі, 8,6 мл, 8,6 ммоль), нагрівали суміш із зворотним холодильником впродовж ще 75 хвилин та давали охолонути до температури навколишнього середовища. Суміш розводили сумішшю вода/діетиловий ефір (2:3, 100 мл), відділяли органічний шар та промивали водою. Здійснювали зворотну екстракцію об'єднаних водних змивів діетиловим ефіром, об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,89 г, 91%) у вигляді жовтого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,89 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 0,95 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,56-2,70 (br s, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,22-4,31 (m, 2H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,97 (d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 5,17 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 6,09 (dd, $J = 17,8, 10,7$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 242,2 $[\text{M}+\text{H}]$, $\text{Tr} = 1,82$ хвил.

Сполука 29f. (R)-3-[(R)-2-(трет-Бутил-диметил-силанілоксиметил)-2-метил-бут-3-еноїл]-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он

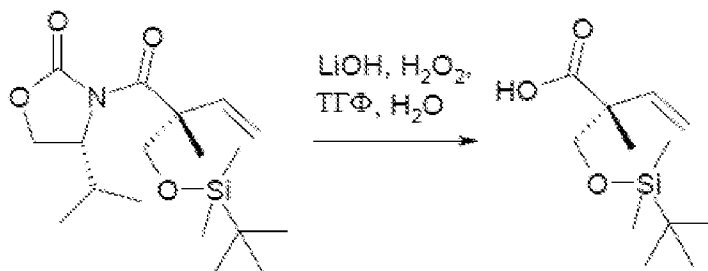


До перемішуваного розчину сполуки 29е (660 мг, 2,74 ммоль) та трет-бутилдиметилсиліл хлориду (533 мг, 3,56 ммоль) у N,N -диметилформаміді (10 мл) при 0°C у атмосфері азоту додавали однією порцією імідазол (821 мг, 12,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 15 хвилин, а потім давали їй нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували впродовж 5 год. Суміш концентрували, а потім розділяли між насиченим розчином хлориду амонію та ефіром. Органічний шар відділяли та промивали водою (3 х), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елювання ізогексани/етилацетат від 1:0 до 19:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (316 мг, 32%) у формі безбарвного масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,86-0,94 (m, 6H), 0,89

(s, 9H), 1,45 (s, 3H), 2,27-2,40 (m, 1H), 3,71 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,43 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,49-4,55 (m, 1H), 4,99 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,17 (dd, J = 17,8, 10,9 Гц, 1H). PXMC (m/z) 356,2 [M+H], Tr = 4,02 хвил.

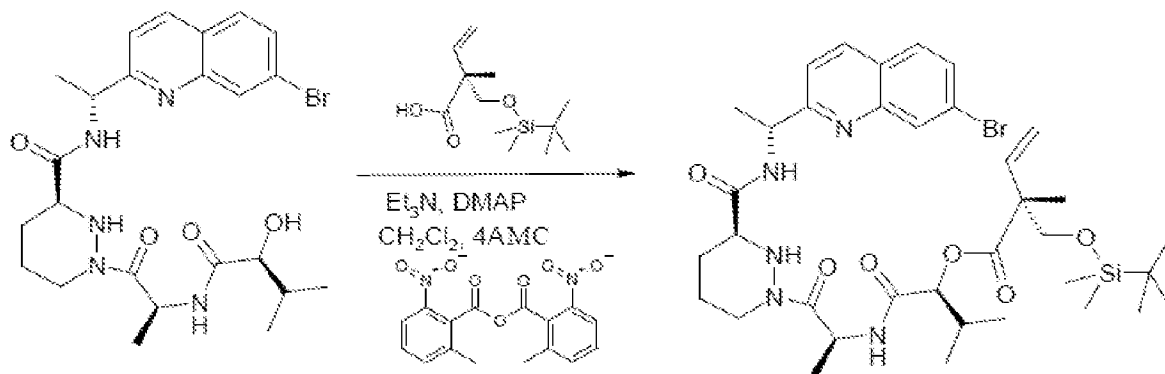
Сполука 29g. (R)-2-(трет-Бутил-диметил-силанілоксиметил)-2-метил-бут-3-єнова кислота

5



До перемішуваної суміші сполуки 29f (310 мг, 0,872 ммоль) у тетрагідрофурані (4,4 мл) та води (2,2 мл) при 0 °C додавали розчин перекису водню (30%, 494 мг, 449 мкл, 4,36 ммоль), а потім гідроксиду літію моногідрат (73 мг, 1,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 5 хвилин, потім давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували впродовж 16 год. Додавали ще тетрагідрофуран (1 мл) та охолоджували суміш до 0 °C та додавали гідроксиду літію моногідрат (37 мг, 0,87 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 40 хвилин, потім давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували впродовж 7 год. Потім реакційну суміш гасили метабісульфітом натрію та перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш підкисляли до pH < 3 хлороводною кислотою (2 M) та екстрагували дихлорметаном (3 х). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елювання суміш ізогексани/етилацетат 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (144 мг, 68%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,12 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 3,65 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 5,96 (dd, J = 17,4, 10,9 Гц, 1H).

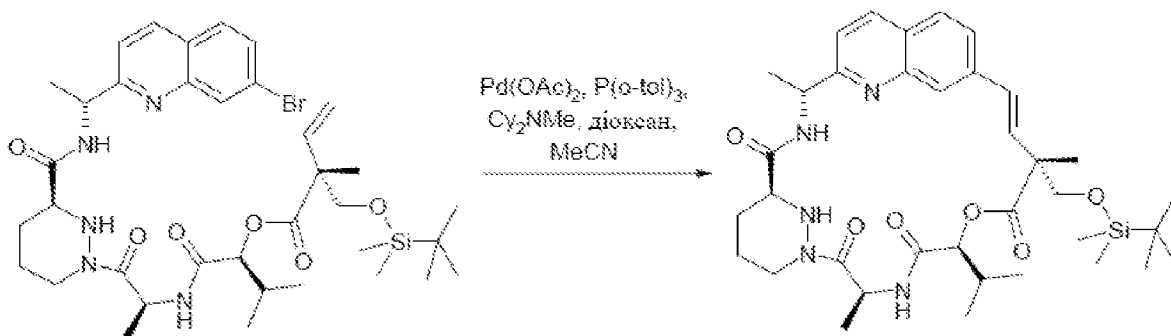
Сполука 29h. (S)-1-((S)-2-((S)-3-Метил-2-((R)-2-метил-2-трет-бутил-диметил-силанілокси-метил-бут-3-єноїламіно)-бутириламіно)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етиламід



До перемішуваного розчину сполуки 29b (504 мг, 0,944 ммоль), ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (649 мг, 1,89 ммоль), 4-(диметиламіно)піридину (46 мг, 0,378 ммоль), триетиламіну (238 мг, 328 мкл, 2,36 ммоль) та порошку 4 Å молекулярних сит (~ 1 г) у дихлорметані (10 мл) додавали розчин 29g (346 мг, 1,42 ммоль) у дихлорметані (4 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 91 год., а потім додавали ще ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (325 мг, 0,90 ммоль), 4-(диметиламіно)піридин (23 мг, 0,189 ммоль) та розчин 29g (173 мг, 0,71 ммоль) у дихлорметані (2 мл) та перемішували реакційну суміш впродовж ще 23 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, охолоджували до 0 °C та додавали льодяну воду. Органічний шар відділяли та промивали послідовно насиченим льодяним розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату

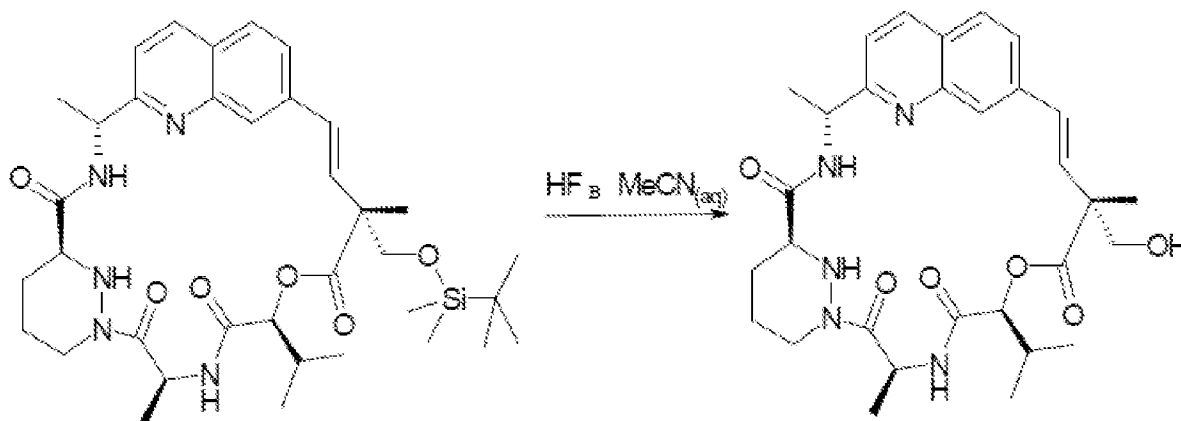
натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали та очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елювання ізогексани/етилацетат від 1:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (244 мг, 34 %) у вигляді бежевого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,37 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,54-1,71 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,65 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 5,02 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,21-5,43 (m, 4H), 6,04 (dd, $J = 17,4, 10,9$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,61-7,71 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H). PXMC (m/z) 760,3, 762,3 [M+H], Tr = 4,16 хвил.

Сполука 29i.



До твердого ацетату паладію (II) (14 мг, 0,060 ммоль) та три(о-толіл)фосфіну (20 мг, 0,060 ммоль) додавали розчин 29h (49 мг, 0,060 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (18,4 мл), а потім N,N-дициклогексилметиламін (25 мг, 27 мкл, 0,128 ммоль) та безводний ацетонітрил (0,2 мл). Суміш нагрівали при 120 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 25 хвилин. Проводили реакції п'яти партій з еквівалентними кількостями, об'єднували отриманий матеріал та розводили етилацетатом, насиченим розчином хлориду амонію (2 x), сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елювання ізогексани/етилацетат від 1:1 до 1:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (81 мг, 37%) у вигляді жовтої смоли. PXMC (m/z) 680,3 [M+H], Tr = 3,75 хвил.

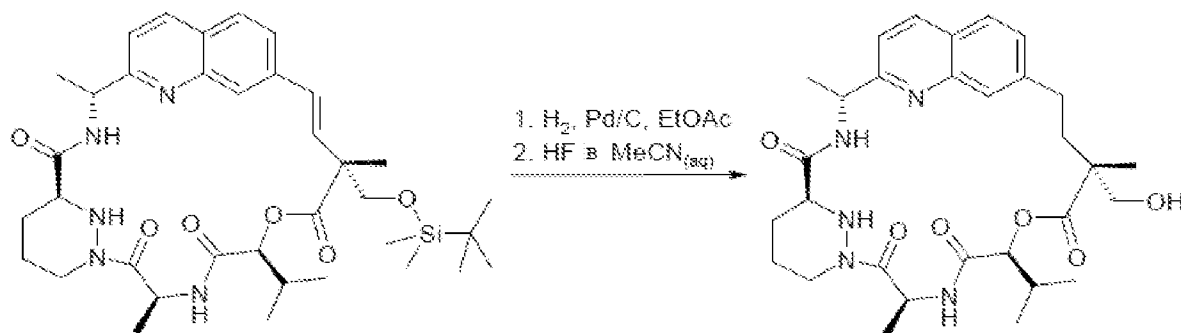
Сполука 29.



Сполуку 29i (40 мг, 0,059 ммоль) розчиняли у ацетонітрилі (20 мл) та додавали фтороводневу кислоту (48% у воді, 117 мг, 102 мкл, 5,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год., додавали ще фтороводневу кислоту (48% у воді, 117 мг, 102 мкл, 5,88 ммоль) та продовжували перемішування впродовж ще 3,5 год. Додавали твердий бікарбонат натрію та перемішували суміш впродовж 5 хвилин, фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 1:4 до 7:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (10,0 мг, 30 %) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,01 (d, $J =$

6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,48-1,78 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,66 (d, J = 7,4 ч, 3H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 11,4, 2,7 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,95 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 5,08 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 6,24 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 566,3 [M+H], Tr = 1,79 хвил.

ПРИКЛАД 30. Сполука 30.

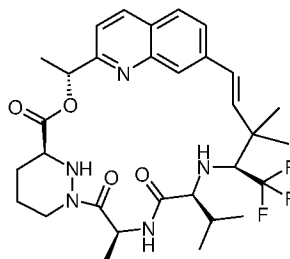


10

До перемішаного розчину Сполуки 29 (40 мг, 0,059 ммоль) у етилацетаті (6 мл) додавали 10% паладій на вугіллі (12,5 мг, 0,012 ммоль). Здійснювали реакцію суміші у атмосфері водню впродовж 1 год., а потім відфільтровували каталізатор. Додавали до фільтрату свіжий 10% паладій на вугіллі (12,5 мг, 0,012 ммоль) та проводили реакцію у перемішуваній суміші у атмосфері водню впродовж 1 год. Суміш фільтрували через целіт, а потім випарювали. Залишок розчиняли у етилацетаті (6 мл), додавали свіжий 10% паладій на вугіллі (12,5 мг, 0,012 ммоль) та проводили реакцію у перемішуваній суміші у атмосфері водню впродовж 2 год. Суміш фільтрували через целіт та випарювали. Залишок розчиняли у ацетонітрилі (20 мл) та додавали фтороводень (48% у воді, 117 мг, 102 мкл, 2,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. та додавали ще фтороводень (48% у воді, 117 мг, 102 мкл, 2,82 ммоль) та перемішували впродовж ще 2 год. Додавали твердий гідрокарбонат натрію та примішували суміш впродовж 5 хвил., потім фільтрували через гідрофобну фритту. Суміш випарювали та розчиняли у етилацетаті (6 мл) та додавали 10% паладій на вугіллі (12,5 мг, 0,012 ммоль). Проводили реакцію у перемішуваній суміші у атмосфері водню впродовж 7 год., потім фільтрували через целіт та випарювали. Залишок очищали двома послідовними етапами обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 1:4 до 3:7, а потім ацетонітрил/вода від 1:4 до 1:1, з модифікатором - 0,1% мурашиної кислоти, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,1 мг, 9 %) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,04 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,48-1,75 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,60 (d, J = 7,1 ч, 3H), 1,80-1,99 (m, 3H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 3,52 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 11,2, 2,3 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,24-4,42 (m, 1H), 4,81-4,94 (m, 1H), 5,10 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,94 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 568,2 [M+H], Tr = 1,94 хвил.

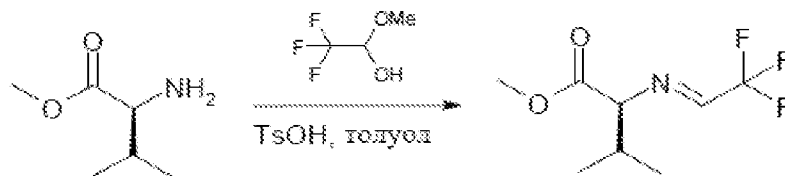
35

ПРИКЛАД 31. Сполука 31.



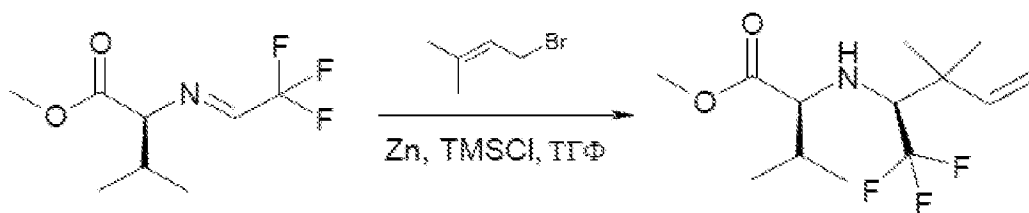
Сполука 31а: (S)-3-Метил-2-[2,2,2-трифтор-етилиденаміно]-масляної кислоти метиловий ефір

40



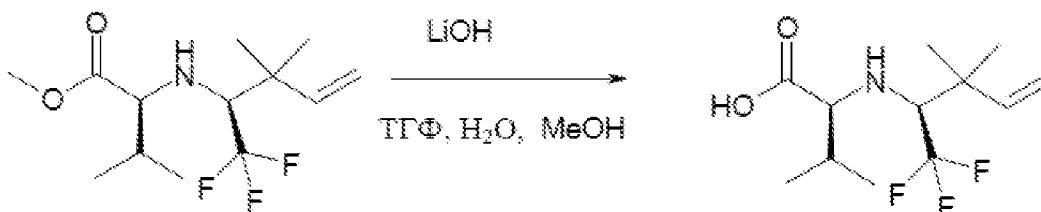
Розчин гідрохлориду (S)-2-аміно-3-метил-масляної кислоти метилового ефіру (6,72 г, 40 ммоль) у воді (50 мл) розділяли між насиченим розчином гідрокарбонату натрію та дихлорметаном. Органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували (S)-2-аміно-3-метил-масляної кислоти метиловий ефір (40 ммоль). Розчин (S)-2-аміно-3-метил-масляної кислоти метилового ефіру (40 ммоль), 2,2,2-трифтор-1-метокси-етанолу (5,2 г, 3,8 мл, 40 ммоль) та 4-толуолсульфонової кислоти гідрату (100 мг) у толуолі (125 мл) нагрівали із зворотним холодильником з використанням апарату Діна-Штарка впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та випарювали розчинник. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 10:1 до 5:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4,79 г, 56%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,94 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 2,32-2,44 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 4H), 7,67 (q, J = 3,3 Гц, 1H).

Сполука 31b: (S)-2-((S)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляної кислоти метиловий ефір



Розчин 31a (4,2 г, 20 ммоль) та 3,3-диметилалілброміду (2,98 г, 2,3 мл, 20 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали цинк у гранулах (2,6 г, 40 ммоль) та хлортриметилсилан (10 крапель) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, а потім нагрівали із зворотним холодильником впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали насичений розчин хлориду амонію та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 50:1 до 40:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,41 г, 25%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,91 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,09 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 5,90 (dd, J = 17,4, 10,8 Гц, 1H). PXMC (m/z) 282,1 [M+H], Tr = 3,51 хвил.

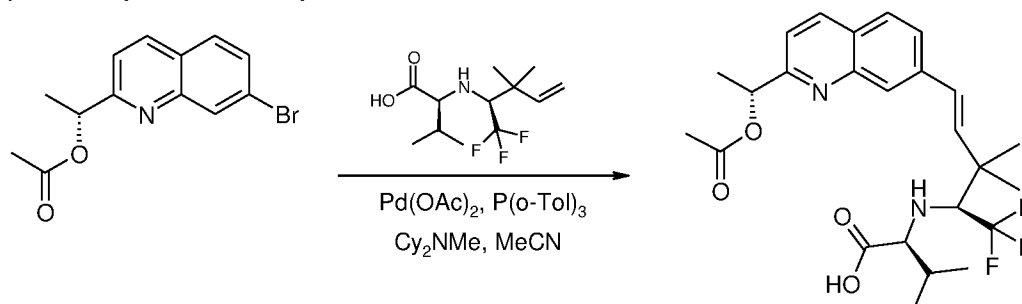
Сполука 31c: (S)-2-((S)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляна кислота



Розчин 31b (1,12 г, 4,0 ммоль) у тетрагідрофурані (40 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (504 мг, 12,0 ммоль) у воді (8

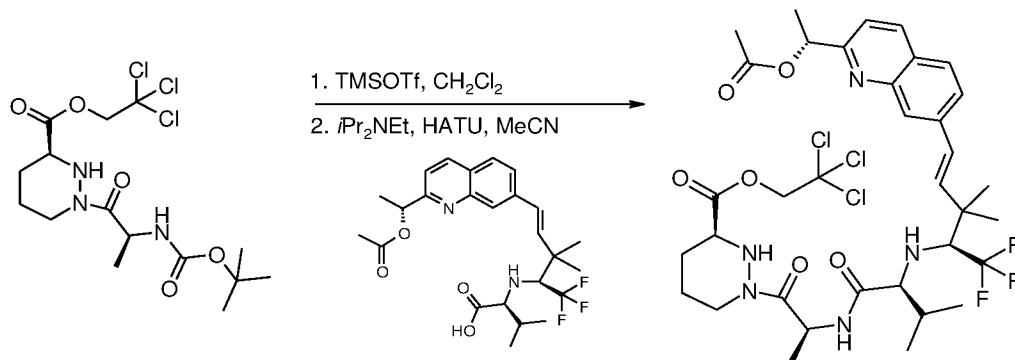
мл) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 1 год., а потім при кімнатній температурі впродовж 1 год. додавали метанол (5 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 22 год. додавали додаткову кількість моногідрату гідроксиду літію (336 мг, 8,0 ммоль) у воді (2 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 24 год. Випарювали органічний розчинник та підкисляли розчин до pH 2 2М хлороводневою кислотою та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (770 мг, 72%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,00 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,87 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5,90 (dd, J = 17,2, 10,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 268,2 [M+H], Tr = 2,88 хвил.

Сполука 31d: (S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-ацетокси-етил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляна кислота



Розчин 31c (267 мг, 1,0 ммоль) та сполуку 25d (294 мг, 1,0 ммоль) у ацетонітрилі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали ацетат паладію (II) (45 мг, 0,2 ммоль), три(о-толіл)фосфін (61 мг, 0,2 ммоль), а потім N,N-дициклогексилметиламін (390 мг, 0,43 мл, 2,0 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 120 °С у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Розчинник випарювали, а залишок розділяли між етилацетатом та 1 М хлороводневою кислотою. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищений продукт (640 мг, 1,0 ммоль) у вигляді жовтої воскоподібної твердої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХМС (m/z) 481,1 [M+H], Tr = 3,26 хвил.

Сполука 31e: (S)-1-((S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-ацетокси-етил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилловий ефір



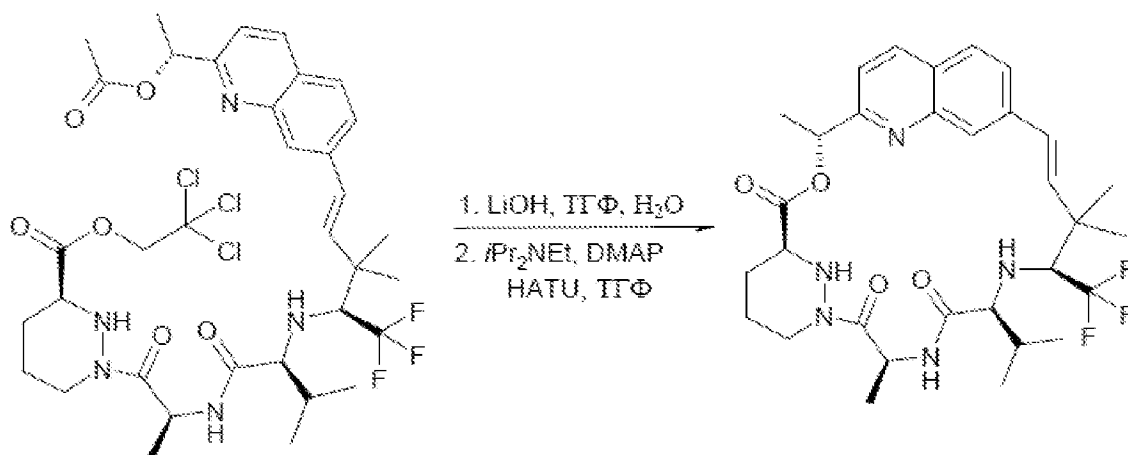
Розчин сполуки 1d (433 мг, 1,0 ммоль) у дихлорметані (30 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (444 мг, 0,35 мл, 2,0 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 45 хвилин. Додавали N,N-діізопропілетиламін (516 мг, 0,7 мл, 4,0 ммоль), Розчинник випарювали, а залишок сушили, отримуючи неочищений (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилловий ефір (1,0 ммоль), який використовували на наступному етапі. Суміш неочищеного (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиллового ефіру (1,0 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (516 мг, 0,7 мл, 4,0 ммоль) та неочищеної сполуки 31d (1,0 ммоль) у ацетонітрилі (30 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали -(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (530 мг, 1,4 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 30 хвилин,

а потім при кімнатній температурі впродовж 2 год. Розчинник випарювали, розчиняли залишок у етилацетаті та промивали розчин 1М хлороводневою кислотою, водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 3:1 до 0:1, у результаті чого отримували

5 зазначену у заголовку сполуку (292 мг, 37% у 2 етапах) у формі білої піни. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) δ 0,95 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,62-1,68 (m, 3H), 1,69 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,18-2,21 (m, 1H), 2,84-3,23 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,79 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,72 (d, J = 11,8 Гц, 1H),

10 4,96 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 5,31-5,40 (m, 1H), 6,06 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 6,59 (ABq, $\Delta\delta_{AB}$ = 0,07, J_{AB} = 16,2 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H). PXMC (m/z) 794,2/796,2 [M+H], Tr = 3,48 хвил.

Сполука 31.



Розчин сполуки 31e (200 мг, 0,25 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (53 мг, 1,25 ммоль) у воді (2 мл) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 5 год. додавали 1 М хлороводневу

20 кислоту (1,25 мл, 1,25 ммоль) та випарювали розчинник. Залишок випарювали з сумішшю тетрагідрофуран/толуол (1:1, 3 x), а залишок розтирали з діетиловим ефіром (2 x), отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-гідроксиетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-бутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту (0,25 ммоль) у формі білої твердої

25 речовини, яку без очищення використовували у наступній реакції. PXMC (m/z) 622,3 [M+H], Tr = 1,97 хвил. Суспензію неочищеної (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-гідроксиетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (0,25 ммоль) у тетрагідрофурані (250 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали N,N-діізопропілетиламін (161 мг, 0,22 мл, 1,25 ммоль) та

30 4-диметиламінопіридин (20 мг) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 5 хвилин. Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (133 мг, 0,35 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 3 год. Додавали додаткову кількість 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфата метанамінію (95 мг, 0,25

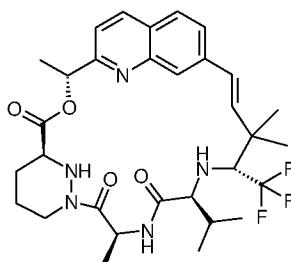
35 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинник випарювали, а залишок суспендували у етилацетаті. Додавали холодну 1 М хлороводневу кислоту, органічний шар відділяли, промивали водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням

40 градієнту ізогексани/етилацетат від 4:1 до 2:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (50 мг, 33% у 2 етапах) у формі білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD) δ 0,74 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,71 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,72 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,87-1,97 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,90 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 3,13 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H), 5,84 (q, J = 7,1 Гц, 1H),

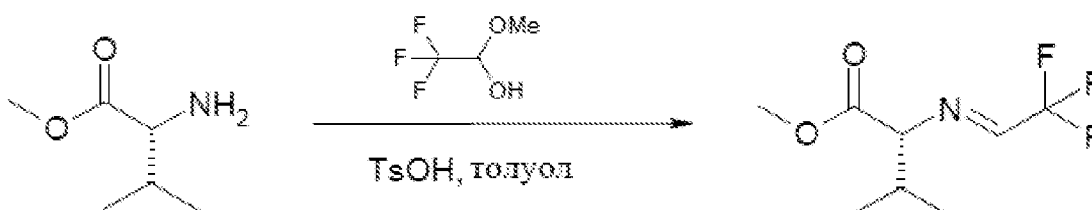
45 5,91 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 6,33 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,20-8,23 (m, 2H). PXMC (m/z) 604,3 [M+H],

Tr = 3,25 хвил.

ПРИКЛАД 32, Сполука 32.

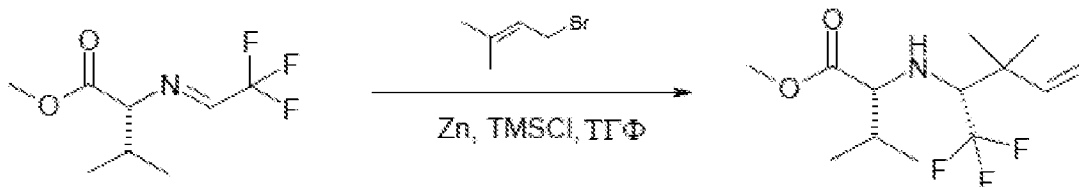


5 Сполука 32а: (R)-3-Метил-2-[2,2,2-трифтор-етилиденаміно]-масляної кислоти метиловий ефір



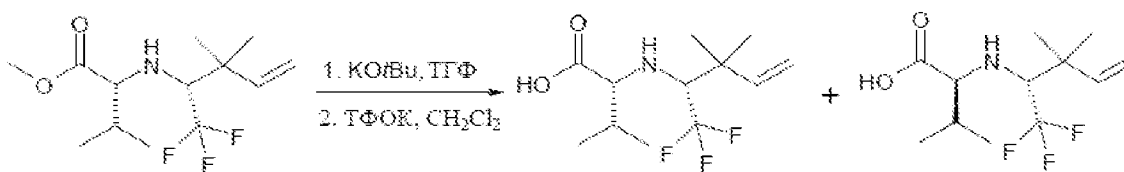
10 Сполука 32а отримували за тим же способом, що і Сполуку 31а, використовуючи (R)-2-аміно-3-метил-масляної кислоти метиловий ефір гідрохлорид замість (S)-2-аміно-3-метил-масляної кислоти метилового ефіру гідрохлориду, з 64% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,94 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 2,32-2,44 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 4H), 7,67 (q, J = 3,3 Гц, 1H).

15 Сполука 32b: (R)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляної кислоти метиловий ефір



20 Сполуку 32b отримували за тим же способом, що і Сполуку 31b, використовуючи сполуку 32а замість 31а, з 30% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,91 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,09 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 5,90 (dd, J = 17,4, 10,8 Гц, 1H). РХМС (m/z) 282,1 [M+H], Tr = 3,51 хвил.

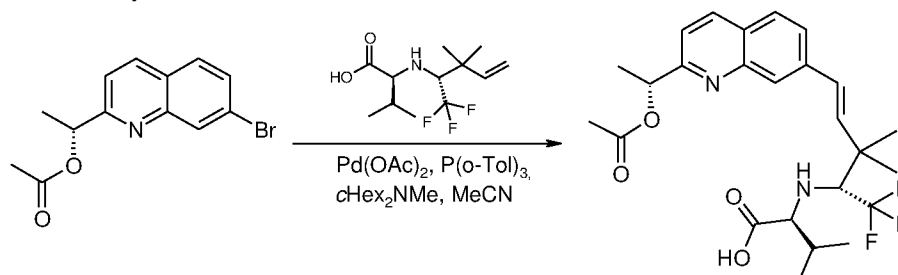
25 Сполука 32c: (S)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляна кислота



30 Розчин 32b (1,30 г, 4,6 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали трет-бутоксид калію (1,55 г, 13,8 ммоль), перемішували реакційну суміш при 0 °С та нагрівали до кімнатної температури впродовж ночі. Леткі речовини випарювали, додавали 2 М хлороводневу кислоту та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували

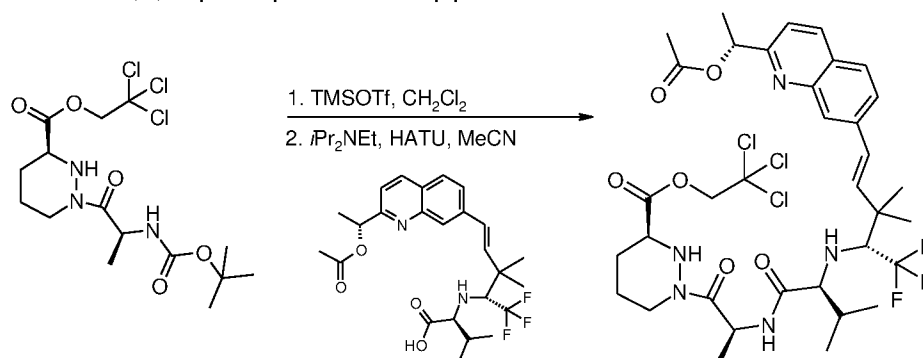
суміш, що містить (R)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляної кислоти трет-бутиловий ефір, (S)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляної кислоти трет-бутиловий ефір, (R)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляну кислоту та (S)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляну кислоту (4,6 ммоль), яку використовували на наступному етапі. Розчин суміші (R)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляної кислоти трет-бутилового ефіру, (S)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляної кислоти трет-бутилового ефіру, (R)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляної кислоти та (S)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляної кислоти (4,6 ммоль) у дихлорметані (10 мл) перемішували при 5 °C у атмосфері азоту. Додавали трифтороцтову кислоту (5 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 20 год. Додавали додаткову кількість трифтороцтової кислоти (5 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 48 год. Розчинник випарювали, а залишок випарювали разом з толуолом (3 х). Залишок розділяли між етилацетатом та водою. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином. Органічні речовини фільтрували через гідрофобну фритту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 10:1 до 5:1, у результаті чого отримували (R)-2-((R)-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляну кислоту (152 мг, 12%) у формі безбарвного масла та зазначену у назві Сполуку (321 мг, 26%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,99 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,23 (s, 6H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,85 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,19 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 5,91 (dd, J = 17,3, 10,8 Гц, 1H). PXMC (m/z) 268,1 [M+H], Tr = 2,95 хвил.

Сполука 32d: (S)-2-((E)-(R)-4-[2-((R)-1-ацетокси-етил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метил-масляна кислота



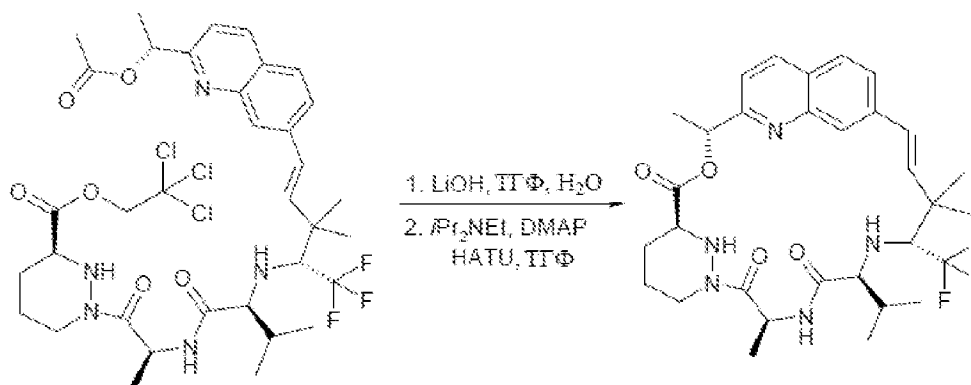
Сполуку 32d отримували за тим же способом, що і Сполуку 31d, використовуючи сполуку 32с замість 31с, та використовували без очищення на наступному етапі. PXMC (m/z) 481,1 [M+H], Tr = 3,15 хвил.

Сполука 32e: (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(R)-4-[2-((R)-1-ацетокси-етил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-1-трифторметил-бут-3-еніламіно)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



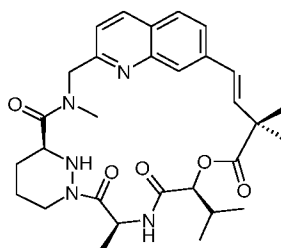
Сполуку 32e отримували за тим же способом, що і Сполуку 31e, використовуючи сполуку 32d замість 32с, з 58% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,90 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,92 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,69 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,69-1,79 (m, 3H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,18-2,21 (m, 1H), 2,83-3,12 (m, 3H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,83 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 4,72 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 5,27-5,34 (m, 1H), 6,06 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 6,56 (ABq, Δδ_{AB} = 0,13, J_{AB} = 16,3 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H). PXMC (m/z) 794,2/796,1 [M+H], Tr = 3,65 хвил.

Сполука 32.

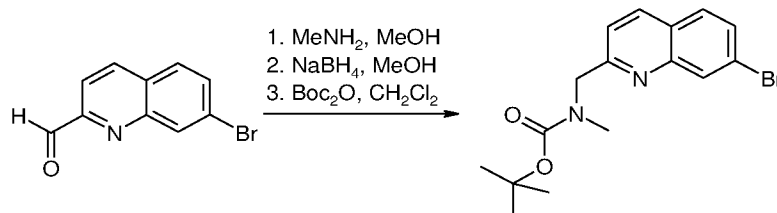


Сполуку 32 отримували за тим же способом, що і Сполуку 31, використовуючи сполуку 32е замість 31е, з 35% виходом, у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ 0,94 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,39-3,60 (m, 3H), 3,81-3,96 (m, 2H), 4,73-4,81 (m, 1H), 6,03-6,16 (m, 2H), 6,78 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,10$, $J_{\text{AB}} = 16,3$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,98-8,05 (br s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H). РХМС (m/z) 604,3 [$\text{M}+\text{H}$], $\text{T}_\text{r} = 2,78$ хвил.

ПРИКЛАД 33. – Сполука 33



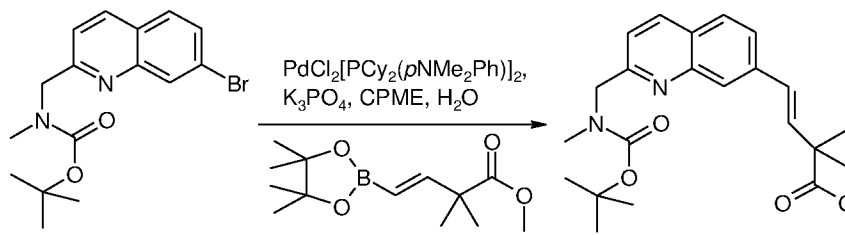
Сполука 33а. (7-бром-хінолін-2-ілметил)-метил-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



До перемішуваної суспензії 7-бром-хінолін-2-карбальдегіду (236 мг, 1,00 ммоль, отриманого як у EP 239746) у метанолі (5 мл) додавали метиламін у метанолі (2 М, 2,5 мл, 5,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 20 год., а потім випарювали. Залишок суспендували у метанолі (5 мл) та додавали порціями борогідрид натрію (57 мг, 1,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., а потім розділяли між дихлорметаном та насиченим розчином хлориду амонію. Органічний шар відділяли та промивали насиченим розчином хлориду амонію, водні екстракти екстрагували дихлорметаном, а об'єднані органічні речовини сушили над безводним сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок розчиняли у дихлорметані (8 мл) та до отриманого розчину при перемішуванні додавали розчин ди-трет-бутил бікарбонату (327 мг, 1,50 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Після перемішування впродовж 3 год. реакційну суміш розводили дихлорметаном та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (2 x) та екстрагували водний шар дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елювання градієнт ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (206 мг, 59 %) у вигляді помаранчевого масла та у формі суміші ротамерів. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,42-1,61 (m, 9H), 2,92 (s, 1,5H), 3,00 (s, 1,5H), 4,71 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 7,34-7,46 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H). РХМС (m/z) 351,1, 353,1 [$\text{M}+\text{H}$], $\text{T}_\text{r} = 3,13$ хвил.

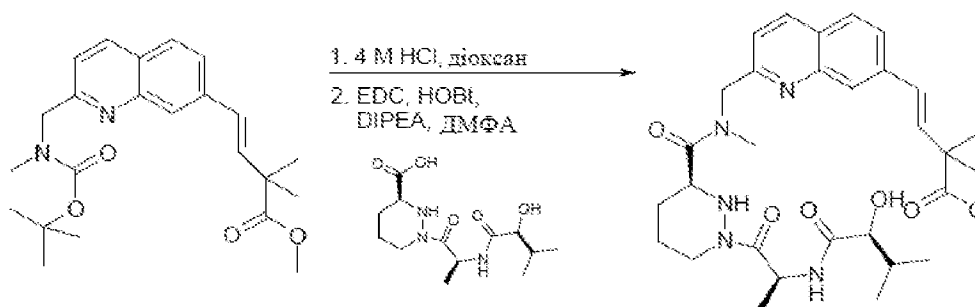
Сполука 33b. (Е)-4-{2-[(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-метил]-хінолін-7-іл}-2,2-диметил-

бут-3-енової кислоти метиловий ефір



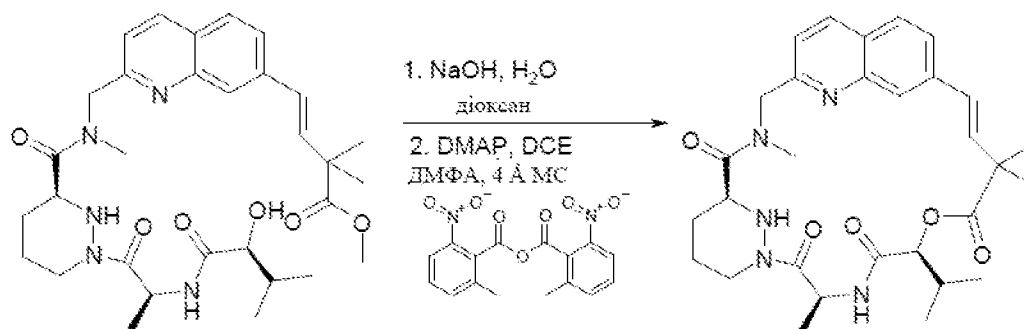
Сполуку 33а (206 мг, 0,586 ммоль), сполуку 22d (171 мг, 0,674 ммоль), біс[(дициклогексил)(4-
 5 диметиламінофеніл)фосфін] паладію (II) хлорид (24 мг, 0,029 ммоль) та триосновний фосфат
 калію (373 мг, 1,76 ммоль) суспендували у цикlopентилметиловому ефірі (2 мл) та воді (1 мл).
 Реакційну суміш перемішували та нагрівали при 80 °C впродовж 2 год. у атмосфері азоту.
 Додавали ще біс[(дициклогексил)(4-диметиламінофеніл)фосфін] паладію (II) хлориду (12 мг,
 0,015 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 90 °C впродовж 90 хвилин. Реакційній суміші
 10 давали охолонути та розводили етилацетатом та промивали водою (2 х). Водні шари
 екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим
 розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок
 очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт
 ізогексани/етилацетат від 1:0 до 7:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку
 15 сполуку (178 мг, 76 %) у вигляді жовтої смоли та у формі суміші ротамерів, ¹H-ЯМР (300 МГц,
 CDCl₃) δ 1,43-1,57 (m, 15H), 2,91 (s, 1,5H), 2,99 (s, 1,5H), 3,74 (s, 3H), 4,71 (s, 1H), 4,74 (s, 1H),
 6,64 (уявн. s, 2H), 7,27-7,39 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H),
 8,10 (d, J = 8,5 Гц, 1H). PXMC (m/z) 399,1 [M+H], T_г = 3,02 хвил.

Сполука 33с. (E)-4-{2-[(S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-
 20 гексагідропіразин-3-карбініл]-метиламіно)-метил]-хінолін-7-іл}-2,2-диметил-бут-3-енової кислоти
 метиловий ефір



Сполуку 33b (134 мг, 0,336 ммоль) суспендували у хлороводні у 1,4-діоксані (4 М, 3,4 мл,
 25 13,6 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 2,5 год., а потім випарювали. До
 залишку додавали розчин сполуки 29а (106 мг, 0,353 ммоль) у N,N-диметилформаміді (7 мл), а
 потім N,N-діізопропілетиламін (87 мг, 117 мкл, 0,672 ммоль), 1-гідроксибензотриазол гідрат (63
 мг, 0,470 ммоль) та N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїміді гідрохлорид (90 мг, 0,470
 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 16 год. Реакційну суміш розводили
 30 етилацетатом та промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію, водою,
 насиченим розчином хлориду амонію, водою та сольовим розчином, сушили над безводним
 сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на
 силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт етилацетат/метанол від 1:0 до 19:1, у
 результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (128 мг, 65 %) у формі безбарвної
 35 смоли, ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,80-1,06 (m, 6H), 1,21-1,38 (m, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,52-2,18 (m,
 5H), 2,63-2,78 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,88-3,97 (m, 2H), 4,08-4,26 (m, 2H), 4,41-4,61 (m,
 1H), 4,75-4,99 (m, 2H), 5,20-5,40 (m, 1H), 6,63 (уявн. d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,59-7,69
 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,90-7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08-8,20 (m, 1H). PXMC (m/z) 582,3
 [M+H], T_г = 2,35 хвил.

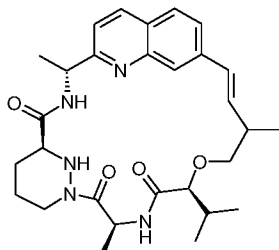
Сполука 33.



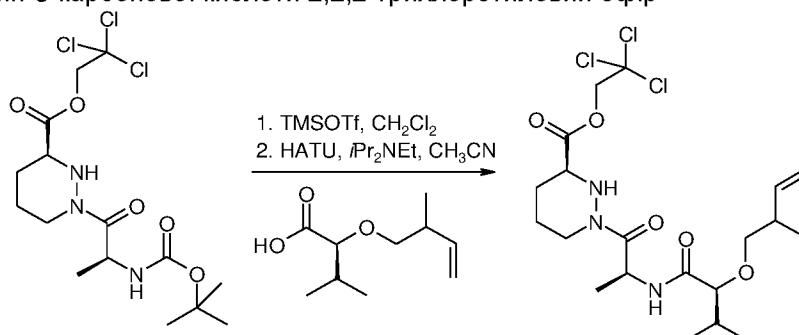
Перемішувану суміш сполуки 33с (64 мг, 0,110 ммоль) та 1М NaOH (0,88 мл, 0,88 ммоль) у 1,4-діоксані (5,5 мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 2,5 годин, а потім давали охолонути. Реакційну суміш нейтралізували до pH 7 2М хлороводневою кислотою та випарювали. Залишок азеотропували з трет-бутанолом/ацетонітрилом/толуолом, а потім ацетонітрилом/толуолом, у результаті чого отримували неочищену кислоту.

До перемішуваної суспензії 2-метил-6-нітробензойної кислоти (189 мг, 0,550 ммоль), 4-(диметиламіно)піридину (101 мг, 0,825 ммоль) та порошку 4Å молекулярних сит (~2г) у 1,2-дихлорметані (37 мл) у атмосфері азоту при 50 °С впродовж 3 годин за допомогою шприцевого насоса додавали розчин неочищеної кислоти у N,N-диметилформаміді (5 мл). Колбу, що містить вихідну кислоту, промивали додатково кількістю N,N-диметилформаміду (1 мл) та додавали змив до реакційної суміші впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж ще 2,5 годин, а потім давали їй охолонути. Суміш фільтрували через целіт та промивали фільтрат льодяним насиченим розчином розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 1:4 до 7:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,9 мг, 6,5%) у формі білої твердої речовини. РХМС (m/z) 550,3 [M+H], Tr = 2,35 хвил.

ПРИКЛАДИ 34 та 35. Сполуки 34 та 35.

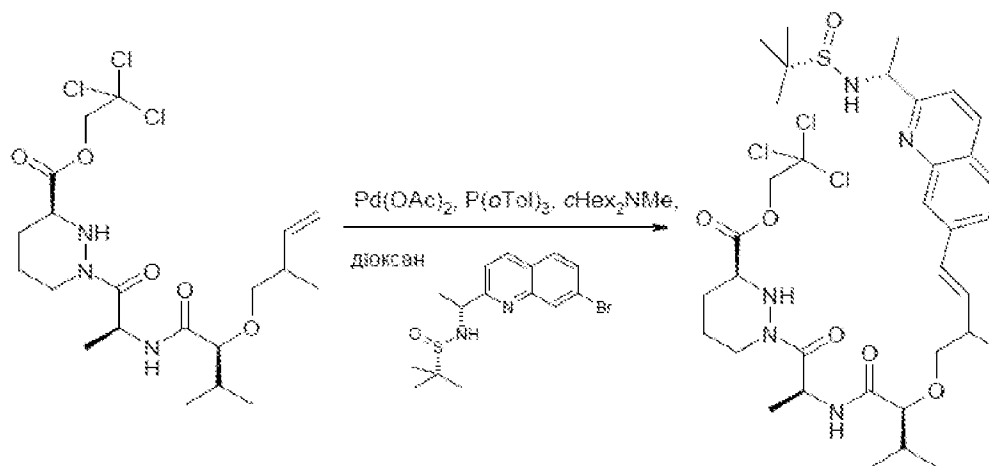


Сполука 34а. (S)-1-((S)-2-((S)-3-Метил-2-(2-метил-бут-3-енілокси)-бутириламін)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



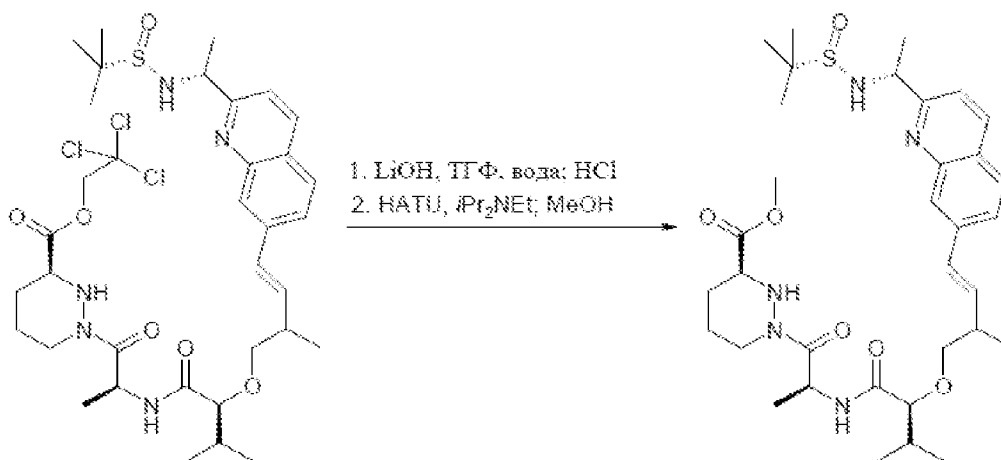
Сполуку 34а отримували за тим же способом, що і Сполуку 27е, використовуючи (S)-3-метил-2-(2-метил-бут-3-енілокси)-масляну кислоту замість сполуки 27d, з 72% виходом, та виділяли у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 502,1/504,1 [M+H], Tr = 3,32 хвил.

Сполука 34b. (S)-1-((S)-2-((S)-3-Метил-2-((E)-2-метил-4-{2-[(R)-1-(2(R)-метил-пропан-2-сульфінаміно)-етил]-хінолін-7-іл}-бут-3-енілокси)-бутириламін)-пропіоніл)-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



Розчин сполуки 34a (642,0 мг, 1,282 ммоль), сполуки 18с (455,4 мг, 1,282 ммоль), N,N-дициклогексилметиламіну (0,83 мл, 3,846 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) нагрівали до 100 °С впродовж 2 год. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (500,1 мг, 50%) у формі помаранчевої смоли та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів. PXMC (m/z) 774,3/776,2 [M+H], Tr = 3,31 хвил.

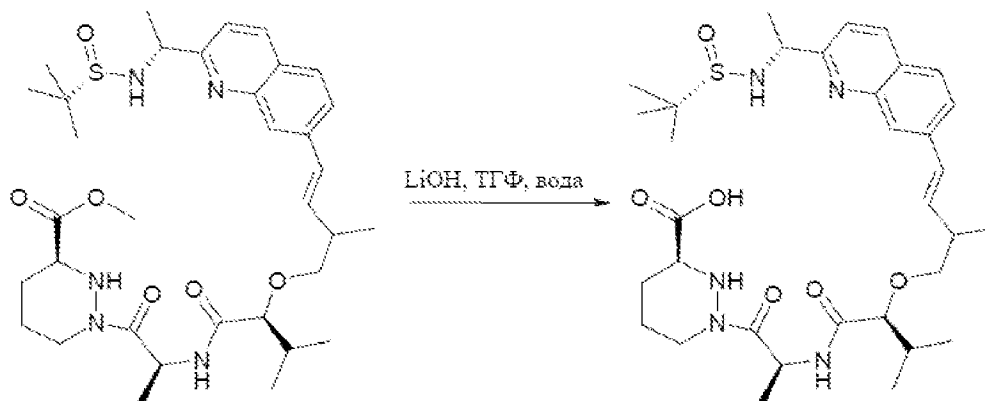
Сполука 34с. (S)-1-((S)-2-((S)-3-метил-2-((E)-2-метил-4-((R)-1-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-етил]-хінолін-7-іл)-бут-3-еніокси)-бутириламіно]-пропіоніл}-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти метиловий ефір



Охолоджений (0 °С) розчин сполуки 34b (500,1 мг, 0,645 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (30 мл, 5:1) обробляли моногідратом гідроксиду літію (100,4 мг, 2,393 ммоль). Після перемішування при 0 °С впродовж 45 хвилин реакцію гасили розчином хлороводню (2 М, 1,2 мл) та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишковий трихлоретанол видаляли азеотропуванням з толуолом, сумішшю толуол/метанол (2 х), толуолом, потім сушили у високому вакуумі. Білу тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром (2 х), у результаті чого отримували неочищену (S)-1-((S)-2-((S)-3-метил-2-((E)-2-метил-4-((R)-1-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-етил]-хінолін-7-іл)-бут-3-еніокси)-бутириламіно]-пропіоніл}-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту (PXMC (m/z) 644,4 [M+H], Tr = 2,44 хвил.), яку використовували без додаткового очищення. Охолоджений (0 °С) розчин неочищеної (S)-1-((S)-2-((S)-3-метил-2-((E)-2-метил-4-((R)-1-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-етил]-хінолін-7-іл)-бут-3-еніокси)-бутириламіно]-пропіоніл}-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти (0,645 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,56 мл, 3,225 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (7,9 мг, 0,064 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (210 мл) обробляли 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанамінієм (294,3 мг, 0,774 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури. Через 16 год. реакцію гасили

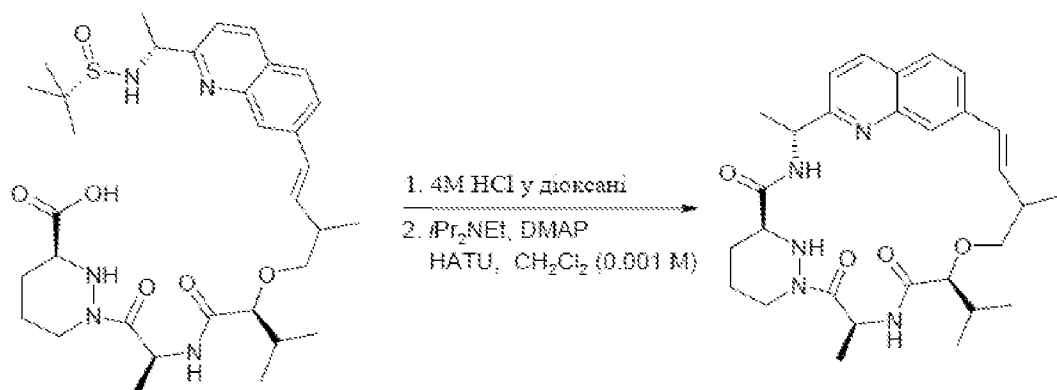
безводним метанолом (5 мл). Леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом дихлорметан/метанол від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (482,0 мг) у формі помаранчевої смоли та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів. PXMC (m/z) 658,3 [M+H], Tr = 2,68 хвил.

Сполука 34d: (S)-1-[(S)-2-[(S)-3-Метил-2-((E)-2-метил-4-[2-[(R)-1-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-етил]-хінолін-7-іл]-бут-3-еніокси)-бутириламіно]-пропіоніл]-гексагідро-піразин-3-карбонова кислота



Розчин неочищеної сполуки 34c (480 мг, 0,73 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (92 мг, 2,2 ммоль) у воді (3 мл) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 1 год. додавали 1 М хлороводневу кислоту (2,2 мл, 2,2 ммоль) та випарювали леткі речовини. Залишок випарювали з сумішшю тетрагідрофуран/толуол (1:1, 3 x), а потім розтирали з діетиловим ефіром (2 x) та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (0,73 ммоль) у вигляді блідо-жовтої смоли та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів. PXMC (m/z) 644,4 [M+H], Tr = 2,44 хвил.

Сполуки 34 та 35.



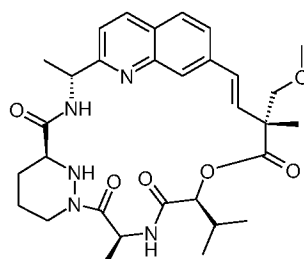
Розчин неочищеної сполуки 34d (500 мг, 0,5 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали 4 М розчин хлороводню у 1,4-діоксані (1 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Леткі речовини випарювали, а залишок випарювали з сумішшю тетрагідрофуран/толуол (1:1, 3 x), а потім розтирали з діетиловим ефіром (2 x). Залишок сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-4-[2-[(R)-1-аміноетил]-хінолін-7-іл]-2-метил-бут-3-еніокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлорид у вигляді темно-жовтої смоли (0,5 ммоль) та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів, яку без очищення використовували у наступній реакції. PXMC (m/z) 540,2 [M+H], Tr = 1,57 хвил. Суспензію (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-4-[2-[(R)-1-аміноетил]-хінолін-7-іл]-2-метил-бут-3-еніокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлориду (0,5 ммоль) у дихлорметані (500 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали N,N-

діізопропілетиламін (387 мг, 0,52 мл, 3,0 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (20 мг, 0,18 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0° С впродовж 5 хвилин. Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (380 мг, 1,0 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 2 год., а потім при кімнатній температурі впродовж 72 год. Леткі речовини випарювали. Додавали етилацетат та промивали суміш 1М хлороводневою кислотою, водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:3 до етилацетат, потім від етилацетату до етилацетат/метанол 1:10. Залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елюювання суміш ацетонітрил (що містить 0,1% мурашиної кислоти) /вода (яка містить 0,1% мурашиної кислоти) 35:65. Фракції, які містять чисті діастереоізомери, об'єднували та випарювали. Залишки розділяли між насиченим розчином гідрокарбонату натрію та етилацетат. Органічні солі розділяли, промивали водою та сольовим розчином. Органічні розчини фільтрували через гідрофобну фриту, фільтрат сушили, у результаті чого отримували два діастереоізомери.

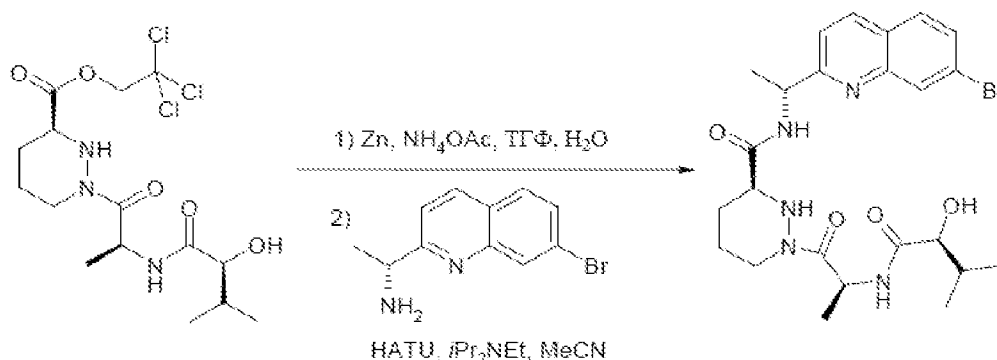
Сполука 34 (Елюйована першою) Діастереомер 1: (3 мг, 1%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,97 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,66 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,28-2,33 (m, 1H), 2,60-2,76 (m, 2H), 3,49 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,55-3,71 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 9,5, 4,4 Гц, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 5,10 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 5,82 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,51 (dd, J = 16,1, 5,8 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 522,2 [M+H], Tr = 2,41 хвил.

Сполука 35 (Елюйована другою) Діастереомер 2: (3 мг, 1%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,93 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,68 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 9,0, 3,2 Гц, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 5,10 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 5,84-5,89 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 16,1, 6,3 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 522,2 [M+H], Tr = 2,38 хвил.

ПРИКЛАД 36. Сполука 36.



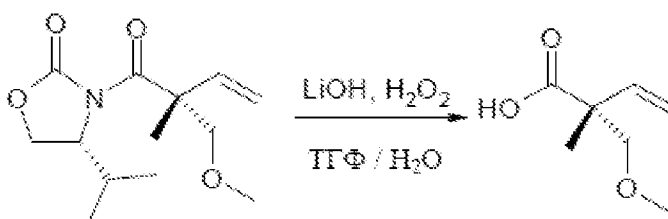
Сполука 36а. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-амід



Цинковий пил (1,3 г, 20,3 ммоль) додавали до розчину (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (400 мг, 0,92 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл). Цю суспензію обробляли розчином ацетату амонію (1,1 г, 13,9 ммоль) у воді (7 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 16 год. відфільтровували залишки цинку та видаляли леткі речовини під вакуумом.

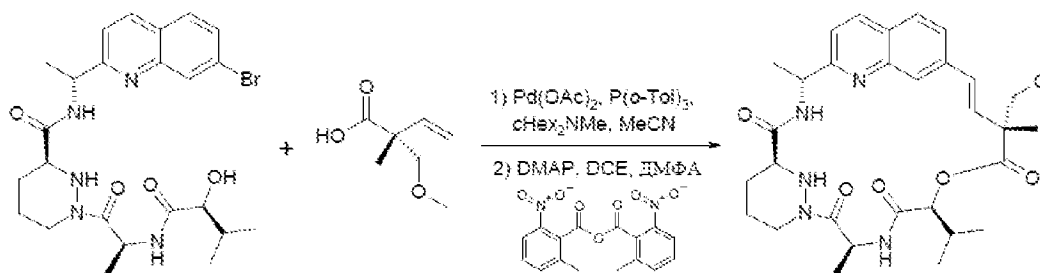
Залишок розділяли між етилацетатом та насиченим розчином гідросульфату калію, екстрагували водний шар етилацетатом (2 x), органічні шари об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишкову оцтову кислоту видаляли азеотропуванням з толуолом (3 x 10 мл), у результаті чого отримували неочищену (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту (280 мг, 99%), половину якої (140 мг, 0,46 ммоль) об'єднували з (R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етиламін гідрохлоридом (отриманим з ASIBA Pharmatech, Inc.), (194 мг, 0,60 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіном (0,400 мл, 2,3 ммоль) у безводному ацетонітрилі (10 мл). Цей розчин далі обробляли 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію гексафторфосфатом метанамінію (227 мг, 0,60 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 год. леткі речовини видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та промивали послідовно насиченим розчином хлориду амонію та розчином бікарбонату натрію. Органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням 25г картриджа Biotage з елююванням безперервним градієнтом сумішшю ізогексани/ацетон від 1:0 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (136 мг, 55%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,83 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,98 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,38 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,60 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,65-1,75 (m, 3H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,87-3,00 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,81 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,18-5,28 (m, 1H), 5,31-5,40 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 8,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 534,1, 536,1 [M+H], Tr = 2,27 хвил.

Сполука 36b. (R)-2-Метоксиметил-2-метил-бут-3-єнова кислота



Сполуку 36b отримували за тим же способом, що і Сполуку 29d, використовуючи (R)-4-ізопропіл-3-((R)-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-єноіл)-оксазолідин-2-он (енантіомер сполуки 58a, отриманий, як описано у Tet. Lett. 2000, 41(33), 6429-6433) замість сполуки 29c, з 99% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,36 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,43 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,61 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,20-5,30 (m, 2H), 6,00 (dd, J = 17,6, 10,7 Гц, 1H).

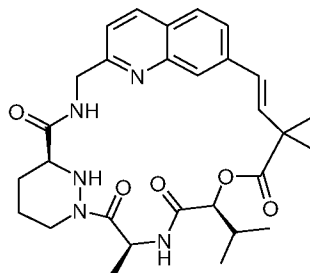
Сполука 36.



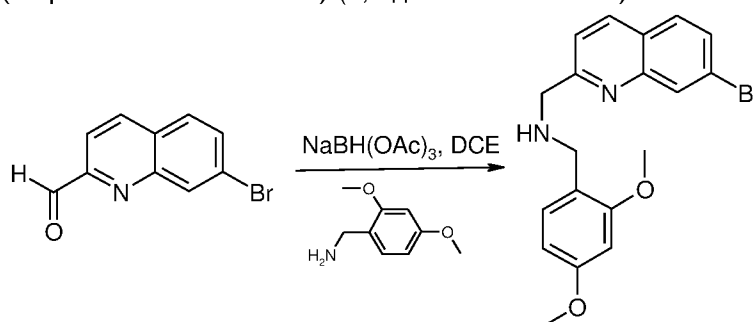
Розчин сполуки 36a (123 мг, 0,23 ммоль), сполуки 36b (40 мг, 0,27 ммоль), ацетату паладію (II) (11 мг, 0,046 ммоль), тріс-(о-толіл)фосфіну (21 мг, 0,068 ммоль) у безводному ацетонітрилі (3 мл) обробляли триетиламіном (81 мкл, 0,57 ммоль). Після перемішування при 100 °C під дією мікрохвильового випромінювання впродовж 20 хвилин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок розділяли між дихлорметаном та насиченим розчином гідросульфату калію. Органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок азеотропували з толуолом (3 x 10 мл), у результаті чого отримували неочищену (E)-(R)-4-{2-[(R)-1-[(S)-1-[(S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-1-оксо-пропіл]-гексагідропіразин-3-карбоніл]-аміно}-етил]-хінолін-7-іл}-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-єнову кислоту, яку розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл) та додавали через шприцевий насос впродовж 6 год. при 50 °C у атмосфері азоту до

перемішуваної суспензії ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (161 мг, 0,47 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (86 мг, 0,70 ммоль) у 1,2-дихлорметані (35 мл). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та промивали послідовно 5% розчином лимонної кислоти та розчином бікарбонату натрію. Органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (8 мг, 15%) у формі білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD) δ 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,68 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,49 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,80 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 5,03-5,13 (m, 1H), 5,19 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 6,41 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,34$, $J_{\text{AB}} = 16,4$ Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,38 хвил.

ПРИКЛАД 37. Сполука 37.

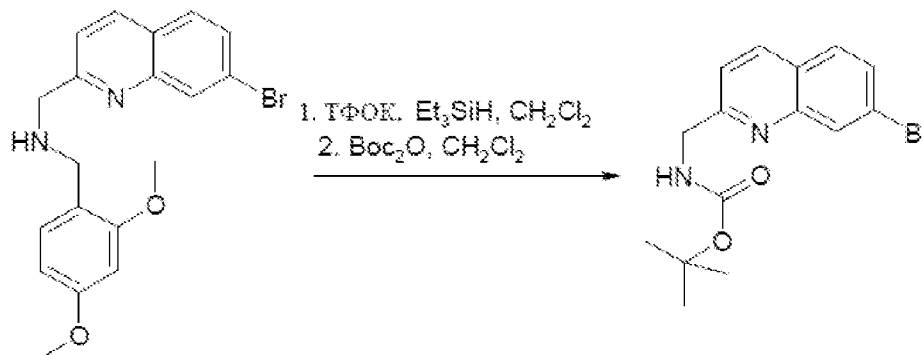


Сполука 37а. (7-бром-хінолін-2-ілметил)-(2,4-диметокси-бензил)-амін



7-бром-хінолін-2-карбальдегід (354 мг, 1,50 ммоль, отриманий, як описано у ЕР 239746) розчиняли у 1,2-дихлорметані (15 мл), додавали 2,4-диметоксибензиламін (251 мг, 225 мкл, 1,50 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 5 хвилин, після чого додавали триацетоксиборогідрид натрію (477 мг, 2,25 ммоль). Після перемішування впродовж 3,5 год. реакційну суміш гасили насиченим розчином гідрокарбонату натрію та додавали етилацетат. Органічний шар відділяли та промивали гідрокарбонатом натрію, об'єднані водні шари екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли (571 мг), яку використовували без подальшого очищення. РХМС (m/z) 387,0, 389,0 [M+H], Tr = 1,57 хвил.

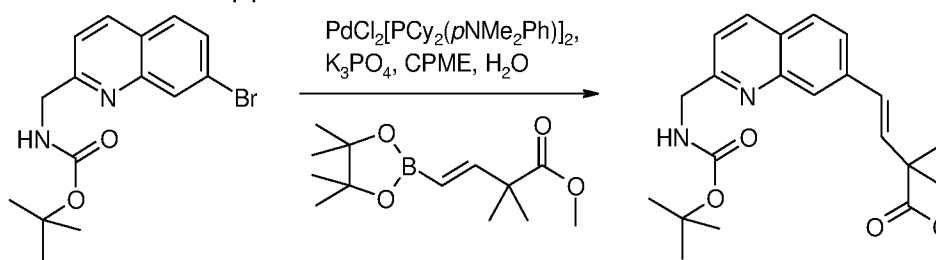
Сполука 37b. (7-бром-хінолін-2-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



Сполуку 37а (290 мг, 0,75 ммоль) розчиняли у дихлорметані (8 мл) та додавали

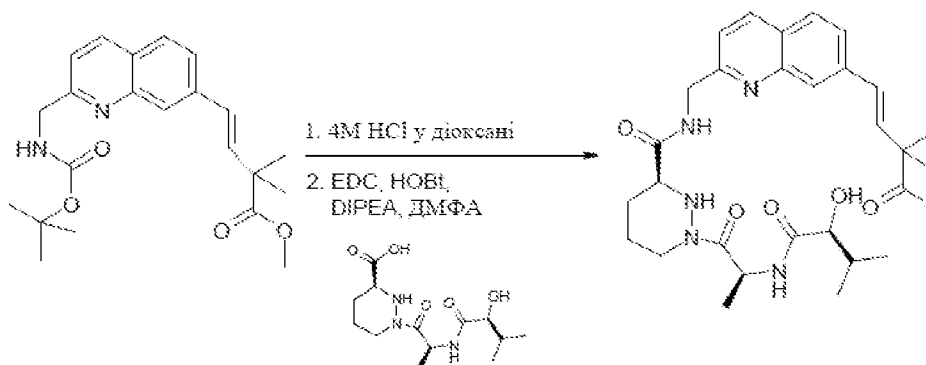
триетилсилан (1,6 мл) та трифтороцтову кислоту (8 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником та перемішували впродовж 20 год., а потім давали охолонути. Суміш випарювали та очищали з використанням катіонообмінного картриджу (SCX), використовуючи для елюювання метанол, а потім аміак у метанолі, збирали основну фракцію та випарювали. Залишок розчиняли у дихлорметані (8 мл) та додавали ди-трет-бутил дикарбонат (245 мг, 1,13 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 17 год. Здійснювали зворотну екстракцію розведеного дихлорметаном та промитого насиченим розчином гідрокарбонату натрію (2 x) водного шару дихлорметаном, об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (150 мг, 59 %) у формі блідо-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,52 (s, 9H), 4,65 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 5,90 (br s, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 8,5, 1,9 Гц, 2H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H). РХМС (m/z) 337,0, 339,0 [M+H], Tr = 2,79 хвил.

Сполука 37с. (E)-4-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно-метил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-енової кислоти метиловий ефір



Сполуку 37b (296 мг, 0,878 ммоль), сполуку 22d (256 мг, 1,01 ммоль), біс[(дициклогексил)(4-диметиламінофеніл)фосфін] паладію (II) хлорид (36 мг, 0,044 ммоль) та триосновний фосфат калію (558 мг, 2,63 ммоль) суспендували цикlopентилметиловому ефірі (3 мл) та воді (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували та нагрівали при 80 °C впродовж 3 год. у атмосфері азоту. Реакційній суміші давали охолонути та розводили етилацетатом, промивали водою (2 x) та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:0 до 7:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (257 мг, 76 %) у формі жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,49 (s, 6H), 1,52 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 4,63 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 5,96 (br s, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 385,1 [M+H], Tr = 2,64 хвил.

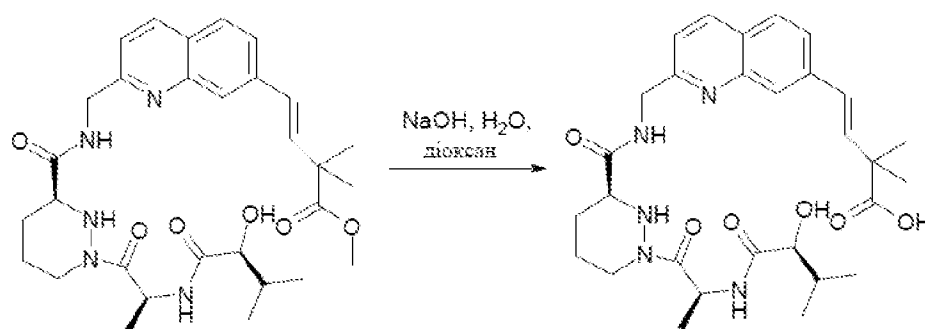
Сполука 37d. (E)-4-{2-[[[(S)-1-[(S)-2-[(S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл]-аміно]-метил]-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-енової кислоти метиловий ефір



Сполуку 37с (128 мг, 0,333 ммоль) суспендували у 4 М хлороводні у 1,4-діоксані (3,3 мл) та перемішували реакційну суміш впродовж 2,5 год., а потім випарювали. До залишку додавали розчин 29a (105 мг, 0,350 ммоль) у N,N-диметилформаміді (7 мл), а потім N,N-діізопропілетиламін (86 мг, 116 мкл, 0,666 ммоль). До перемішуваного розчину додавали 1-гідроксибензотриазолу гідрат (63 мг, 0,466 ммоль) та N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (89 мг, 0,466 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж

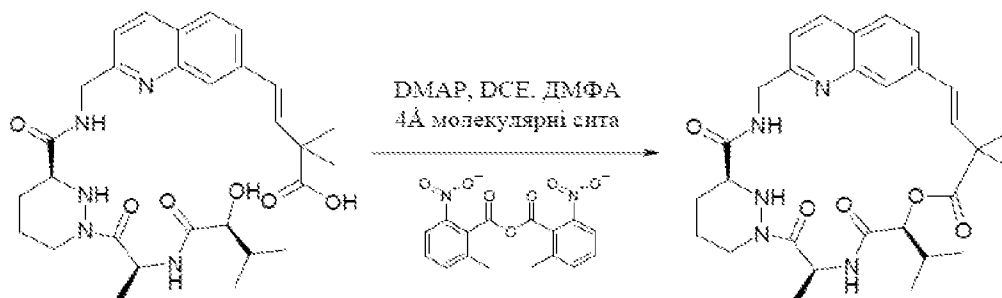
16 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, насиченим розчином хлориду амонію, водою, а потім сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту етилацетат/метанол від 1:0 до 19:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (95 мг, 50 %) у вигляді білуватої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,84 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,00 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 4,69-4,76 (m, 2H), 5,41-5,51 (m, 1H), 6,61-6,66 (m, 1H), 6,74 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,95-8,10 (m, 2H). РХМС (m/z) 568,3 [M+H], Tr = 2,10 хвил.

Сполука 37e. (E)-4-{2-[(S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл]-аміно)-метил]-хінолін-7-іл}-2,2-диметил-бут-3-єнова кислота



Перемішувану суміш сполуки 37d (95 мг, 0,167 ммоль) та NaOH (1 М, 1,34 мл, 1,34 ммоль) у 1,4-діоксані (8 мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 70 хвилин, а потім давали охолонути. Реакційну суміш підкисляли до pH 4 хлороводневою кислотою (2 М) та випарювали. Залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 1:19 до 7:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (43 мг, 47 %) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,82 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,93-1,00 (m, 3H), 1,38 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,58-1,76 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,01-4,08 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,40-4,54 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 5,41-5,52 (m, 1H), 6,63-6,76 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H). РХМС (m/z) 554,2 [M+H], Tr = 1,77 хвил.

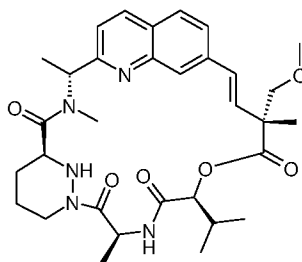
Сполука 37.



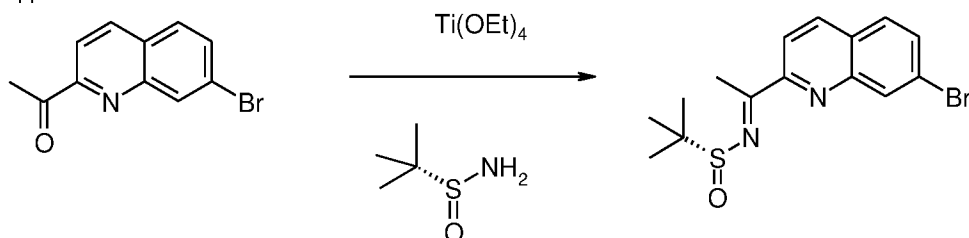
До перемішуваної суспензії 2-метил-6-нітробензойної кислоти (134 мг, 0,388 ммоль), 4-(диметиламіно)піридину (71 мг, 0,583 ммоль) та порошку 4 Å молекулярних сит (~1 г) у 1,2-дихлорметані (26 мл) у атмосфері азоту при 50 °C впродовж 4 год. за допомогою шприцевого насоса додавали розчин сполуки 37e (43 мг, 0,078 ммоль) у N,N-диметилформаміді (3 мл). Колбу, що містить вихідну кислоту, промивали додатковою кількістю N,N-диметилформаміду (1 мл) та додавали змив до реакційної суміші впродовж 10 хвилин. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 3 год., а потім давали охолонути. Суміш фільтрували через целіт та промивали фільтрат послідовно льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим

розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 1:4 до 4:1, 0,1% мурашиної кислоти як модифікатору та Продукт розтирали з ефіром, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (6,4 мг, 15 %) у формі білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CD_3OD) δ 1,02 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,55-1,79 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,67, 4,75 (ABq, $J_{AB} = 18,4$ Гц, 2H), 5,20 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 5,89 (q, $J = 7,2$, 1H), 6,44 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 536,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Тг = 2,47 хвил.

ПРИКЛАД 38. Сполука 38.

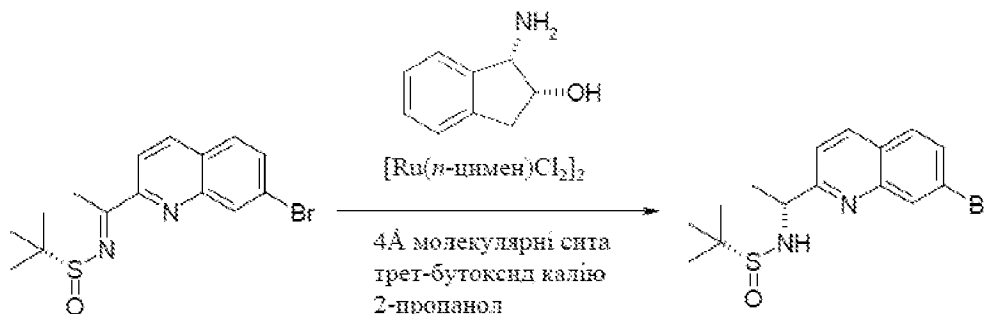


Сполука 38а (R)-2-Метил-пропан-2-сульфинової кислоти [1-(7-бром-хінолін-2-іл)-ет-(E)-иліден]-амід



До розчину сполуки 18а (1,42 г, 5,68 ммоль) у ТГФ (28 мл) додавали етоксид титану (IV) (2,6 г, 2,35 мл, 11,4 ммоль, технічної якості), а потім (R)-(+)-2-метил-пропансульфінамід (825 мг, 6,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C у атмосфері азоту впродовж 6 годин та давали охолонути. Додавали сольовий розчин, а потім етилацетат та фільтрували суспензію через целіт та промивали набивку фільтра етилацетатом. Шар у етилацетаті відділяли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізоексан /етилацетат від 9:1 до 3:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (448 мг, 22%) у формі помаранчевого твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H). РХМС (m/z) 352,9/354,9 $[\text{M}+\text{H}]$, Тг 3,14 хвил.

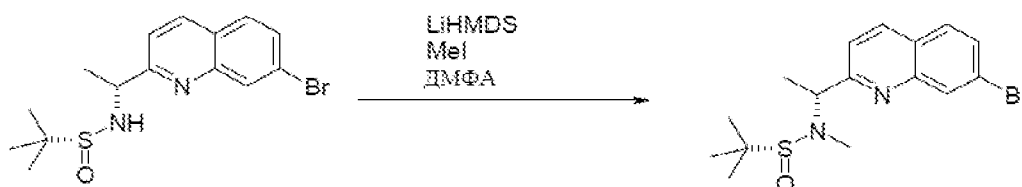
Сполука 38b (R)-2-Метил-пропан-2-сульфинової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-амід.



Суміш (1S, 2R)-(-)-цис-1-аміно-2-інденолу (19 мг, 0,13 ммоль), $[\text{Ru}(\text{п-цимен})\text{Cl}_2]_2$ (39 мг, 0,064 ммоль) та порошку 4 Å молекулярних сит (0,7 г) суспендували у безводному 2-пропанолі (3 мл) та перемішували у атмосфері азоту. Суспензію нагрівали при 90 °C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 40 °C та додавали розчин 38а (448 мг, 1,27 ммоль) у 2-пропанолі (9 мл), а потім розчин трет-бутоксиду калію (36 мг, 0,32 ммоль) у 2-пропанолі (3 мл).

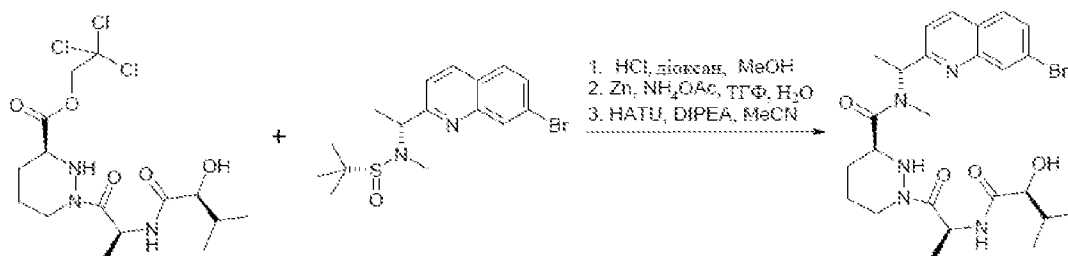
Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при 40 °С, а потім давали їй охолонути. Суміш виливали прямо на силікагелевий картридж та елюювали етилацетатом. Отриманий у результаті концентрування залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексан /етилацетат від 1:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (287 мг, 64%) у формі коричневої смоли. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 4,80 (m, 1H), 5,42 (br d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H). PXMC (m/z) 354,9/356,8 [M+H], Tr 2,49 хвил.

Сполука 38с. 2-Метил-пропан-2-сульфинової кислоти (R)-[(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-метил-амід



Охолоджений (-20 °С) розчин сполуки 38b (100 мг, 0,28 ммоль, також як сполуку 18с) у N,N-диметилформаміді (5 мл) обробляли біс(триметилсиліл)амідом літію (0,28 мл, 0,28 ммоль, 1 М у гексані). Після перемішування при цій температурі впродовж 1 год. додавали йодометан (0,035 мл, 0,56 ммоль) додавали та збільшували температуру до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 год. реакцію гасили шляхом додавання води (10 мл). Суміш екстрагували діетиловим ефіром (3 x 20 мл). Органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджу 10 г Biotage з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (149 мг, 62%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,25 (s, 9H), 1,74 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,81 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 7,55-7,70 (m, 3H), 8,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H). PXMC (m/z) 369,0, 371,0 [M+H], Tr = 2,91 хвил.

Сполука 38d. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-метил-амід



Розчин сполуки 38с (450 мг, 1,22 ммоль) у метанолі (10 мл) обробляли хлороводневою кислотою у 1,4-діоксані (4 М, 5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. леткі речовини видаляли під вакуумом. Залишковий розчинник видаляли азеотропуванням з толуолом (3 x 10 мл), у результаті чого отримували неочищений [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-метиламіну гідрохлорид.

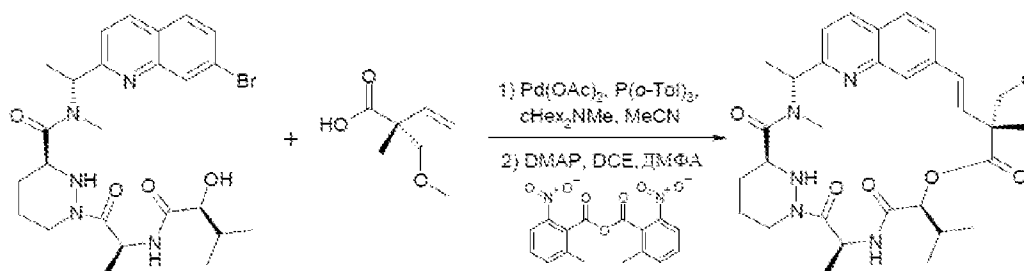
Цинковий пил (1,30 г, 20,32 ммоль) додавали до розчину (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (400 мг, 0,92 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл). Цю суспензію обробляли розчином ацетату амонію (1,10 г, 13,9 ммоль) у воді (7 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 16 год. відфільтровували залишки цинку та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок розділяли між етилацетатом та насиченим розчином гідросульфату калію, екстрагували водний шар етилацетатом (2 x), органічні шари об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишкову оцтову кислоту видаляли азеотропуванням з толуолом (3 x 10 мл), у результаті чого отримували неочищену (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту, яку об'єднували з неочищеним [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-метиламіну гідрохлоридом у безводному

ацетонітрилі (15 мл) та N,N-діізопропілетиламіном (0,801 мл, 4,60 ммоль). Цей розчин далі обробляли 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату метанамінієм (464 мг, 1,22 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. леткі речовини видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та промивали

5 послідовно насиченим розчином хлориду амонію та розчином бікарбонату натрію. Органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням 25г картриджу Biotage з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/ацетон від 1:0 до 0:1, у результаті чого отримували

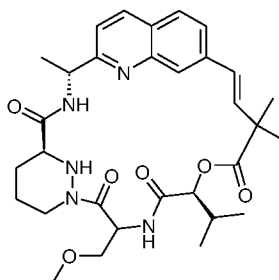
10 зазначену у заголовку сполуку (318 мг, 58%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,85 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,00 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,33 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,69 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,72-2,15 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 5,25-5,35 (m, 1H), 5,95-6,10 (m, 1H), 7,45-7,78 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 1H), 8,18-8-38 (m, 2H). РХМС (m/z) 548,1, 550,1 [M+H], Tr = 2,60 хвил.

Сполука 38.

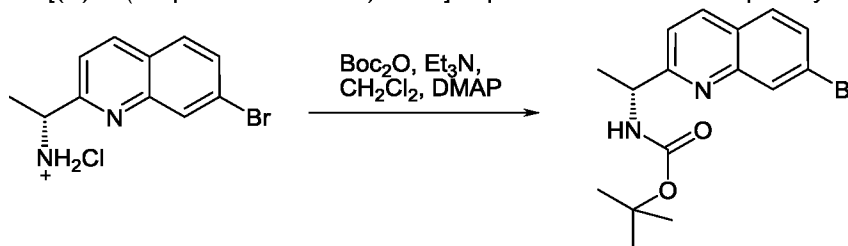


Сполуку 38 отримували за тим же способом, що і Сполуку 36, використовуючи сполуку 38d замість 36a (123 мг, 0,23 ммоль), з 4% виходом. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,00 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,52-1,59 (m, 6H), 1,73 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 5,05 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,83-5,97 (m, 2H), 6,38 (ABq, $\Delta\delta_{AB}$ = 0,24, J_{AB} = 16,5 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 594,2 [M+H], Tr = 2,48 хвил.

ПРИКЛАДИ 39 та 40, Сполука 39 та 40



Сполука 39a. [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



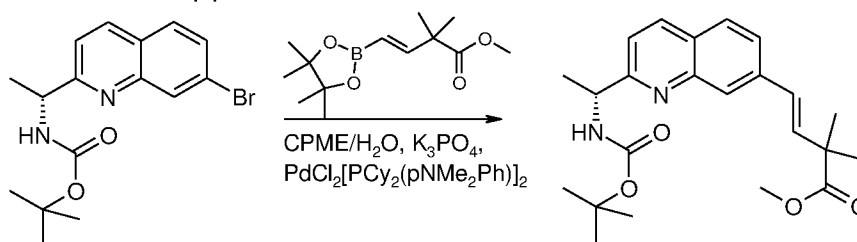
До розчину (R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етиламіну гідрохлориду (отриманого з ASIBA Pharmatech Inc.), (3,5 г, 12,2 ммоль) у безводному дихлорметані при 0 °C та у атмосфері азоту додавали триетиламін (5,1 мл, 36,5 ммоль), 4-диметиламінопіридин (297 мг, 2,4 ммоль) та ди-трет-бутил-дикарбонат (4,0 г, 18,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та гасили хлороводневою кислотою (1 M). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином,

30 сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Продукт очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 6:1, у результаті

35

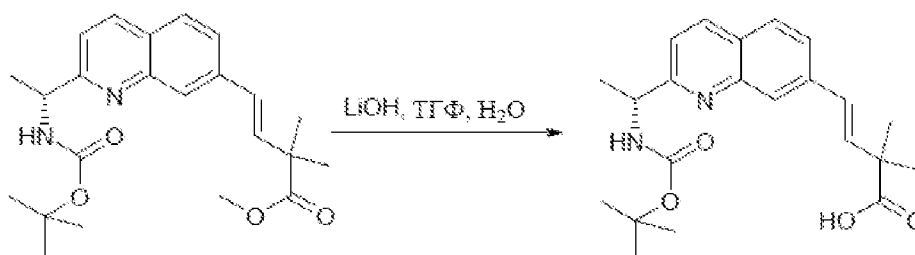
чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3 г, 70%) у формі жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 1,55 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 4,93–5,10 (m, 1H), 6,01–6,20 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H). РХМС (m/z) 353,0 $[\text{M}+\text{H}]$, $\text{Tr} = 3,02$ хвил.

- 5 Сполука 39b. (E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-енової кислоти метиловий ефір



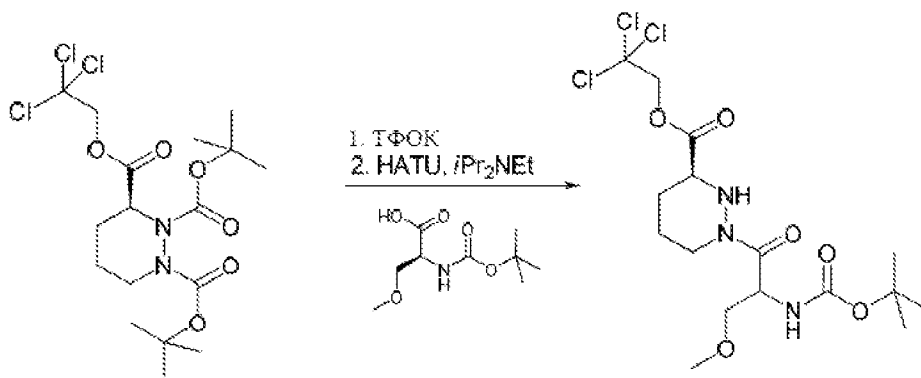
До розчину сполуки 39a (1 г, 2,86 ммоль) у циклопентилметиловому ефірі (14 мл) та воді (7 мл) при кімнатній температурі додавали сполуку 22d (840 мг, 3,43 ммоль), триосновний фосфат калію (1,8 г, 8,57 ммоль) та біс[(дициклогексил)(4-диметиламінофеніл)фосфін] паладію (II) хлорид (116 мг, 0,14 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом та промивали сольовим розчином (2 х). Органічний шар сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Продукт очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 2:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,1 г, 96%) у вигляді в'язкого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,43–1,52 (m, 15H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,92–5,09 (m, 1H), 6,16–6,32 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 399,3 $[\text{M}+\text{H}]$, $\text{Tr} = 2,75$ хвил.

- 20 Сполука 39c. (E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-енова кислота



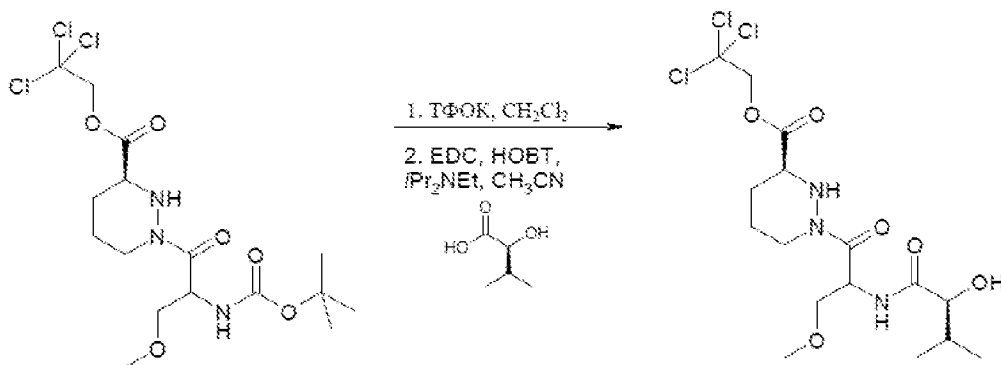
25 До розчину сполуки 39b (1,1 г, 2,76 ммоль) у тетрагідрофурані (24 мл) та воді (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (580 мг, 13,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 40 °C впродовж 20 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та підкисляли до pH 5 хлороводневою кислотою у воді (2 М). Суміш випарювали досуха та додавали дихлорметан та ацетонітрil. Цю суспензію фільтрували через гідрофобну фриту та концентрували фільтрат під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (800 мг, 76%) у формі жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 4,91–5,14 (m, 1H), 6,35–6,52 (m, 1H), 6,66, 6,72 (ABq, $J = 16,2$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,99–8,17 (m, 2H). РХМС (m/z) 385,3 $[\text{M}+\text{H}]$, $\text{Tr} = 2,21$ хвил.

- 35 Сполука 39d: (S)-1-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метокси-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



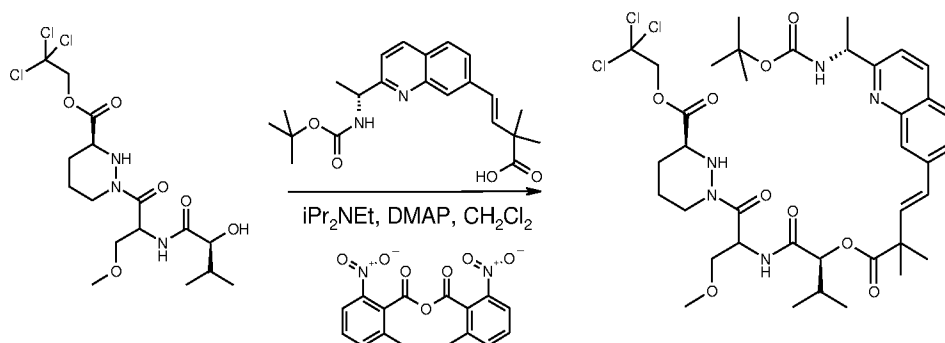
Сполуку 39d готували (використовуючи як вихідну сполуку біс-N-Бос ТСЕ ефір, отриманий, як описано у Angew. Chem. Intl. Ed. English, 1999, 38, 2443.) також як проміжну сполуку 1d, використовуючи N- α -Бос-О-метилсерин (1 г, 4,56 ммоль) замість L-N-Бос-аланіну, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у формі прозорого в'язкого масла (1,5 г, 71%) та у формі суміші 1:1 двох діастереоізомерів. РХМС (m/z) 462,7 [M+H], Tr = 2,71 хвил.

Сполука 39e. (S)-1-[2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-3-метокси-пропіоніл]-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилловий ефір



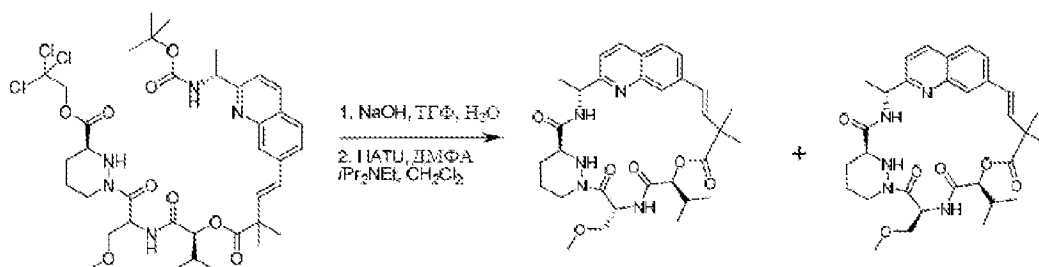
До розчину сполуки 39d (1,0 г, 2,16 ммоль) у безводному дихлорметані (7 мл) при кімнатній температурі та у атмосфері азоту додавали трифтороцтову кислоту (1,7 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. та концентрували під вакуумом. Отриманий залишок разом випарювали з толуолу (3 x), у результаті чого отримували в'язке світло-коричнєве масло. Його розчиняли у безводному ацетонітрилі (22 мл) та охолоджували до 0 °C, після чого додавали (S)-2-гідрокси-3-метил-масляну кислоту (255 мг, 2,2 ммоль), гідроксибензотриазол моногідрат (497 мг, 3,3 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіїмід (623 мг, 3,3 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,9 мл, 10,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 72 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали хлороводневою кислотою (1 M), насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний шар сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/ацетон 3:2, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (750 мг, 75% в 2 етапах) у формі прозорого в'язкого масла та у формі суміші 1:1 двох діастереоізомерів. РХМС (m/z) 462,0 [M+H], Tr = 2,24 хвил.

Сполука 39f. (S)-1-[2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-єноїлокси)-3-метилбутириламіно)-3-метокси-пропіоніл]-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилловий ефір



До розчину сполуки 39b (300 мг, 0,78 ммоль) у безводному дихлорметані (5 мл) при кімнатній температурі та у атмосфері азоту додавали N,N-діізопропілетиламін (0,28 мл, 1,56 ммоль), 4-диметиламінопіридин (200 мг, 1,64 ммоль) та ангідрид 2-метил-6-нітробензойної
 5 кислоти (323 мг, 0,94 ммоль), а потім розчин 39e (433 мг, 0,94 ммоль) у безводному дихлорметані (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год., після чого її розводили етилацетатом та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 1:2, у результаті
 10 чого отримували зазначену у заголовку сполуку (211 мг, 33%) у формі прозорого в'язкого масла та у формі суміші 1:1 двох діастереоізомерів. РХМС (m/z) 828,3 [M+H], Tr = 3,48 хвил.

Сполуки 39 та 40.



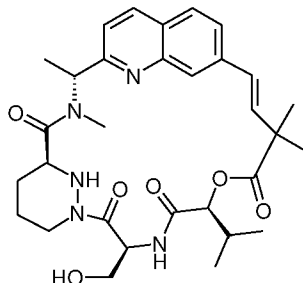
До розчину сполуки 39f (200 мг, 0,24 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (3 мл) при 0 °C додавали 0,4 М водний розчин гідроксиду натрію (0,7 мл, 0,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 год., а потім підкисляли до pH 5 хлороводною кислотою (2 М) та концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розділяли між дихлорметаном та водою, органічні шари розділяли, сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли у безводному 1,4-діоксані (1 мл) та при кімнатній температурі
 20 додавали 4 М розчин хлороводною кислотою у діоксані (0,3 мл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 год., концентрували під вакуумом, отриману тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, у результаті чого отримували світло-жовту тверду речовину.
 25 Тверду речовину розчиняли у безводному N,N-диметилформаміді (3 мл) та N,N-діізопропілетиламіні (0,21 мл, 1,2 ммоль), та додавали цей розчин до попередньо перемішаного розчину 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату метанамінію (137 мг, 0,4 ммоль) у безводному дихлорметані (80 мл) при 0 °C та у атмосфері азоту. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2
 30 год., а потім концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розчиняли у етилацетаті та промивали хлороводною кислотою (0,5 М), насиченим бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Органічний шар сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, у результаті чого отримували два діастереоізомери у вигляді білих твердих речовин.

Сполука 39. (Елюйований другим) Діастереоізомер 1 (7 мг, 5%). ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,51–1,65 (m, 1H), 1,69–2,11 (m, 4H), 2,19–2,37 (m, 1H), 2,72–2,86 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,40–3,58 (m, 3H), 3,80–3,90 (m, 1H), 4,33–4,45 (m, 1H), 5,11–5,22 (m, 3H), 5,57–5,63 (m, 1H), 6,54, 6,71 (ABq, J = 15,9 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,58 хвил.

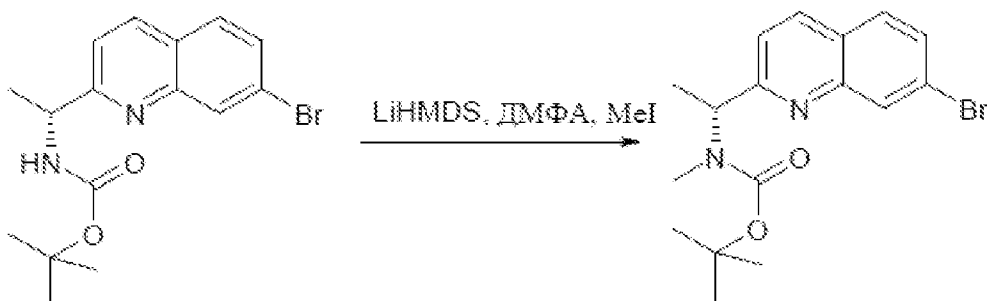
Сполука 40 (Елюйований першим) Діастереоізомер 2. (3 мг, 2%); ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,00 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H),

1,53–1,75 (m, 1H), 1,91–2,02 (m, 1H), 2,12–2,24 (m, 1H), 2,25–2,36 (m, 1H), 2,64–2,76 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,59–3,70 (m, 1H), 3,87 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,41–4,50 (m, 1H), 5,12 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,18 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 5,27 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,09 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 6,41, 6,61 (ABq, J = 16,3 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,62 хвил.

ПРИКЛАД 41: Сполука 41

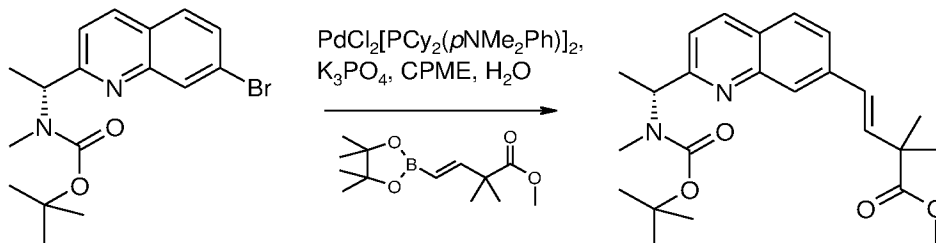


Сполука 41а. [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-метил-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



До розчину 39а (500 мг, 1,4 ммоль) у безводному N, N-диметилформаміді (5 мл), при –20 °С та у атмосфері азоту, додавали по краплям біс(триметилсиліл)амід літію (1,0 М у ТГФ, 1,7 мл, 1,71 ммоль) впродовж 10 хвилин. Після додавання реакційну суміш перемішували при –20 °С впродовж 45 хвилин, а потім додавали йодометан (0,18 мл, 2,85 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 год., а потім промивали насиченим водним розчином хлориду амонію та екстрагували діетиловим ефіром (2 х). Об'єднані органічні речовини промивали 5% водним розчином хлоридом літію, сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Продукт очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 6:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (500 мг, 96%) у вигляді в'язкого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,50 (s, 9H), 1,68 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 2,72 (br s, 3H), 5,34–5,92 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Гц, 1H). РХМС (m/z) 367,0 [M+H], Tr = 3,61 хвил.

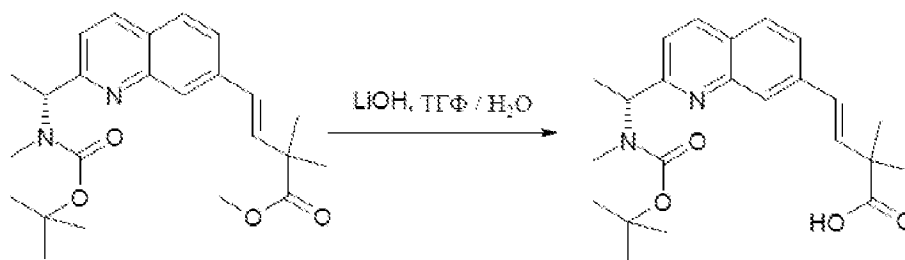
Сполука 41b. (E)-4-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-2,2-диметил-бут-3-енової кислоти метиловий ефір



Сполуку 41b отримували за тим же способом, що і Сполуку 39b, використовуючи сполуку 41а замість 39а, з 80% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,50 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 1,69 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 2,72 (br s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,28–6,01 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,01–8,08 (m, 2H). РХМС (m/z) 413,2 [M+H], Tr = 3,42 хвил.

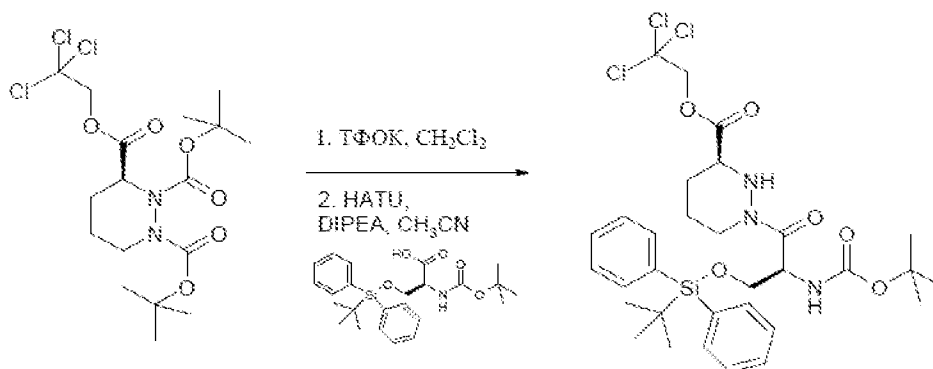
Сполука 41с. (E)-4-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-2,2-

диметил-бут-3-енова кислота



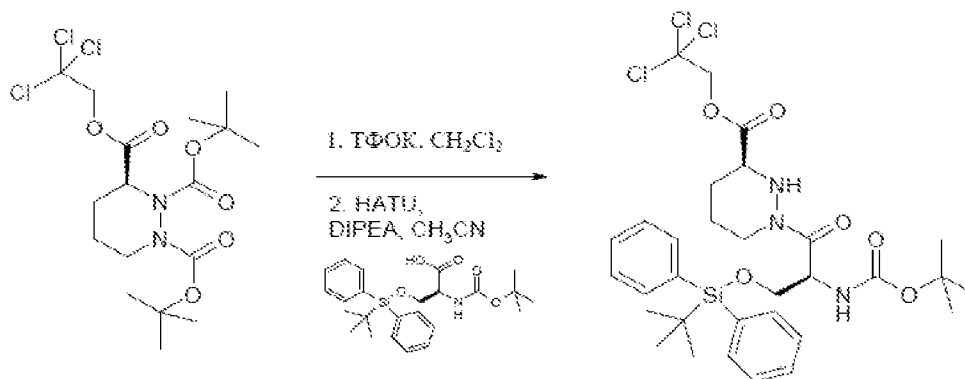
5 Сполуку 41с отримували за тим же способом, що і Сполуку 39с, використовуючи сполуку 41b замість (Е)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-енової
кислоти метилового ефіру, з 99% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,49 (s, 9H), 1,52 (s, 6H),
1,69 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 2,73 (br s, 3H), 5,29–5,84 (m, 1H), 6,66, 6,70 (ABq, J = 16,3 Гц, 2H), 7,34 (d,
10 J = 8,9 Гц, 1H), 7,59–7,66 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00–8,09 (m, 2H). РХМС (m/z) 399,1 [M+H], Tr = 2,75 хвил.

Сполука 41d. (S)-1-[(S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



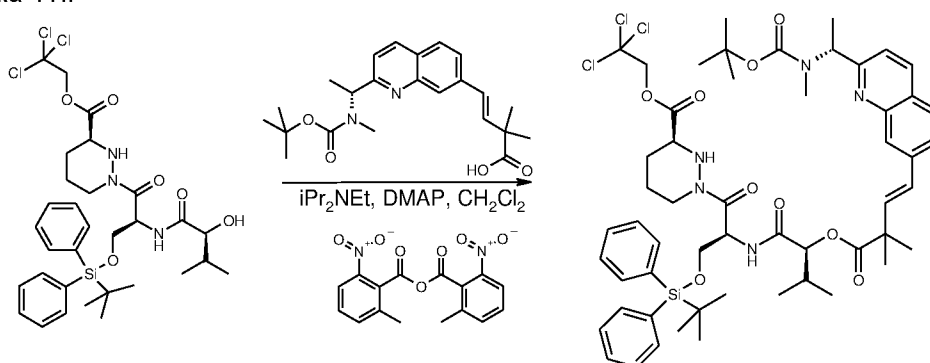
15 До (S)-тетрагідро-піридазин-1,2,3-трикарбонової кислоти 1,2-ди-трет-бутилового ефіру 3-(2,2,2-трихлоретиловому) ефіру (отриманого у відповідності з процедурою, описаною у Angew. Chem. Int. Ed. English 1999, 38, 2443.), (5,0 г, 10,8 ммоль) у безводному дихлорметані (33 мл) при 0 °C та у атмосфері азоту додавали трифтороцтову кислоту (33 мл, 432 ммоль). Цей розчин
20 нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, а залишок разом випарювали з толуолу (3 х). Отримане в'язке коричневе масло розчиняли у безводному ацетонітрилі (5 мл) та додавали до розчину (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-пропіонової кислоти (2,39 г, 5,4 ммоль, отриманої, як описано у PCT Int. Appl. 2006, WO 2006004880 A2), N,N-діізопропілетиламіну (3,76 мл, 21,6 ммоль) та О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (2,05 г, 5,4 ммоль) у безводному ацетонітрилі (25 мл), який попередньо перемішували при 0 °C впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год., а потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 4:1, у
25 результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,8 г, 49%) у формі прозорого в'язкого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,08 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,53–1,67 (m, 1H), 1,80–2,01 (m, 2H), 2,82–2,96 (m, 1H), 3,19–3,32 (m, 1H), 3,62 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,80–3,97 (m, 3H), 4,23–4,34 (m, 1H), 4,61 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,18–5,27 (m, 1H), 5,51–5,63 (m, 1H), 7,35–7,49 (m, 6H), 7,58–7,70 (m, 4H). РХМС (m/z) 686,2 [M+H], Tr = 4,32 хвил.

30 Сполука 41е. (S)-1-[(S)-3-(трет-Бутил-дифеніл-силанілокси)-2-((S)-2-гідрокси-3-метил-бутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



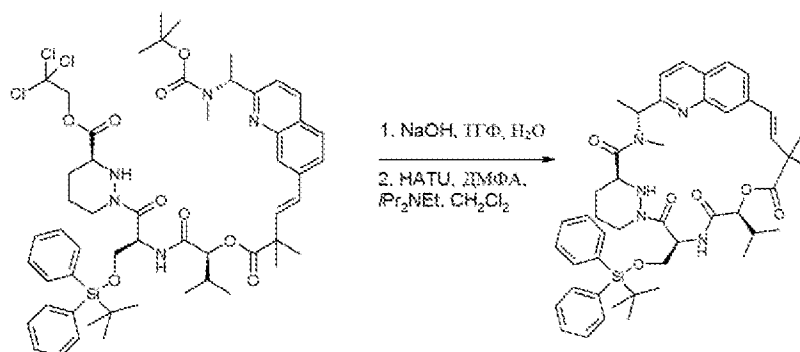
Сполуку 41е отримували за тим же способом, що і Сполуку 39е, використовуючи (S)-1-[(S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір замість (S)-1-[(S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метокси-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру, з 50% виходом, ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,90 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,07–1,09 (m, 12H), 1,42–1,71 (m, 2H), 1,80–1,91 (m, 1H), 1,93–2,02 (m, 1H), 2,07–2,15 (m, 1H), 2,72 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 2,86–3,02 (m, 1H), 3,17–3,28 (m, 1H), 3,60 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,90–3,99 (m, 3H), 4,18–4,29 (m, 1H), 4,62, 4,91 (ABq, J = 11,9 Гц, 2H), 5,42–5,50 (m, 1H), 7,35–7,51 (m, 7H) 7,58–7,71 (m, 4H). PXMC (m/z) 686,2 [M+H], Tr = 3,93 хвил.

Сполука 41f.



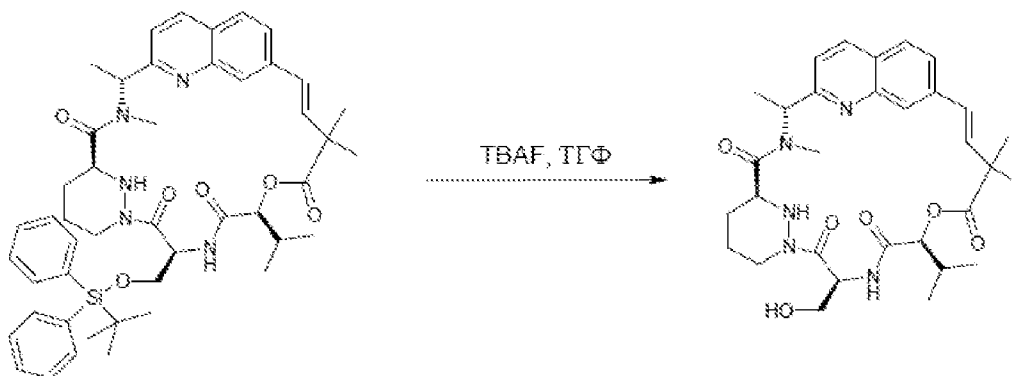
Сполуку 41f отримували за тим же способом, що і Сполуку 39f, використовуючи (E)-4-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-2,2-диметил-бут-3-енову кислоту та (S)-1-[(S)-3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір замість (E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-енової кислоти та (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-3-метокси-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру, з 32% виходом, ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,98–1,05 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 1,52–1,60 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,72–1,93 (m, 2H), 2,31–2,46 (m, 1H), 2,63–3,01 (m, 5H), 3,47 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,87 (dd, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 10,3, 3,4 Гц, 1H), 4,11–4,23 (m, 1H), 4,60, 4,88 (ABq, J = 12,0 Гц, 2H), 5,21 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,38–5,44 (m, 1H), 6,72, 6,76 (ABq, J = 16,3 Гц, 2H), 7,31–7,49 (m, 8H), 7,56–7,62 (m, 2H), 7,64–7,71 (m, 4H), 7,99–8,06 (m, 2H). PXMC (m/z) 1066,5 [M+H], Tr = 4,94 хвил.

Сполука 41g.



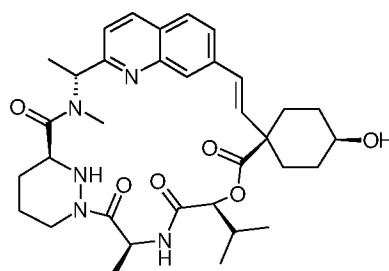
Сполуку 41g отримували за тим же способом, що і Сполуку 39, використовуючи сполуку 41f замість (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-3-метокси-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру, з 77% виходом. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,95–1,04 (m, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,54–1,61 (m, 12H), 1,65–2,01 (m, 4H), 2,19–2,37 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,65–2,78 (m, 1H), 3,57–3,76 (m, 2H), 3,79 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,03–4,10 (m, 1H), 4,52–4,63 (m, 1H), 4,89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,93 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,98–6,07 (m, 1H), 6,28, 6,47 (ABq, J = 16,4 Гц, 2H), 6,56–6,63 (m, 1H), 7,21–7,54 (m, 7H), 7,61–7,75 (m, 7H), 8,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H). РХМС (m/z) 818,4 [M+H], Tr = 4,22 хвил.

Сполука 41.

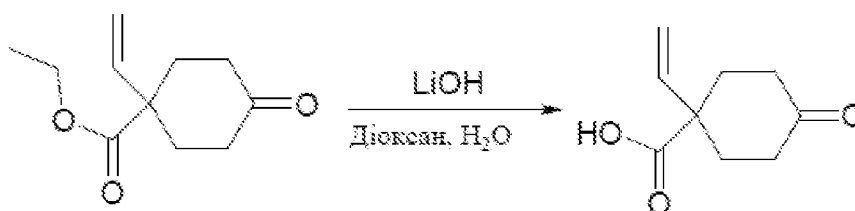


До розчину Сполуки 41g (190 мг, 0,23 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (1 мл) при кімнатній температурі та у атмосфері азоту додавали тетрабутиламонію фторид (1 М у ТГФ, 1,2 мл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвилин, а потім розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічний шар сушили з використанням гідрофобної фрити та концентрували під вакуумом. Продукт очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/ацетон 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (35 мг, 27%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,98 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,72–1,97 (m, 4H), 2,09–2,25 (m, 1H), 2,71–2,86 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,96 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,18–4,30 (m, 1H), 4,42–4,53 (m, 2H), 5,08 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,88 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 6,06 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 6,40, 6,49 (ABq, J = 16,5 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,14 хвил.

ПРИКЛАД 42. Сполука 42.



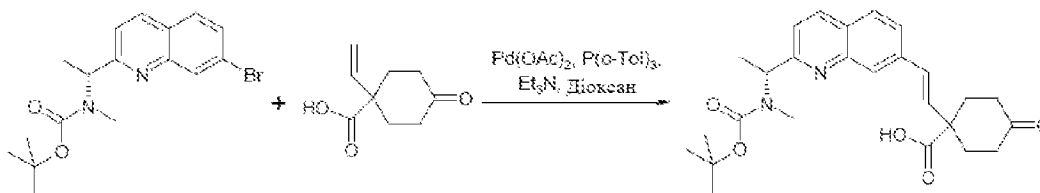
Сполука 42а. 4-Оксо-1-вініл-циклогексанкарбонова кислота



Розчин комерційно доступного 4-оксо-1-вініл-циклогексанкарбонової кислоти етилового

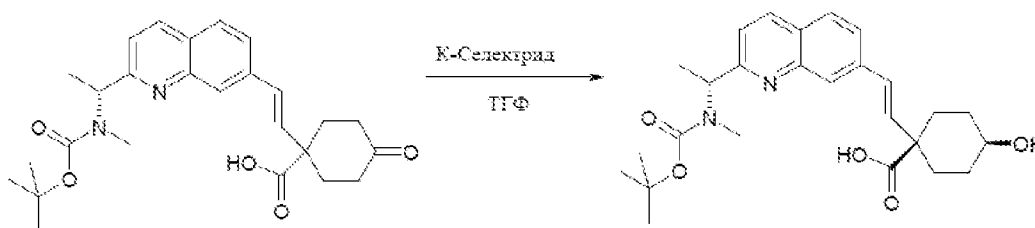
ефіру (наданого Small Molecules Inc.), (1,20 г, 6,11 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) обробляли розчином моногідрату гідроксиду літію (734 мг, 30,6 ммоль) у воді (10 мл). Після перемішування при 50 °С впродовж 2 год. леткі речовини видаляли під вакуумом. Залишок розділяли між водою та діетиловим ефіром. Водний шар підкисляли до pH 1 шляхом додавання насиченого розчину гідросульфату калію та екстрагували етилацетатом (3 х). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та видаляли леткі речовини під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,00 г, 97%) у вигляді прозорої смоли. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,92-2,08 (m, 2H), 2,36-2,59 (m, 6H), 5,34 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 5,97 (dd, J = 17,5, 10,5 Гц, 1H), 11,30 (br s, 1H).

Сполука 42b. 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-4-оксо-циклогексанкарбонова кислота



Розчин [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-метил-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, 0,55 ммоль), 4-оксо-1-вініл-циклогексанкарбонової кислоти (138 мг, 0,82 ммоль), ацетату паладію (II) (25 мг, 0,11 ммоль), три-(o-толіл)фосфіну (50 мг, 0,16 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (2 мл) обробляли триетиламіном (267 мкл, 1,91 ммоль). Після перемішування при 100 °С під дією мікрохвильового випромінювання впродовж 30 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок розділяли між етилацетатом та 5% розчином лимонної кислоти, екстрагували водний шар етилацетатом (2 х), органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням 25г картриджу Biotage з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (235 мг, 94%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 1,68 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 2,07-2,22 (m, 2H), 2,44-2,70 (m, 6H), 2,75 (br s, 3H), 5,61 (br s, 1H), 6,68 (ABq, Δδ_{AB} = 0,31, J_{AB} = 16,3 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05-8,12 (m, 2H). РХМС (m/z) 453,1 [M+H], T_г = 2,48 хвил.

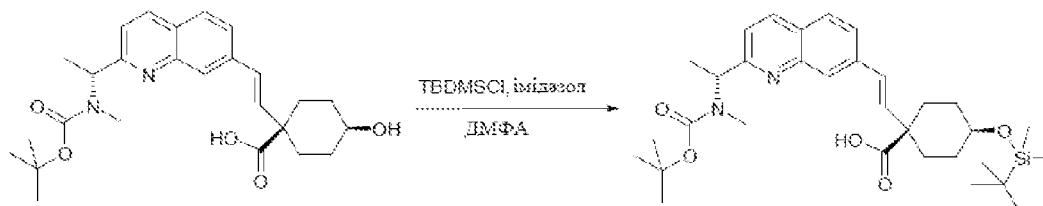
Сполука 42с. 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-4-цис-гідрокси-циклогексанкарбонова кислота



Охолоджений (-50 °С) розчин 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-4-оксо-циклогексанкарбонової кислоти (235 мг, 0,52 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (15 мл) обробляли три-сек-бутилборогідридом калію (1,56 мл, 1,56 ммоль, 1 М у тетрагідрофурани). Температуру підвищували до -30 °С. Після перемішування впродовж 20 хвилин реакцію гасили шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію (10 мл). Температуру збільшували до кімнатної температури, pH доводили до pH 2 шляхом додавання лимонної кислоти, потім екстрагували етилацетатом (3 х). Органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням 25г картриджа Biotage з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (185 мг, 78%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 1,52-1,62 (m, 4H), 1,67 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 2,73 (br s, 3H), 3,73 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 6,58 (ABq, Δδ_{AB} = 0,29, J_{AB} = 16,3 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (d,

J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H). PXMC (m/z) 455,1 [M+H], T_r = 2,31 хвил.

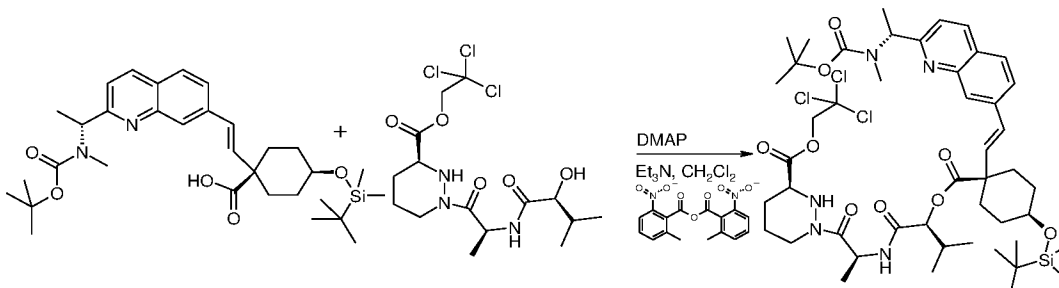
Сполука 42d. 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-4-цис-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-циклогексанкарбонова кислота



5

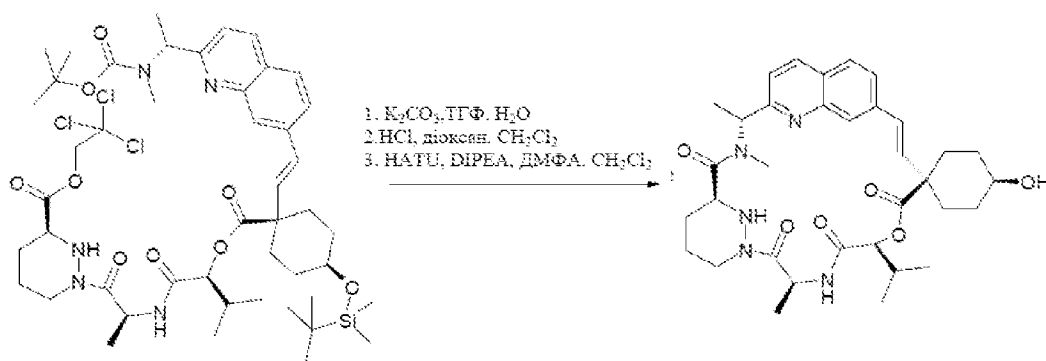
Розчин 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-4-цис-гідрокси-циклогексанкарбонової кислоти (185 мг, 0,41 ммоль) та імідазолу (138 мг, 2,03 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (5 мл) обробляли трет-бутилдиметилсилілхлоридом (153 мг, 1,02 ммоль). Після перемішування впродовж 16 год., реакцію гасили шляхом додавання розчину карбонат калію (10 мл). Після перемішування впродовж 3 год. доводили рН до рН 3 шляхом додавання розчину гідросульфату калію, потім екстрагували етилацетатом (3 х). Органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням 25г картриджа Biotage з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 7:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (142 мг, 61%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,08 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,53-1,64 (m, 4H), 1,67 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,38-2,51 (m, 2H), 2,72 (br s, 3H), 3,70 (br s, 1H), 5,59 (br s, 1H), 6,58 (ABq, Δδ_{AB} = 0,30, J_{AB} = 16,3 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H). PXMC (m/z) 569,2 [M+H], T_r = 4,37 хвил.

Сполука 42e. (S)-1-((S)-2-{(S)-2-[1-((E)-2-{7-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-2-іл}-вініл)-4-цис-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-циклогексанкарбонілокси]-3-метилбутириламіно}-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



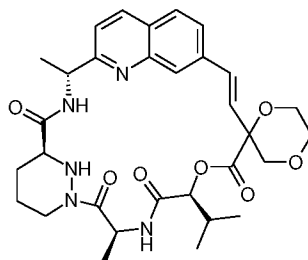
Розчин 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-4-цис-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-циклогексанкарбонової кислоти (142 мг, 0,25 ммоль), (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (108 мг, 0,25 ммоль), триетиламіну (0,087 мл, 0,62 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (15 мг, 0,12 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл) обробляли ангідридом 2-метил-6-нітробензойної кислоти (146 мг, 0,42 ммоль). Після перемішування впродовж 60 год. реакцію гасили шляхом додавання розчину бікарбонату натрію (10 мл), екстрагували водний шар дихлорметаном (2 х), органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням 25г картриджа Biotage з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (105 мг, 43%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,10 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,02 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,27 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,40-1,50 (m, 9H), 1,68 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,82-1,94 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 2H), 2,80 (br s, 3H), 3,52-3,70 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 2H), 4,73-4,80 (m, 1H), 5,01 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 5,30-5,45 (m, 2H), 6,70 (ABq, Δδ_{AB} = 0,28, J_{AB} = 16,3 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73-7,85 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H).

Сполука 42.

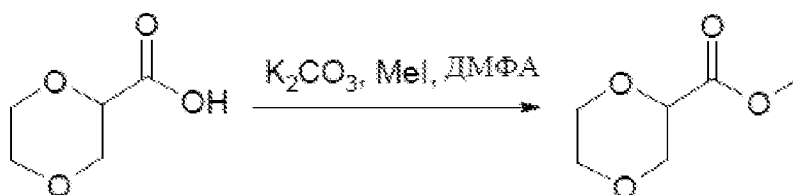


Розчин (S)-1-((S)-2-((S)-2-[1-((E)-2-7-((R)-1-(трет-бutoксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-2-іл)-вініл]-4-цис-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-циклогексанкарбінілокси]-3-метилбутириламіно)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (105 мг, 0,11 ммоль) у тетрагідрофурани (10 мл) обробляли розчином карбонату калію (221 мг, 1,60 ммоль) у воді (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 год. рН доводили до рН 3 шляхом додавання хлороводнової кислоти, потім екстрагували етилацетатом (3 х). Органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок розчиняли у дихлорметані (10 мл) та обробляли хлороводновою кислотою у 1,4-діоксані (4 М, 5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 год., леткі речовини видаляли під вакуумом. Залишковий розчинник видаляли азеотропуванням з толуолом (3 x 15 мл), у результаті чого отримували неочищену (S)-1-((S)-2-((S)-2-(4-цис-гідрокси-1-((E)-2-7-((R)-1-метиламіноетил)-хінолін-2-іл)-вініл)-циклогексанкарбінілокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту. Цей залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (4 мл) та N,N-діізопропілетиламіні (0,093 мл, 0,53 ммоль) та додавали через шприцевий насос впродовж 1 год. до перемішаного розчину 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату метанамінію (61 мг, 0,16 ммоль) у дихлорметані (50 мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили шляхом додавання розчину бікарбонату натрію (10 мл), екстрагували водний шар дихлорметаном (2 х), органічні речовини об'єднували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали препаративною обернено-фазовою ВЕРХ, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (13 мг, 19%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,02 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,27-1,48 (m, 3H), 1,54 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,72 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 1,78-2,05 (m, 5H), 2,11-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,52-3,80 (m, 3H), 4,11-4,24 (m, 1H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,16 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,86-5,98 (m, 2H), 6,36 (ABq, Δδ_{AB} = 0,17, J_{AB} = 16,5 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Гц, 1H). PXMC (m/z) 620,5 [M+H], Tr = 2,09 хвил.

ПРИКЛАДИ 43 та 44, Сполуки 43 та 44

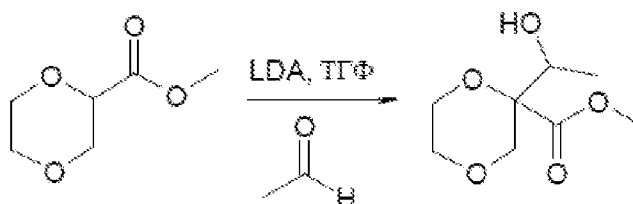


Сполука 43а. [1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метиловий ефір



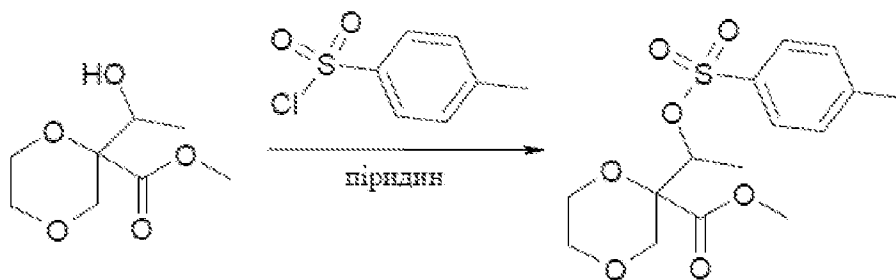
Розчин [1,4]діоксан-2-карбонової кислоти (отриманої з Enamine Ltd.), (2,90 г, 22,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали карбонат калію (6,07 г, 44,0 ммоль) та перемішували суспензію при 5 °С. Додавали по краплям йодометан (6,25 г, 2,75 мл, 44,0 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 24 год. Додавали воду та сольовий розчин та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Водний шар насичували хлоридом натрію та екстрагували суміш етилацетатом (3 х). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 4:1 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,06 г, 95%) у вигляді леткого, блідо-жовтого масла. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) δ 3,68-3,78 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 8,5, 3,1 Гц, 1H). РХМС (m/z) 169,2 [M+Na], Tr = 0,69 хвил.

Сполука 43b. 2-(1-гідроксиетил)-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метиловий ефір



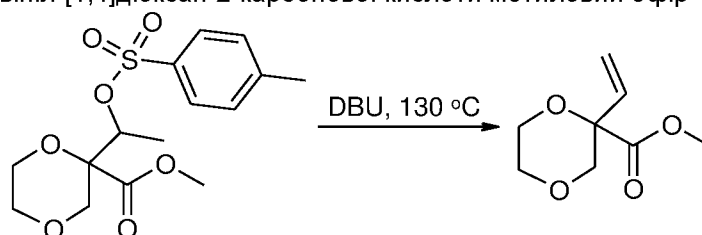
Розчин N,N-діізопропіламіну (1,67 г, 2,3 мл, 16,5 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10 мл) перемішували при -78 °С у атмосфері азоту. Додавали по краплям н-бутиллітію (6,6 мл, 16,5 ммоль, 2,5 М розчин у гексані) та перемішували реакційну суміш при -78 °С впродовж 30 хвилин. Додавали розчин [1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метилового ефіру (1,61 г, 11 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) та перемішували реакційну суміш при -78 °С впродовж 30 хвилин. Додавали однією порцією ацетальдегід (1,45 г, 1,8 мл, 33 ммоль). Видаляли охолоджуючу ванну та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 5 °С та додавали льодяну 1М хлороводневу кислоту для підкислення лимонної суміші до pH 2. Додавали хлорид натрію до насичення розчину та екстрагували суміш діетиловим ефіром (4 х). Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 1:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,49 г, 71%), у формі масла, та у вигляді суміші 1:3 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 213,2 [M+H], Tr = 0,62 хвил.

Сполука 43c. 2-[1-(толуол-4-сульфонілокси)-етил]-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метиловий ефір



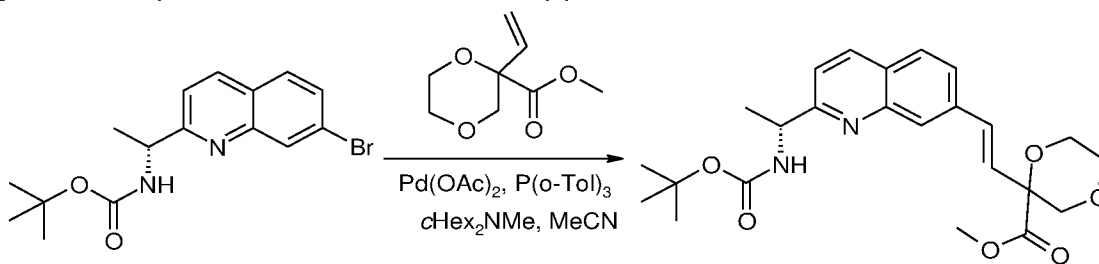
Розчин 2-(1-гідроксиетил)-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метилового ефіру (1,49 г, 7,8 ммоль) у піридині (8 мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали 4-толуолсульфонілхлорид (1,50 г, 7,8 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Випарювали більшу частину піридину, додавали 1 М хлороводневу кислоту для підкислення суміші до pH 2 та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 3:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,70 г, 63%) у вигляді жовтої смоли та у вигляді суміші 1:3 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 367,0 [M+Na], Tr = 2,44 хвил.

Сполука 43d. 2-вініл-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метиловий ефір



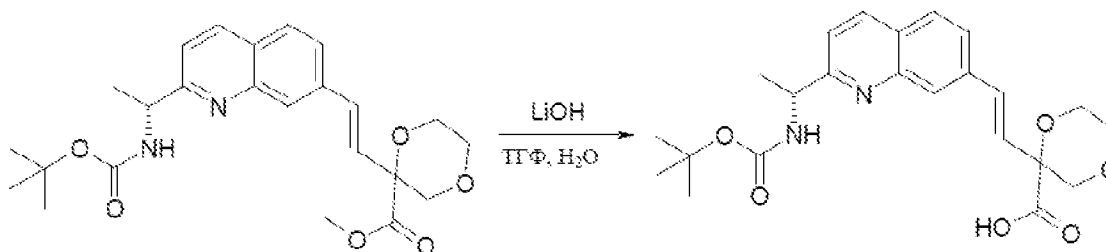
Розчин 2-[1-(толуол-4-сульфонілокси)-етил]-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метилового ефіру (1,68 г, 4,9 ммоль) у 1,8-діазабіциклоундец-7-ені (3 мл) нагрівали у закритій пробірці при 130 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 2М хлороводневу кислоту та діетиловий ефір. Суміш екстрагували діетиловим ефіром, органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 3:1 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (308 мг, 36%) у вигляді леткого безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,47 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 1H), 4,33 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 10,7, 1,1 Гц, 1H), 5,52 (dd, J = 17,4, 1,1 Гц, 1H), 5,79 (dd, J = 17,4, 10,7 Гц, 1H). PXMC (m/z) 195,1 [M+Na], Tr = 1,23 хвил.

Сполука 43e. 2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метиловий ефір



Розчин [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (316 мг, 0,9 ммоль), 2-вініл-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метилового ефіру (154 мг, 0,9 ммоль), ацетату паладію (II) (41 мг, 0,18 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (54 мг, 0,18 ммоль) та N,N-дициклогексилметиламіну (351 мг, 0,38 мл, 1,8 ммоль) у ацетонітрилі (8 мл) нагрівали при 120 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували та випарювали розчинник. Залишок розчиняли у дихлорметані; додавали сольовий розчин та льодяну 1М хлороводневу кислоту для підкислення суміші до pH 2. Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 7:3 до 6:4, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (157 мг, 40%) у вигляді жовтої смоли та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів. PXMC (m/z) 443,1 [M+H], Tr = 2,34 хвил.

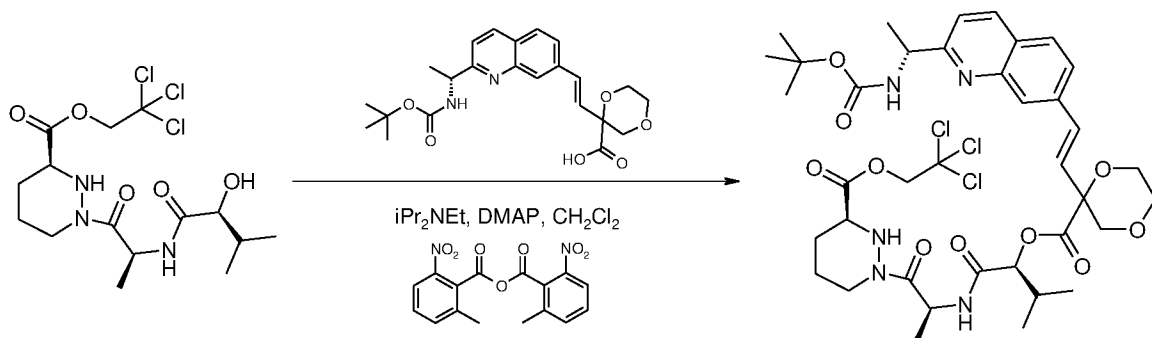
Сполука 43f. 2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-[1,4]діоксан-2-карбонова кислота



Розчин 2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти метилового ефіру (157 мг, 0,35 ммоль) у тетрагідрофурані (6 мл) перемішували при 5 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (30 мг, 0,71 ммоль) у воді (1,5 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі

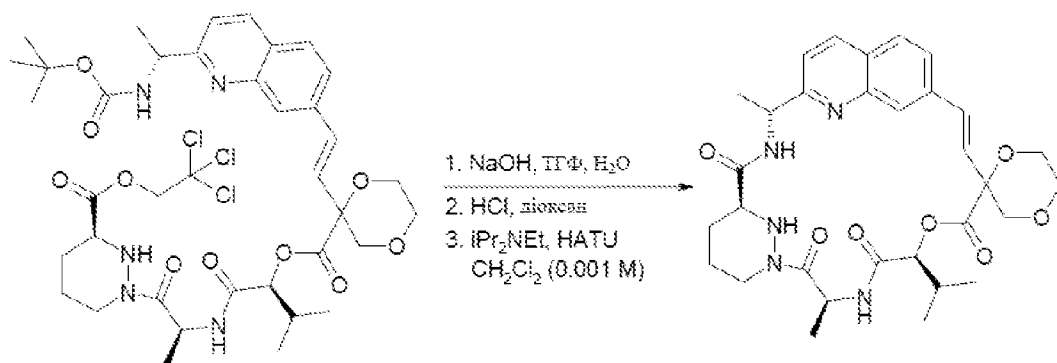
впродовж 18 год. Випарювали більшу частину органічного розчинника. Цей розчин підкисляли до pH 2 2М хлороводною кислотою та екстрагували суміш дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (149 мг, 100%) у вигляді блідо-жовтої піни та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів.

Сполука 43г. (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-[(E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл]-[1,4]діоксан-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідро-піразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



Розчин 2-[(E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл]-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти (50 мг, 0,1 ммоль), [(S)-1-[(S)-2-[(S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (44 мг, 0,1 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (32 мг, 0,043 мл, 0,25 ммоль), 4-диметиламінопіридину (6 мг, 0,05 ммоль) та ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (58 мг, 0,17 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 18 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном та промивали розчин льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:1 до 1:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (47 мг, 55%) у формі білої твердої речовини та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів. PXMC (m/z) 842,2/844,0 [M+H], Tr = 3,25 та 3,31 хвил.

Сполуки 43 та 44



Розчин (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-[(E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл]-[1,4]діоксан-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (69 мг, 0,081 ммоль) у тетрагідрофурани (4 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали льодяний водний розчин гідроксиду натрію (0,1 М, 0,82 мл, 0,082 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 20 хвилин. Додавали холодний 1М розчин хлороводною кислотою для підкислення суміші до pH 2 та випарювали розчинник. Залишок випарювали з сумішшю тетрагідрофурани/толуол (1:1, 3 x), а залишок розтирали з діетиловим ефіром (2 x), отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-[(E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл]-[1,4]діоксан-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-

карбонову кислоту (0,081 ммоль) у формі жовтої твердої речовини та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів, яку використовували без очищення у наступній реакції. РХМС (m/z) 712,3 [M+H], Tr = 2,46 хвил.

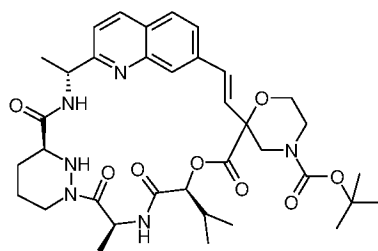
Суміш неочищеної (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-[1,4]діоксан-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (0,081 ммоль) у 4 М хлороводні у 1,4-діоксані (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Розчинник випарювали, а залишок випарювали разом з діетиловим ефіром (2 х), отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-аміноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-[1,4]діоксан-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлорид (0,081 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів, яку використовували без очищення у наступній реакції. РХМС (m/z) 612,1 [M+H], Tr = 1,38 хвил.

Суспензію неочищеного (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-аміноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-[1,4]діоксан-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлориду (0,081 ммоль) у дихлорметані (75 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин N,N-діізопропілетиламіну (42 мг, 0,324 ммоль) у дихлорметані (6 мл) та отриманий розчин перемішували при 0 °C. Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату метанаміній (62 мг, 0,162 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 1 год. Випарювали більшу частину розчиннику та промивали розчин (~20 мл) льодяною 1М хлороводною кислотою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:4 до 0:1, у результаті чого отримували суміш 1:1 діастереоізомерів. Суміш очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елювання ацетонітрил/вода 3:7, у результаті чого отримували два окремих діастереоізомери.

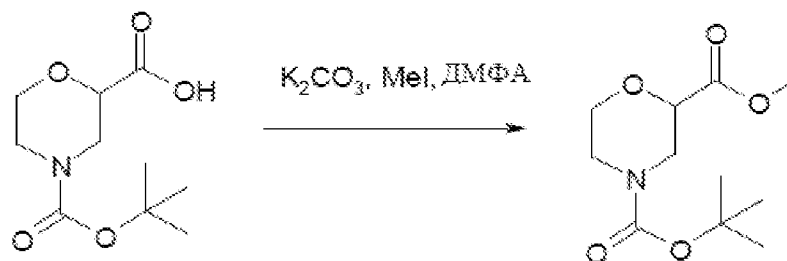
Сполука 43 (Елюований першим) Діастереоізомер 1: (4,0 мг, 8%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,56-1,60 (m, 7H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 1H), 3,55-3,85 (m, 5H), 4,03-4,12 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,57 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 5,12 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,83 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 594,2 [M+H], Tr = 2,14 хвил.

Сполука 44 (Елюований другим) Діастереоізомер 2: (4,6 мг, 10%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,08 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,10 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,64 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,55-3,93 (m, 6H), 4,40-4,47 (m, 2H), 4,98 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,09 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,79 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,10 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 594,2 [M+H], Tr = 2,17 хвил. 000000000000000000000000000000

ПРИКЛАДИ 45 та 46, Сполуки 45 та 46.

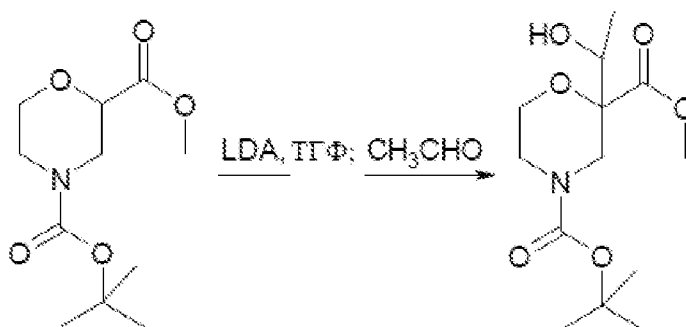


Сполука 45а. морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру 2-метиловий ефір.



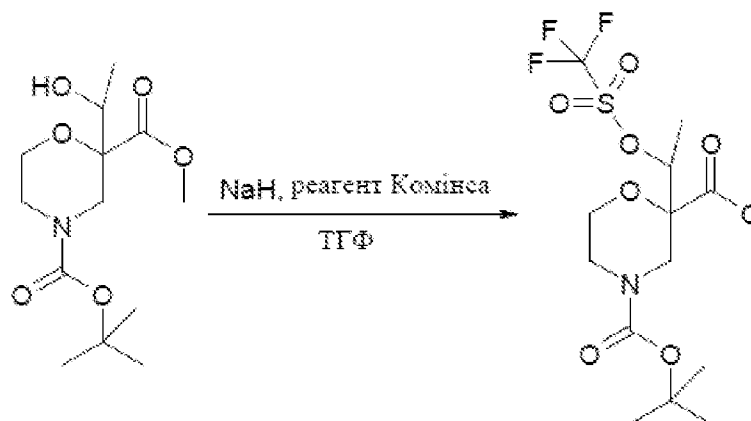
Розчин морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру (отриманого з NeoMPS, Inc.), (5,78 г, 25,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (30 мл) обробляли послідовно карбонатом калію (4,14 г, 30,0 ммоль) та йодометаном (7,10 г, 3,1 мл, 50,0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 18 год. реакційну суміш розводили водою та екстрагували водний шар етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою (4 х) та сольовим розчином, потім фільтрували через гідрофобну фриту та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 3:1 до 1:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4,83 г, 79%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,00-4,14 (m, 3H). РХМС (m/z) 268,1 [M+Na], T_r = 1,94 хвил.

Сполука 45b. 2-(1-гідроксиетил)-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру 2-метиловий ефір.



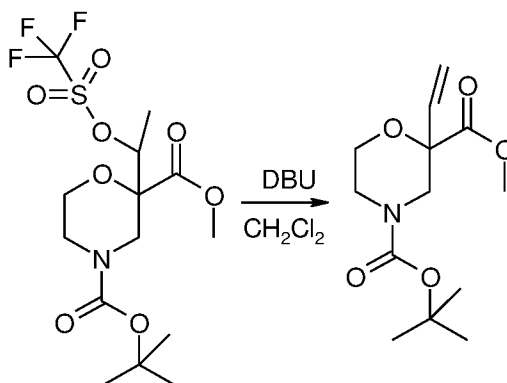
Охолоджений ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) розчин N,N-діізопропіламіну (1,3 мл, 9,092 ммоль, сушили над гідридом кальцію) у безводному тетрагідрофурані (10 мл) обробляли розчином н-бутиллітію у гексанах (3,4 мл, 8,524 ммоль, 2,5 М). Після перемішування при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 30 хвилин суміш обробляли розчином морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру 2-метилового ефіру (1,394 г, 5,683 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10 мл). Після перемішування при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 20 хвилин суміш обробляли ацетальдегідом (0,96 мл, 17,05 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 год. реакцію гасили при $0\text{ }^\circ\text{C}$ хлороводневою кислотою (1 М, 40 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 х). Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 3:2, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,476 г, 90%) у вигляді жовтого масла та у вигляді суміші 2:1 діастереоізомерів.

Сполука 45с. 2-(1-трифторметилетокси-етил)-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру 2-метиловий ефір



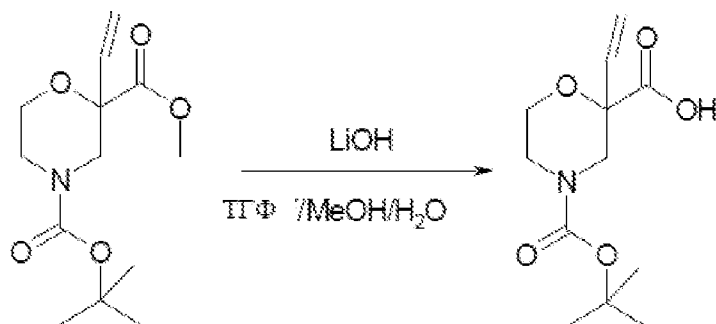
Охолоджену (-78°C) суспензію гідриду натрію (262 мг, 6,542 ммоль, 60% у мінеральному
 5 маслі) у безводному тетрагідрофурані (10 мл) обробляли розчином 2-(1-гідроксиетил)-
 морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру 2-метилового ефіру (1,262 г, 4,361
 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10 мл). Світло-жовту суспензію перемішували при -78°C
 впродовж 15 хвилин, а потім обробляли розчином N-(5-хлор-2-
 піридил)біс(трифторметансульфоніміду) (3,425 г, 8,722 ммоль) у безводному тетрагідрофурані
 10 (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. реакцію гасили
 насиченим розчином хлориду амонію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 x). Органічні
 речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під
 вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджу Isolute
 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті
 15 чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,384 г, 75%) у формі світло-жовтого масла та
 у вигляді суміші 2:1 діастереоізомерів.

Сполука 45d. 2-вініл-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру 2-
 метиловий ефір



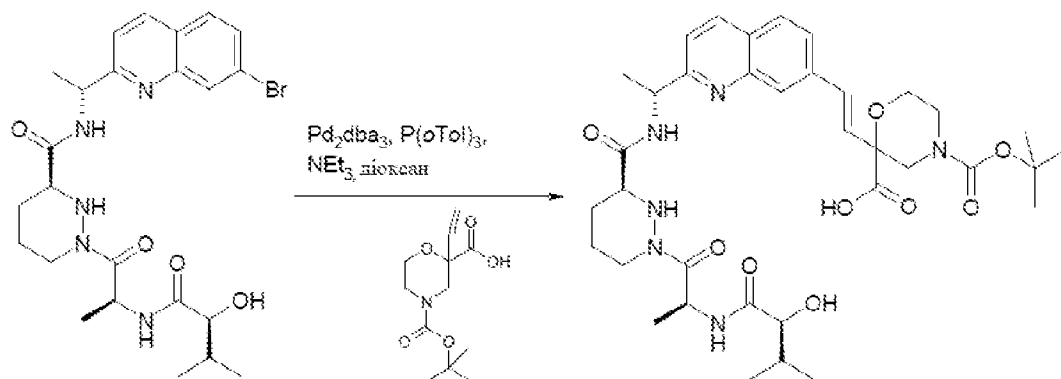
Теплий (35°C) розчин 2-(1-трифторметансульфоніоксиетил)-морфолін-2,4-дикарбонової
 20 кислоти 4-трет-бутилового ефіру 2-метилового ефіру (1,384 г, 3,284 ммоль) у дихлорметані (40
 мл) обробляли 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-еном (2,5 мл, 16,422 ммоль). Після
 перемішування при 35°C впродовж 2 год. реакційну суміш охолоджували до 0°C та гасили
 хлороводною кислотою (1 M, 50 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні
 речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під
 25 вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевого
 масла, яке використовували без додаткового очищення на наступному етапі. ^1H -ЯМР (300 МГц,
 CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 3,13-3,29 (m, 2H), 3,60-3,73 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,24 (d, J
 = 13,1 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 5,55 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,84 (dd, J = 17,4, 10,9 Гц, 1H).

Сполука 45e. 2-вініл-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутиловий ефір



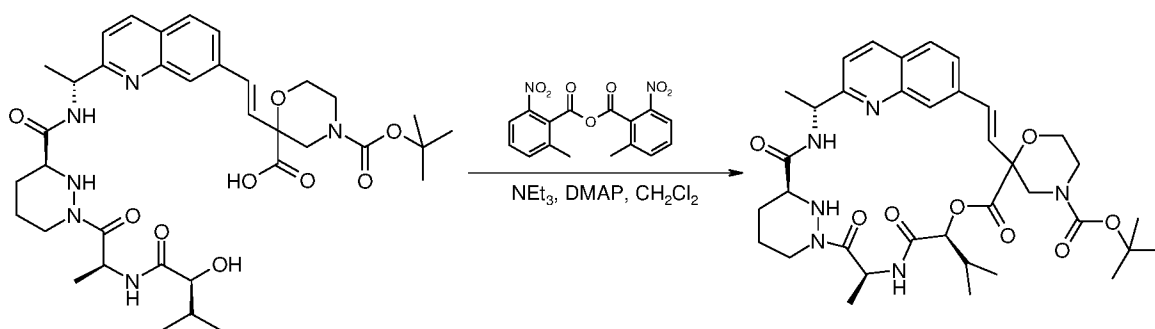
Розчин неочищеного 2-вініл-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру 2-метилового ефіру (3,284 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (50 мл, 2:2:1) обробляли моногідратом гідроксиду літію (413,3 мг, 9,852 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок охолоджували до 0 °C та гасили хлороводневою кислотою (1 М). Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 х). Об'єднані органічні речовини фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (761,4 мг, 90% в 2 етапах) у вигляді безбарвних голок. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,45-3,61 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 4,02 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5,60 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 17,4, 10,7 Гц, 1H).

Сполука 45f. 2-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутиловий ефір



Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (95 мг, 0,178 ммоль), 2-вініл-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру (45,7 мг, 0,178 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (11 мг, 0,036 ммоль) та триетиламіну (0,08 мл, 0,534 ммоль) у 1,4-діоксані (5 мл) дегазували шляхом барботування азоту через суміш впродовж 5 хвилин, потім нагрівали до 50 °C та обробляли тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (16,3 мг, 0,018 ммоль). Після перемішування при 100 °C впродовж 50 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целітову набивку, яку ополіскували етилацетатом. Леткі речовини видаляли під вакуумом, у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку у формі помаранчевої піни, яку використовували без подальшого очищення. PXMS (m/z) 711,3 [M+H], Tr = 2,14 хвил.

Сполука 45 та 46.

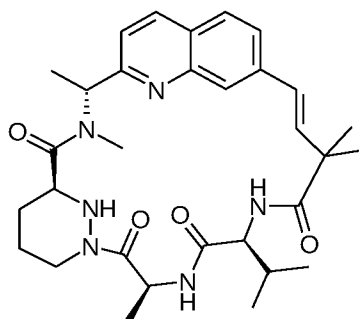


Розчин неочищеного 2-((E)-2-[2-((R)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно)-етил]-хінолін-7-іл)-вініл)-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру (0,178 ммоль), 4-диметиламінопіридину (21,7 мг, 0,178 ммоль) та триетиламіну (0,08 мл, 0,534 ммоль) у сухому дихлорметані (150 мл) обробляли ангідридом 2-метил-6-нітробензойної кислоти (122,6 мг, 0,356 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. додавали ще ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (122,6 мг, 0,356 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 16 год. додавали ще триетиламіну (0,2 мл) та додавали 4-диметиламінопіридин (217 мг, 1,780 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 4 год. леткі речовини видаляли під вакуумом. Залишок розділяли між дихлорметаном та насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 25г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 0:1, потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елювання безперервний градієнт вода/ацетонітрил від 95:5 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у вигляді двох окремих ізомерів.

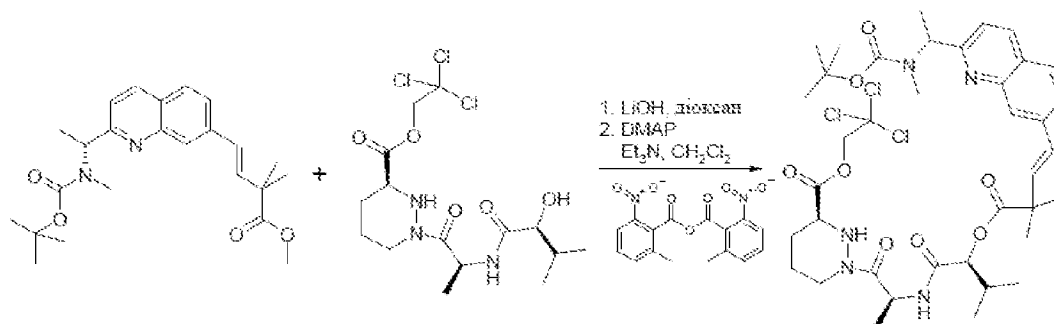
Сполука 45 (Елюований другим) Діастереомер 1 (1,9 мг, 1,5%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,47-1,54 (m, 10H), 1,55-1,77 (m, 8H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,16-2,31 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 1H), 3,04-3,18 (m, 2H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,57-4,67 (m, 1H), 5,03 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,10 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Гц, 1H). PXMC (m/z) 693,3 [M+H], Tr = 2,68 хвил.

Сполука 46 (Елюований першим) Діастереомер 2 (0,8 мг, 1%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,97-1,06 (m, 6H), 1,40 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,43-1,58 (m, 13H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,18-2,37 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,74-4,03 (m, 4H), 5,16 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,27-5,33 (m, 1H), 5,35 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Гц, 1H). PXMC (m/z) 693,5 [M+H], Tr = 3,39 хвил.

ПРИКЛАД 47. Сполука 47.

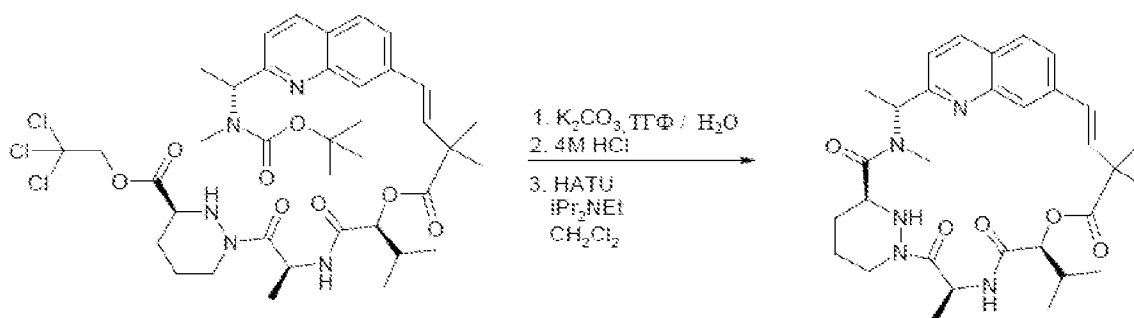


Сполука 47а. (S)-1-((S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл)-2,2-диметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



Розчин (Е)-4-[2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-
 бут-3-енової кислоти метилового ефіру (193 мг, 0,47 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) обробляли
 розчином моногідрату гідроксиду літію (112 мг, 4,7 ммоль) у воді (5 мл). Після перемішування
 при 50 °С впродовж 1 год. видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок розділяли між водою
 та діетиловим ефіром. Водний шар підкисляли до рН 2 шляхом додавання хлороводневої
 кислоти, потім екстрагували етилацетатом (3 х). Органічні речовини об'єднували та видаляли
 леткі речовини під вакуумом. Залишок розчиняли у дихлорметані (10 мл) та обробляли 4-
 диметиламінопіридином (57 мг, 0,47 ммоль), ангідридом 2-метил-6-нітробензойної кислоти (275
 мг, 0,80 ммоль) та триетиламіном (0,197 мл, 1,41 ммоль). Після перемішування впродовж 30
 хвилин додавали (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-
 3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір (203 мг, 0,47 ммоль). Після перемішування
 впродовж 16 год. реакцію гасили шляхом додавання розчину бікарбонату натрію (10 мл), водний
 шар екстрагували дихлорметаном (2 х), органічні речовини об'єднували та видаляли леткі
 речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням 25г
 картриджа Biotage з елююванням безперервним градієнтом ізогексани/ацетон від 1:0 до 3:1, у
 результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (260 мг, 68%) у формі білої твердої
 речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,97-1,05 (m, 6H), 1,29 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,44 (br s, 9H),
 1,55 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,71-2,00 (m, 4H), 2,02-2,30 (m, 3H), 2,80 (br s,
 3H), 3,56 (br s, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 5,35-5,45 (m, 1H), 6,65-
 6,82 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС
 (m/z) 814,1 [M+H], Tr = 3,97 хвил.

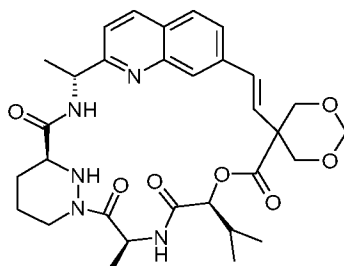
Сполука 47.



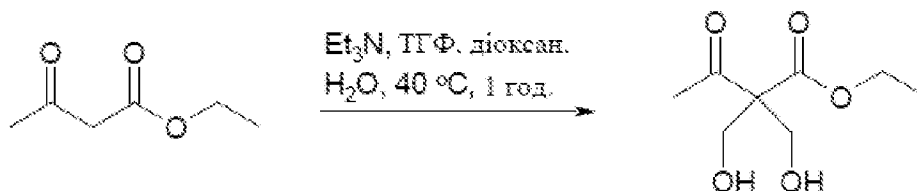
Готували розчин (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((Е)-4-[2-[(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл-метиламіно)-етил]-
 хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-
 карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (260 мг, 0,32 ммоль) у тетрагідрофурані (30
 мл) та додавали розчин карбонату калію (663 мг, 4,80 ммоль) у воді (15 мл). Реакційну суміш
 перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. Реакційну суміш підкисляли до рН 3
 хлороводневою кислотою (1 М), потім екстрагували етилацетатом (3 x 20 мл). Об'єднані
 екстракти сушили над безводним сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок сушили під
 вакуумом впродовж 1 год., після чого розчиняли у дихлорметані (30 мл) та обробляли
 хлороводнем у 1,4-діоксані (4 М, 15 мл). Його перемішували впродовж 1 год. при кімнатній
 температурі, потім випарювали. Залишкову воду видаляли азеотропуванням з толуолом (2 x 20
 мл), у результаті чого отримували білу тверду речовину (251 мг). Білу тверду речовину
 розчиняли у безводному N,N-диметилформаміді (10 мл) та додавали N,N-діізопропілетиламін
 (279 мкл, 1,6 ммоль). Потім цей розчин додавали за допомогою шприцевого насоса впродовж 1

год. до перемішаного розчину 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію
гексафторфосфату метанамінію (183 мг, 0,48 ммоль) у безводному дихлорметані (150 мл).
Реакційну суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (30 мл), фільтрували
через сепаратор фаз та випарювали. Залишок очищали обернено-фазовою препаративною
5 ВЕРХ, у результаті чого отримували зазначений у заголовку продукт (54 мг, 30%) у формі білої
твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,50-1,55 (m,
6H), 1,56-2,03 (m, 4H), 1,68 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 2,20-2,34 (m, 1H), 2,64-2,79 (m, 1H), 3,14 (s, 3H),
3,90-4,01 (m, 1H), 4,50-4,61 (m, 1H), 4,85 (d, J = 8,5 Гц, 3H), 5,88-6,15 (m, 1H), 6,30 (d, J = 16,5 Гц,
1H), 6,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,61-6,87 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H),
10 7,52 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z)
564,2 [M+H], T_r = 2,54 хвил.

ПРИКЛАД 48, Сполука 48.

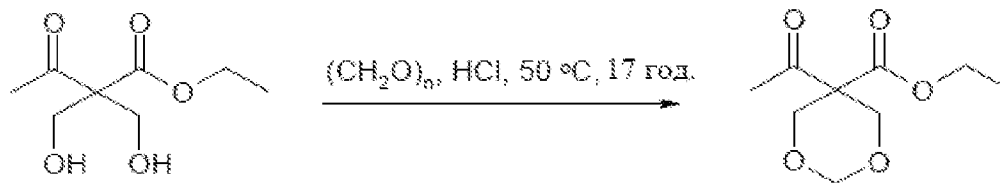


Сполука 48а. Етил 2,2-біс(гідроксиметил)-3-оксобутаноат.



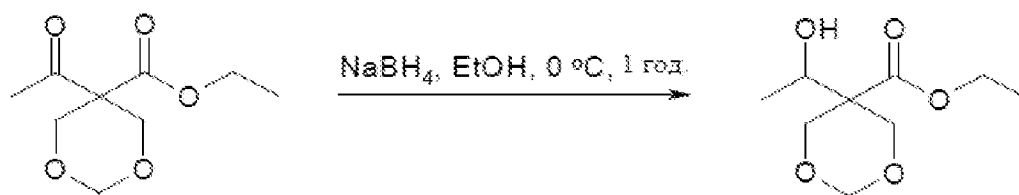
До перемішаного розчину етилацетоацетату (150 г, 1,2 моль) у формальдегіді (210 мл, 2,8
моль, 40% вод.) та діоксані (550 мл) додавали по краплям триетиламін (1,0 М у
тетрагідрофурані, 57 мл, 0,06 моль) при 0 °С. Температура піднімалась до 35- 40 °С та суміш
перемішували впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили водою (400 мл) та екстрагували
толуолом (3 x 600 мл). Водну фазу випарювали при 35 °С до чверті початкового об'єму та
екстрагували етилацетатом (3 x 900 мл). Екстракти сушили над сульфатом натрію та
випарювали, у результаті чого отримували неочищений продукт (75 г) у вигляді жовтого масла,
25 яке використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.

Сполука 48b. Етил 5-ацетил-1,3-діоксан-5-карбоксилат.



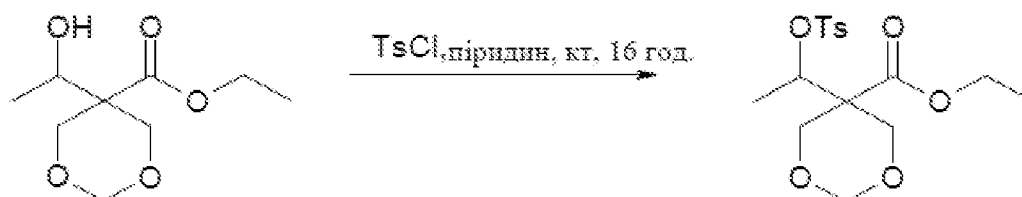
Розчин етил 2,2-біс(гідроксиметил)-3-оксобутаноату (75 г, 0,39 моль) та 40% формальдегіду
(360 мл) у концентрованій хлороводневій кислоті (360 мл) нагрівали при 50 °С впродовж 17 год.
Двофазний розчин охолоджували до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом (2 x
200 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили над сульфатом магнію, та
випарювали, у результаті чого отримували залишок, який очищали флеш-хроматографією,
використовуючи для елювання безперервний градієнт петролейний ефір/етилацетат від 15:1
до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (33 г, 14%, 2 етапи) у формі
безбарвного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,25 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,25- 4,19 (m, 4H), 4,35
(d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,77 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 6,0 Гц, 1H).

Сполука 48с. Етил 5-(1-гідроксиетил)-1,3-діоксан-5-карбоксилат.



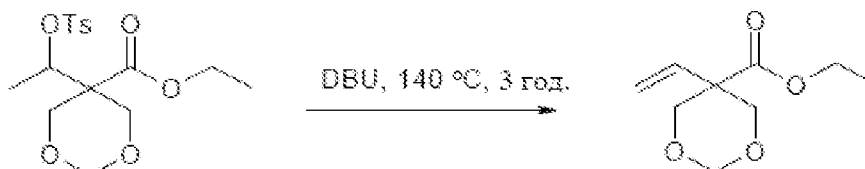
Етил 5-ацетил-1,3-діоксан-5-карбоксилат (2) (22,3 г, 0,11 моль) розчиняли у етанолі (100 мл) та порціями при 0 °С додавали борогідрид натрію (2,08 г, 0,055 моль). Суміш перемішували при тій же температурі впродовж 1 год. Надлишок борогідриду натрію видаляли ацетоном та екстрагували розчин етилацетатом (3 x 600 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (18,9 г, 84%) у вигляді безбарвного масла.

Сполука 48d. Етил 5-(1-(тозилокси)етил)-1,3-діоксан-5-карбоксилат.



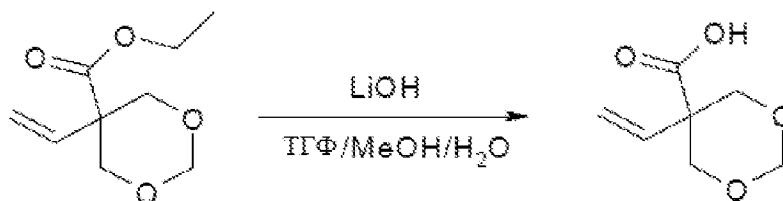
До суміші етил 5-(1-гідроксиетил)-1,3-діоксан-5-карбоксилату (16,8 г, 83 ммоль) у сухому піридині (40 мл) при 0 °С додавали 4-толуолсульфонілхлорид (19,1 г, 99 ммоль). Суміш перемішували при КТ впродовж 16 год. Додавали воду (40 мл) та екстрагували суміш етилацетатом (2 x 400 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (3x). Після концентрування під вакуумом, неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання петролейний ефір/етилацетат від 25:1 до 5:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (22,7 г, 76%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,26 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,80 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,20- 4,17 (m, 2H), 5,03-4,98 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 2H).

Сполука 48e. 5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти етиловий ефір.



Суміш етил 5-(1-(тозилокси)етил)-1,3-діоксан-5-карбоксилату (20,7 г, 58 ммоль) та DBU (25 мл) нагрівали при 140°С впродовж 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш вливали у ефір (300 мл), промивали органічний шар сольовим розчином (3x). Шар у ефірі сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання петролейний ефір/ ефір від 30:1 до 20:1, у результаті чого отримували сирий продукт, який дистильовали при зниженому тиску (45-49 °С/0,3 мбар, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,6 г, 33%) у вигляді безбарвного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 11,0 Гц, 3H), 3,70 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,25 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,44 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,65 (m, 1H). Ці результати ¹H-спектру добре узгоджуються з даними, отриманими для синтезу зазначеної у заголовку сполуки, які описані у Vorremans, F. et al. Bull. Soc. Chim. Belg. 1976, 85, 681-696.

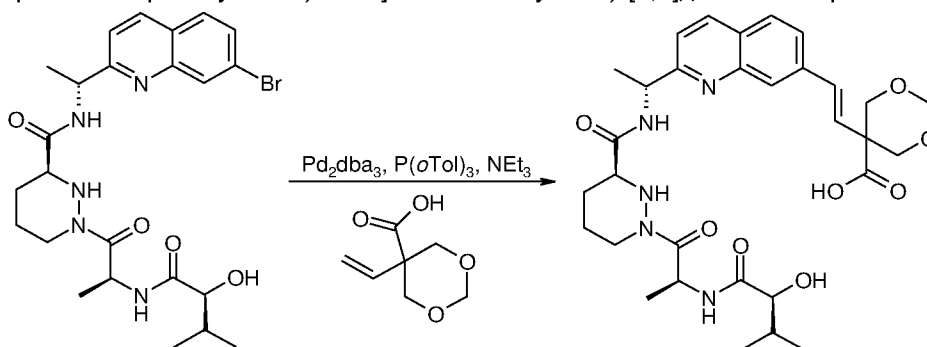
Сполука 48f. 5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонова кислота.



Розчин 5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти етилового ефіру (397,7 мг, 2,136 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (15 мл, 2:2:1) обробляли моногідратом гідроксиду літію (269 мг, 6,408 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок охолоджували до 0 °C та гасили хлороводновою кислотою (1 М). Водний шар насичували хлоридом натрію, екстрагували дихлорметаном (3 х). Об'єднані органічні речовини фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (320,3 мг, 95%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

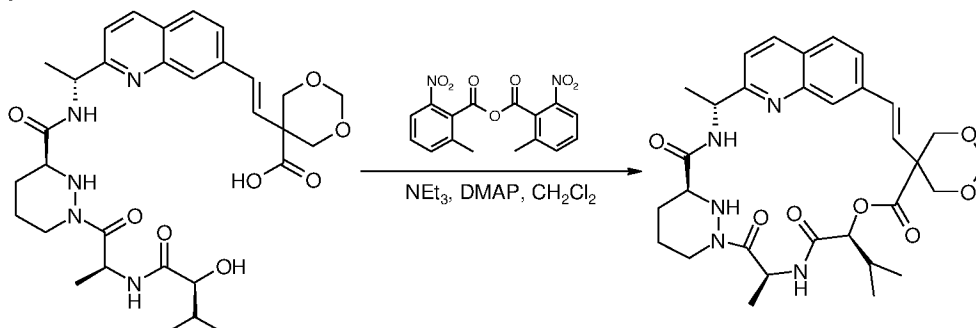
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,72 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 4,73 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,02 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,27-5,39 (m, 2H), 5,69 (dd, J = 17,6, 10,9 Гц, 1H).

Сполука 48g. 5-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-[1,3]діоксан-5-карбонова кислота.



Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (398,4 мг, 0,745 ммоль), 5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти (117,9 мг, 0,745 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (45,3 мг, 0,149 ммоль) та триетиламіну (0,32 мл, 2,235 ммоль) у 1,4-діоксані (15 мл) дегазували шляхом барботування азоту через суміш впродовж 5 хвилин, потім нагрівали до 50 °C та обробляли тріс(добензиліденацетон)дипаладієм (0) (68,2 мг, 0,074 ммоль). Після перемішування при 100 °C впродовж 40 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целітову набивку, яку споліскували етилацетатом. Леткі речовини видаляли під вакуумом, у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку у формі помаранчевої піни, яку використовували без подальшого очищення. PXMC (m/z) 612,2 [M+H], Tr = 1,70 хвил.

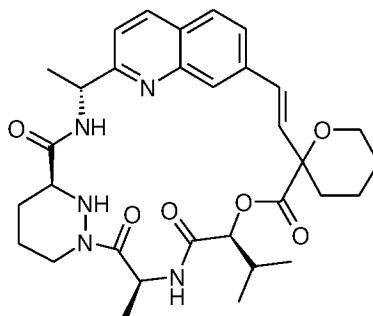
Сполука 48.



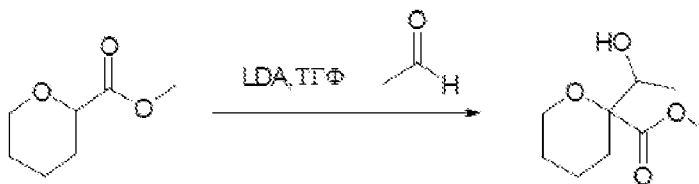
Розчин неочищеної 5-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти (0,745 ммоль) у сухому дихлорметані (18 мл) додавали за допомогою шприцевого насоса впродовж 3 год. до розчину ангидриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (385,0 мг, 1,117 ммоль), 4-диметиламінопіридину (273,0 мг, 2,235 ммоль) у сухому дихлорметані (230 мл), що містить 4 Å молекулярні сита. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при

кімнатній температурі впродовж 40 хвилин, потім фільтрували та частково видаляли леткі речовини під вакуумом. Органічні речовини промивали цитратним буфером з pH 4, насиченим розчином бікарбонату натрію та фільтрували на сепараторі фаз. Леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 25г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/ацетон від 1:0 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку при чистоті 90% (133,8 мг, 30% вихід). Третину цього матеріалу очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елювання безперервний градієнт вода/ацетонітрил від 95:5 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (8,1 мг) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,11 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,47-1,80 (m, 8H), 2,12-2,31 (m, 2H), 2,65-2,77 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,85 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,39-4,53 (m, 2H), 4,63-4,71 (m, 1H), 4,98 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,08 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,82 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 6,15 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 594,1 [M+H], Tr = 2,60 хвил.

ПРИКЛАД 49. Сполука 49.

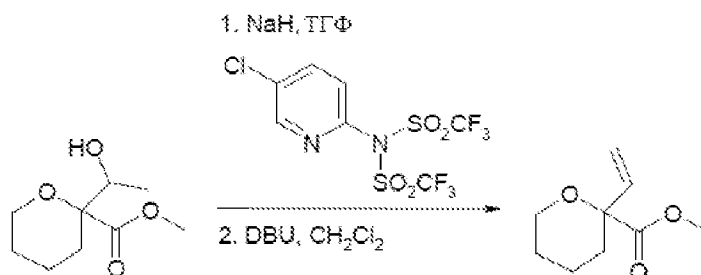


Сполука 49а. 2-(1-гідроксиетил)-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метиловий ефір



Розчин N,N-діізопропіламіну (909 мг, 1,25 мл, 9 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл) перемішували при -78 °С у атмосфері азоту. Додавали по краплям н-бутиллітій (3,6 мл, 9 ммоль, 2,5 М розчин у гексані) та перемішували реакційну суміш при -78 °С впродовж 30 хвилин. Додавали розчин тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метилового ефіру (864 мг, 6 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл) та перемішували реакційну суміш при -78 °С впродовж 20 хвилин. Додавали однією порцією ацетальдегід (792 мг, 1,0 мл, 18 ммоль). Видаляли охолоджуючу ванну та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали льодяну хлороводневу кислоту (2 М) для підкислення лимонної суміші до pH 2. Додавали хлорид натрію до насичення водної фази та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 1:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,28 г) у формі масла та у вигляді суміші 2:1 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 189,3 [M+H], Tr = 1,23 хвил.

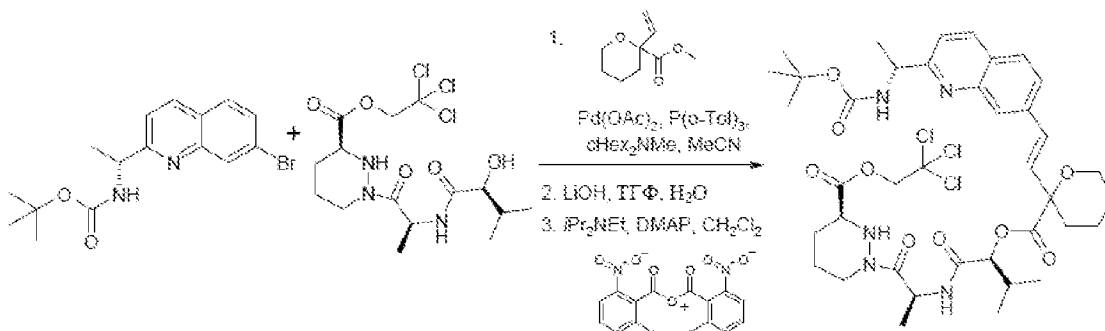
Сполука 49b. 2-вініл-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метиловий ефір



Суспензію гідриду натрію (200 мг, 5 ммоль, 60% дисперсія у маслі) у тетрагідрофурані (6 мл) перемішували при -78°C у атмосфері азоту. додавали розчин 2-(1-гідроксиетил)-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метилового ефіру (620 мг, 3,3 ммоль) у тетрагідрофурані 3 мл) та перемішували реакційну суміш при -78°C впродовж 15 хвилин. додавали розчин N-(5-хлор-2-піридил)біс(трифторметансульфоніміду) (2,60 г, 6,6 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) та перемішували реакційну суміш при -78°C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, а потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 5°C та обережно додавали насичений розчин хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічні речовини об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 10:1 до 5:1, у результаті чого отримували 2-(1-трифторметансульфонілокси-етил)-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метиловий ефір (2,12 г, 3,3 ммоль) у формі масла та у вигляді суміші 2:1 діастереоізомерів, яку відразу використовували на наступному етапі. РХМС (m/z) 321,0 $[M+H]$, Tr = 2,88 хвил.

Розчин 2-(1-трифторметансульфонілокси-етил)-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метилового ефіру (2,12 г, 3,3 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали 1,8-діазабіциклоундец-7-ен (2,0 г, 2 мл, 13,2 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та підкисляли до pH 2 льодяною хлороводновою кислотою (2 М). Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 10:1 до 5:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (466 мг, 75% у два етапи) у формі масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,80 (m, 5H), 2,21-2,29 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,91-3,98 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 10,7, 0,9 Гц, 1H), 5,41 (dd, J = 17,4, 1,1 Гц, 1H), 5,87 (dd, J = 17,4, 10,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 193,2 $[M+H]$, Tr = 2,01 хвил.

Сполука 49с. (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніл-аміноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбонілокси)-3-метилбутириламін)-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



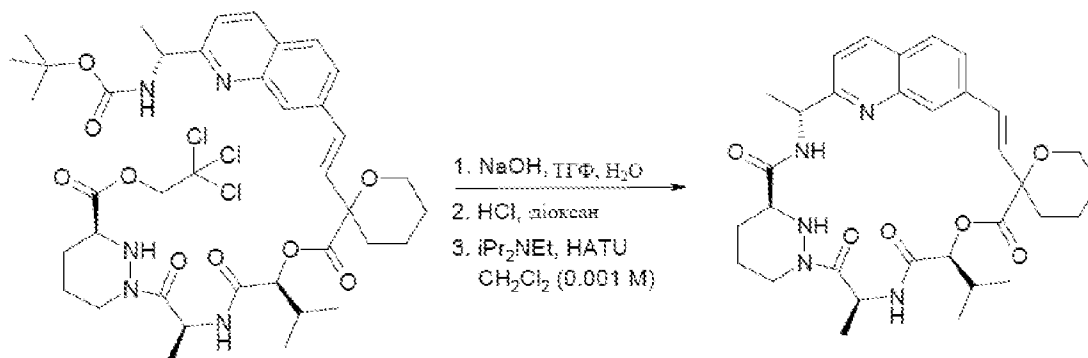
Розчин [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (320 мг, 0,9 ммоль), 2-вініл-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метилового ефіру (330 мг, 0,9 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (82 мг, 0,09 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (54 мг, 0,18 ммоль) та N,N-дициклогексилметиламіну (526 мг, 0,58 мл, 2,7 ммоль) у ацетонітрилі (4 мл) нагрівали при 120°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували та випарювали розчинник. Залишок розчиняли у етилацетаті та промивали розчин льодяною хлороводновою кислотою (1 М). Водний шар екстрагували етилацетатом, органічні

екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували 2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метиловий ефір (130 мг, 21%) у формі масла РХМС (m/z) 441,1 [M+H], Tr = 2,75 хвил.

Розчин 2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти метилового ефіру (130 мг, 0,3 ммоль) у тетрагідрофурані (6 мл) перемішували при 5 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (25 мг, 0,6 ммоль) у воді (1,5 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Випарювали більшу частину органічного розчинника. Цей розчин підкисляли до pH 2 льодяною хлороводневою кислотою (2 M) та екстрагували суміш дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували 2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбонову кислоту (135 мг, 0,3 ммоль) у вигляді жовтої смоли, яку використовували без очищення на наступному етапі. РХМС (m/z) 427,1 [M+H], Tr = 2,17 хвил.

Розчин 2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбонової кислоти (135 мг, 0,3 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (96 мг, 0,133 мл, 0,75 ммоль), 4-диметиламінопіридину (80 мг, 0,66 ммоль) та ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (193 мг, 0,56 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (142 мг, 0,33 ммоль) у дихлорметані (2 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 6 год. Розводили реакційну суміш дихлорметаном та промивали розчин льодяним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, льодяною хлороводневою кислотою (1 M), водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 3:1 до 1:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (44 мг, 17%) у формі білої твердої речовини та у формі суміші 1:1 двох діастереоізомерів. РХМС (m/z) 840,2, 842,0 [M+H], Tr = 3,75 хвил.

Сполука 49.

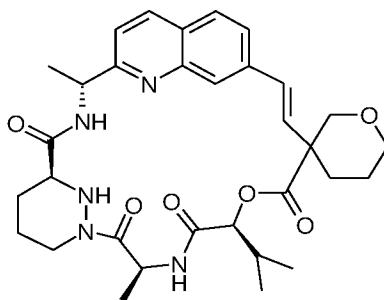


Розчин (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбонілокси]-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (42 мг, 0,05 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали льодяний водний розчин гідроксиду натрію (0,1 M, 0,5 мл, 0,05 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 30 хвилин. Додавали додаткову кількість розчину гідроксиду натрію (0,1 M, 1,0 мл, 0,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 1 год. Додавали додаткову кількість розчину гідроксиду натрію (0,1 M, 1,0 мл, 0,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 90 хвилин. Додавали холодну хлороводневу кислоту (1 M) для підкислення суміші до pH 2 та випарювали розчинник. Залишок випарювали з сумішшю тетрагідрофуран/толуол (1:1, 3 x), та розтирали залишок з діетиловим ефіром (2 x), отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбонілокси]-3-метилбутириламіно]-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту (0,05 ммоль) у формі жовтої твердої речовини та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів, яку використовували без очищення у наступній реакції. РХМС (m/z) 710,3 [M+H], Tr = 2,80 хвил.

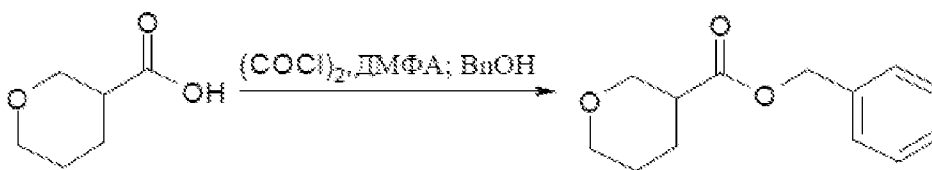
Суміш неочищеної (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (0,05 ммоль) у хлороводневій кислоті (4 М у 1,4-діоксані, 2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Розчинник випарювали, а залишок випарювали разом з діетиловим ефіром (2 x), отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-аміноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлорид (0,05 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів, яку використовували без очищення у наступній реакції. РХМС (m/z) 610,1 [M+H], Tr = 1,60 хвил.

Суспензію неочищеного (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-аміноетил)-хінолін-7-іл]-вініл)-тетрагідропіран-2-карбінілокси)-3-метилбутириламіно]-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлориду (0,05 ммоль) у дихлорметані (45 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин N,N-діізопропілетиламіну (26 мг, 0,2 ммоль) у дихлорметані (5 мл) та перемішували отриманий розчин при 0 °C. Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (38 мг, 0,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та промивали розчин льодяною хлороводневою кислотою (1 М) та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, а залишок сушили. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/ацетон 2:1. Залишок розтирали з сумішшю ізогексани/діетиловий ефір 1:1, отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (6,0 мг, 21%) у формі білої твердої речовини та у вигляді суміші 1:1 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 592,2 [M+H], Tr = 2,51 хвил. та (m/z) 592,2 [M+H], Tr = 2,61 хвил.

ПРИКЛАДИ 50 та 51, Сполуки 50 та 51.

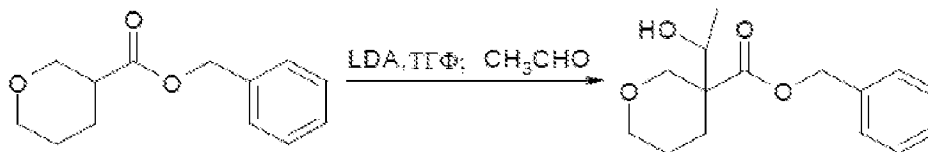


Сполука 50a. тетрагідропіран-3-карбонової кислоти бензиловий ефір.



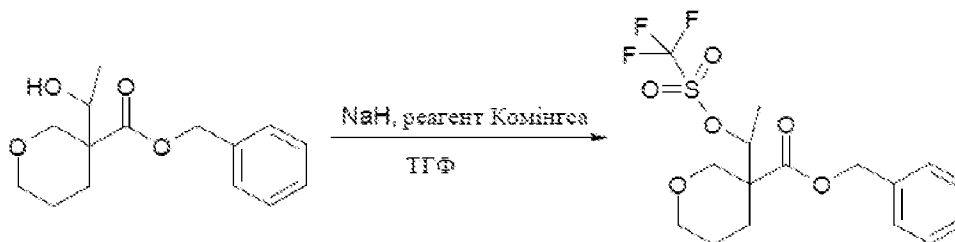
Охолоджений (0 °C) розчин тетрагідропіран-3-карбонової кислоти (2,831 г, 21,752 ммоль) у дихлорметані (60 мл) та N,N-диметилформаміді (5 крапель) обробляли оксалілхлоридом (2,0 мл, 23,927 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год., додавали бензиловий спирт (2,5 мл, 23,927 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. та вистоювання впродовж ночі видаляли леткі речовини під вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджу Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4,587 г, 96%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,58-1,88 (m, 3H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 11,4, 9,6, 3,4 Гц, 1H), 3,63 (dd, J = 11,4, 9,1 Гц, 1H), 3,85 (уявн. dt, J = 11,1, 3,8 Гц, 1H), 4,06 (ddd, J = 11,4, 4,0, 1,6 Гц, 1H), 5,12, 5,17 (ABq, J_{AB} = 12,5 Гц, 2H), 7,31-7,46 (m, 5H).

Сполука 50b. 3-(1-гідроксиетил)-тетрагідропіран-3-карбонової кислоти бензиловий ефір



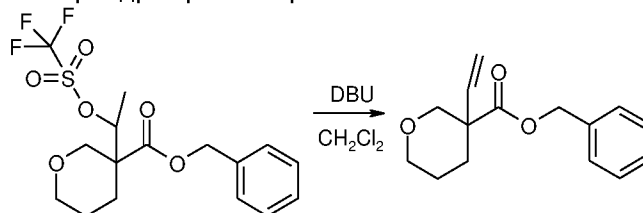
Охолоджений ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) розчин N,N-діізопропіламіну (4,7 мл, 33,316 ммоль, сушили над гідридом кальцію) у безводному тетрагідрофурані (60 мл), обробляли розчином н-бутиллітію у гексанах (12,5 мл, 31,234 ммоль, 2,5 М). Після перемішування при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 25 хвилин суміш обробляли розчином тетрагідропіран-3-карбонової кислоти бензилового ефіру (4,587 г, 20,823 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20 мл). Після перемішування при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 15 хвилин, суміш обробляли ацетальдегідом (3,5 мл, 62,469 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин реакцію гасили при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ хлороводною кислотою (2 М, 50 мл). Водний шар насичували хлоридом натрію, екстрагували дихлорметаном (2 х). Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 3:2, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2,212 г, 40%) у вигляді жовтого масла та у вигляді суміші 1:3 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 287,0 [M+Na], Tr = 2,00 хвил.

Сполука 50с. 3-(1-трифторметилетоки-етил)-тетрагідропіран-3-карбонової кислоти бензиловий ефір



Охолоджену ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) суспензію гідриду натрію (502,1 мг, 12,552 ммоль, 60% у мінеральному маслі) у безводному тетрагідрофурані (20 мл) повільно обробляли розчином 3-(1-гідроксиетил)-тетрагідропіран-3-карбонової кислоти бензилового ефіру (2,212 г, 8,368 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20 мл). Світло-жовту суспензію перемішували при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 15 хвилин, а потім обробляли розчином N-(5-хлор-2-піридил)біс(трифторметансульфоніміду) (6,572 г, 16,736 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 год., додавали ще гідрид натрію (502,1 мг, 12,552 ммоль, 60% у мінеральному маслі). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. додавали ще гідрид натрію (502,1 мг, 12,552 ммоль, 60% у мінеральному маслі). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин реакцію гасили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ хлороводною кислотою (2 М, 50 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 х). Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у суміші, яку використовували без додаткового очищення. РХМС (m/z) 397,0 [M+H], Tr = 2,48 хвил.

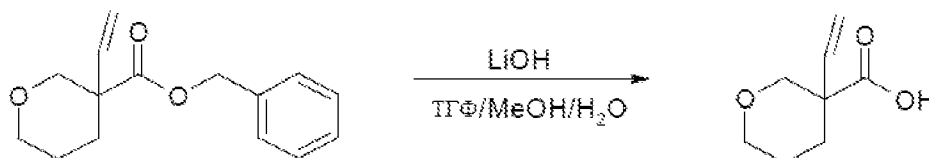
Сполука 50d. 3-вініл-тетрагідропіран-3-карбонової кислоти бензиловий ефір



Розчин 3-(1-трифторметансульфонілокси-етил)-тетрагідропіран-3-карбонової кислоти бензилового ефіру (8,368 ммоль) у дихлорметані (100 мл) обробляли 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-еном (5,0 мл, 33,472 ммоль). Після перемішування при кімнатній

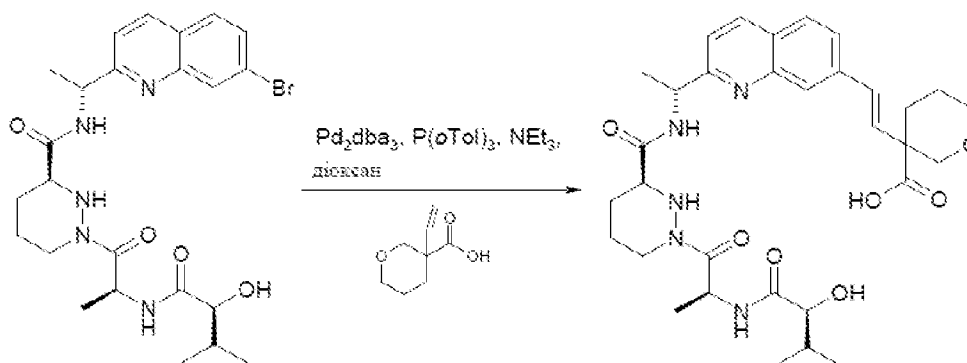
температурі впродовж 2,5 год. леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (809,5 мг, 39% у двох етапах) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,58-1,80 (m, 3H), 2,29-2,40 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,81 (уявн. dt, J = 10,5, 4,2 Гц, 1H), 4,27 (dd, J = 11,4, 1,8 Гц, 1H), 5,13-5,27 (m, 4H), 5,77 (dd, J = 17,4, 10,9 Гц, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H).

Сполука 50e. 3-вініл-тетрагідропіран-3-карбонова кислота



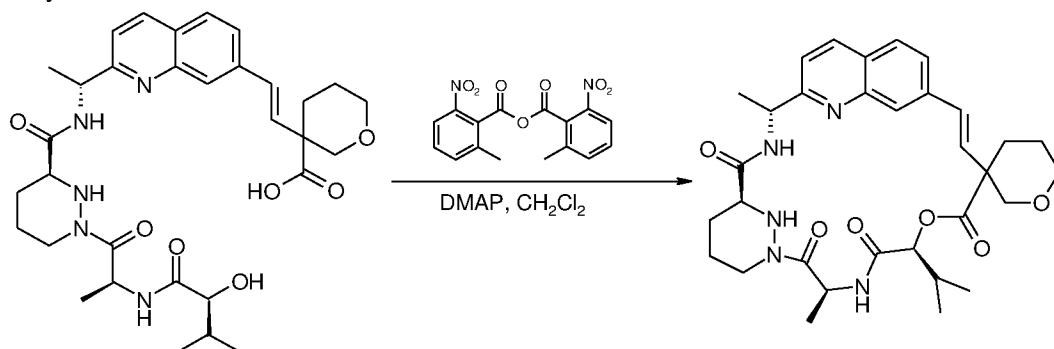
Розчин 3-вініл-тетрагідропіран-3-карбонової кислоти бензильового ефіру (809,5 мг, 3,286 ммоль) у суміші етрагідрофуран/метанол/вода (25 мл, 2:2:1) обробляли моногідратом гідроксиду літію (413,6 мг, 9,859 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. додавали ще гідроксиду літію моногідрат (413,6 мг, 9,859 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок охолоджували до 0 °C та гасили хлороводною кислотою (1 M). Водний шар насичували хлоридом натрію, екстрагували дихлорметаном (3 x). Об'єднані органічні речовини фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 25г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 1:1, у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку, яку розчиняли у діетиловому ефірі. Органічні речовини екстрагували насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар підкисляли хлороводною кислотою (2 M) до pH ~2, насичували хлоридом натрію та екстрагували дихлорметаном (2 x), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (377,1 мг, 73%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,59-1,90 (m, 3H), 2,27-2,38 (m, 1H), 3,39-3,55 (m, 2H), 3,87 (уявн. dt, J = 11,2, 4,0 Гц, 1H), 4,26 (dd, J = 11,4, 2,0 Гц, 1H), 5,22-5,32 (m, 2H), 5,79 (dd, J = 17,8, 10,7 Гц, 1H).

Сполука 50f. 3-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-тетрагідропіран-3-карбонова кислота



Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (600 мг, 1,122 ммоль), 3-вініл-тетрагідропіран-3-карбонової кислоти (175,3 мг, 1,122 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (68,3 мг, 0,224 ммоль) та триетиламіну (0,47 мл, 3,366 ммоль) у 1,4-діоксані (15 мл) дегазували шляхом барботування азоту через суміш впродовж 5 хвилин, потім нагрівали до 50 °C та обробляли тріс(дибензиліденацетон)дипаладієм (0) (102,7 мг, 0,112 ммоль). Після перемішування при 100 °C впродовж 45 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целітову набивку, яку споліскували етилацетатом. Леткі речовини видаляли під вакуумом, у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку у формі помаранчевої піни, яку використовували без подальшого очищення. PXMC (m/z) 610,2 [M+H], Tr = 1,97 хвил.

Сполуки 50 та 51.

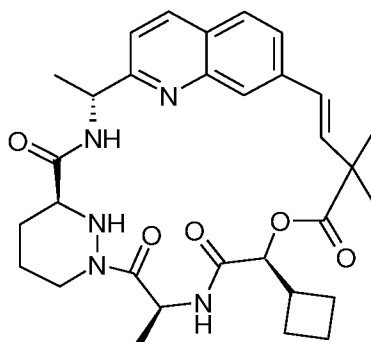


Розчин неочищеної 3-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-тетрагідропіран-3-карбонової кислоти (1,122 ммоль) у сухому дихлорметані (20 мл) додавали впродовж 4 годин за допомогою шприцевого насоса до розчину сполуки ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (772,6 мг, 2,244 ммоль), 4-диметиламінопіридину (548,2 мг, 4,488 ммоль) у сухому дихлорметані (350 мл), що містить 4 Å молекулярні сита. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів, потім фільтрували та частково видаляли леткі речовини під вакуумом. Органічні речовини промивали рН 4 цитратним буфером, насиченим розчином бікарбонату натрію та фільтрували на сепараторі фаз. Леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50g з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/ацетон від 1:0 до 2:3, у результаті чого отримували дві фракції, які далі очищали препаративною ВЕРХ з оберненими фазами, використовуючи для елювання воду/ацетонітрил від 95:5 до 0:1, у результаті чого отримували два роздільних окремих ізомери 1 та 2.

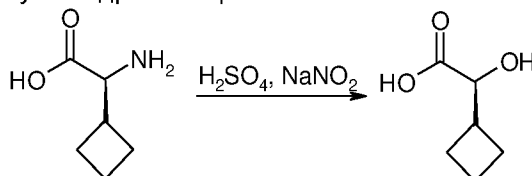
Сполука 50 (Елюований першим) Діастереомер 1 (50,1 мг, 7,5%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,0 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,47-1,72 (m, 9H), 1,73-1,88 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,11-2,32 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,46-3,67 (m, 3H), 3,84-3,94 (m, 1H), 4,39-4,54 (m, 2H), 5,03-5,16 (m, 2H), 5,34 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 6,23 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 592,2 [M+H], T_г = 2,31 хвил.

Сполука 51 (Елюований другим) Діастереомер 2 (28,8 мг, 4,3%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,65 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,68-1,79 (m, 3H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,12-2,29 (m, 2H), 2,55-2,76 (m, 2H), 3,49-3,67 (m, 3H), 3,84-3,93 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 5,08 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,82 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 592,1 [M+H], T_г = 2,27 хвил.

ПРИКЛАД 52, Сполука 52.

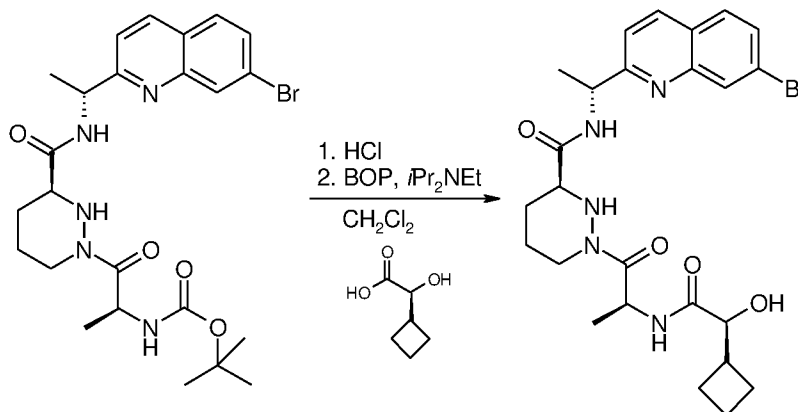


Сполука 52а. (S)-циклобутил-гідрокси-оцтова кислота



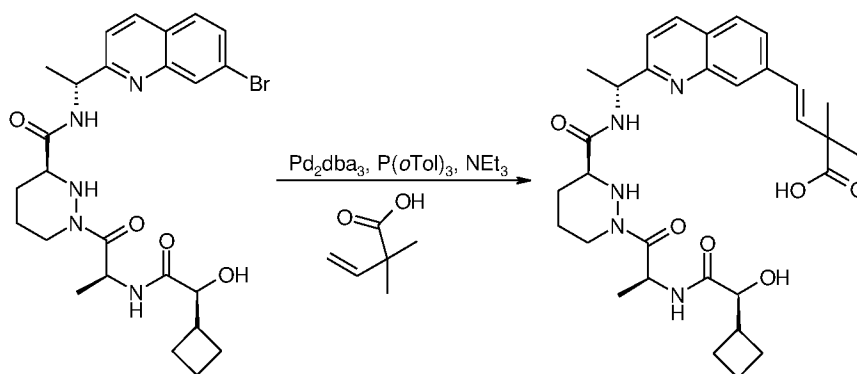
Охолоджений (0 °C) розчин циклобутил-L-гліцину (572,8 мг, 4,435 ммоль) у водному розчині сірчаної кислоти (0,5 М, 18 мл) обробляли розчином нітриту натрію (1,836 г, 26,610 ммоль) у воді (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 19 год. розчин насичували хлоридом натрію та екстрагували тетрагідрофураном (3 х). Органічні речовини фільтрували через гідрофобну фриту та видаляли леткі речовини під вакуумом. Твердий залишок далі екстрагували етилацетатом, фільтрували органічні речовини через гідрофобну фриту та видаляли леткі речовини під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (235,9 мг, 41%) у формі помаранчевої смоли, яку використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,76-2,23 (m, 6H), 2,66-2,82 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,8 Гц, 1H).

Сполука 52b. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-циклобутил-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-амід



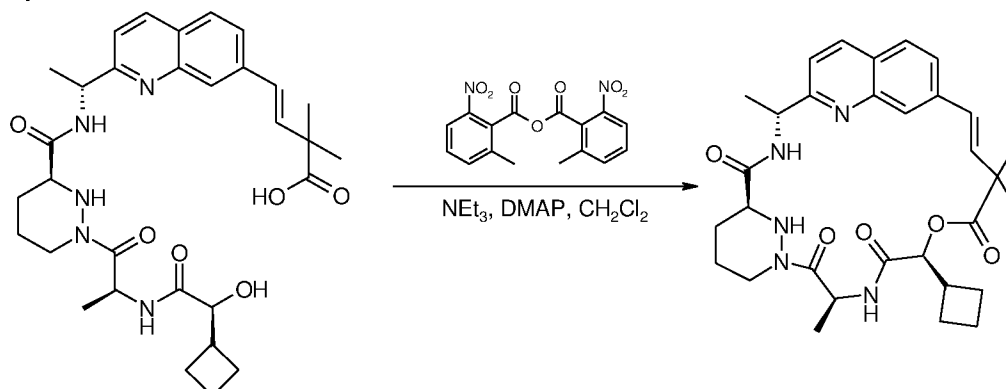
Охолоджений (0 °C) розчин (S)-2-[(S)-3-[(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-тетрагідро-піридазин-1-іл]-1-метил-2-оксо-етил-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру 53a (1,065 г, 1,994 ммоль) у дихлорметані (15 мл) обробляли розчином хлороводню (3 мл, 11,964 ммоль, 4 М у 1,4-діоксані). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. додавали розчин хлороводню (3 мл, 11,964 ммоль, 4 М у 1,4-діоксані). Після перемішування впродовж 2 год. леткі речовини видаляли під вакуумом. Залишкову воду видаляли азеотропуванням з толуолом, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-аміно-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-амід гідрохлорид у формі білої твердої речовини, яку об'єднували з (S)-циклобутил-гідрокси-оцтовою кислотою (235,9 мг, 1,812 ммоль) та сухим дихлорметаном (20 мл). Цю суспензію охолоджували до 0 °C та обробляли послідовно N,N-діізопропілетиламіном (0,95 мл, 5,436 ммоль) та (бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфатом (961,7 мг, 2,174 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування впродовж 17 год. реакцію гасили при 0 °C хлороводновою кислотою (2 М). Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Основний водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджу Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/ацетон від 1:0 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (427,5 мг, 39%) у формі помаранчевої піни. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,40 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,63-2,10 (m, 10H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,58-2,78 (m, 2H), 3,41-3,54 (m, 1H), 4,01 (уявн. t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 5,28 (уявн. пентет, J = 6,9 Гц, 1H), 5,41 (уявн. пентет, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H). РХМС (m/z) 547,0, 549,0 [M+H], Tr = 2,39 хвил.

Сполука 52c. (E)-4-{2-[(R)-1-[(S)-1-[(S)-2-((S)-2-циклобутил-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл]-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-2,2-диметил-бут-3-енова кислота



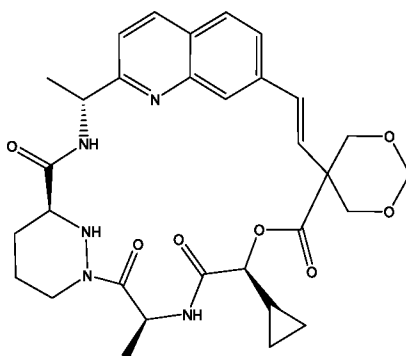
Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-циклобутил-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (427,5 мг, 0,782 ммоль), 2,2-диметил-бут-3-енової кислоти (89,3 мг, 0,782 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (47,6 мг, 0,156 ммоль) та триетиламіну (0,33 мл, 2,346 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) дегазували шляхом барботування азоту через суміш впродовж 5 хвилин, потім нагрівали до 50 °С та обробляли тріс(добензиліденацетон)дипаладієм (0) (71,6 мг, 0,078 ммоль). Після перемішування при 100 °С впродовж 1,5 год. додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (71,6 мг, 0,078 ммоль) та три(о-толіл)фосфін (47,6 мг, 0,156 ммоль). Після перемішування впродовж 40 хвилин при 100 °С реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целітову набивку, яку споліскували етилацетатом. Леткі речовини видаляли під вакуумом, у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку у формі помаранчевої піни, яку використовували без подальшого очищення. РХМС (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,01 хвил.

Сполука 52.

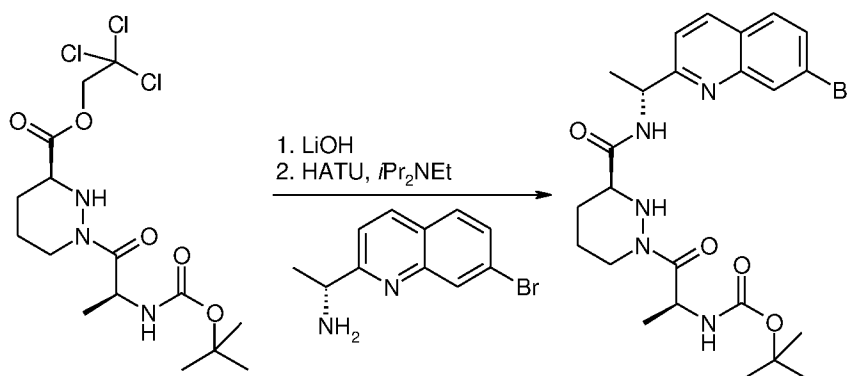


Розчин неочищеної (E)-4-[2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-циклобутил-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл]-2,2-диметил-бут-3-енової кислоти (0,782 ммоль) у сухому дихлорметані (20 мл) додавали впродовж 4 годин за допомогою шприцевого насоса до розчину ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (538,4 мг, 1,564 ммоль), 4-диметиламінопіридину (382,1 мг, 3,128 ммоль) у сухому дихлорметані (280 мл), що містить 4 Å молекулярні сита. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, потім фільтрували та частково видаляли леткі речовини під вакуумом. Органічні речовини промивали цитратним буфером з рН 4, насиченим розчином бікарбонату натрію та фільтрували на сепараторі фаз. Леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/ацетон від 1:0 до 1:1, а потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елювання безперервний градієнт вода/ацетонітрил від 95:5 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (48,6 мг, 11%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,43 (s, 3H), 1,47-1,75 (m, 12H), 1,89-2,12 (m, 6H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,69 (уявн. dt, J = 12,9, 3,1 Гц, 1H), 2,84 (уявн. секстет, J = 8,0 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 5,10 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 562,1 [M+H], Tr = 2,68 хвил.

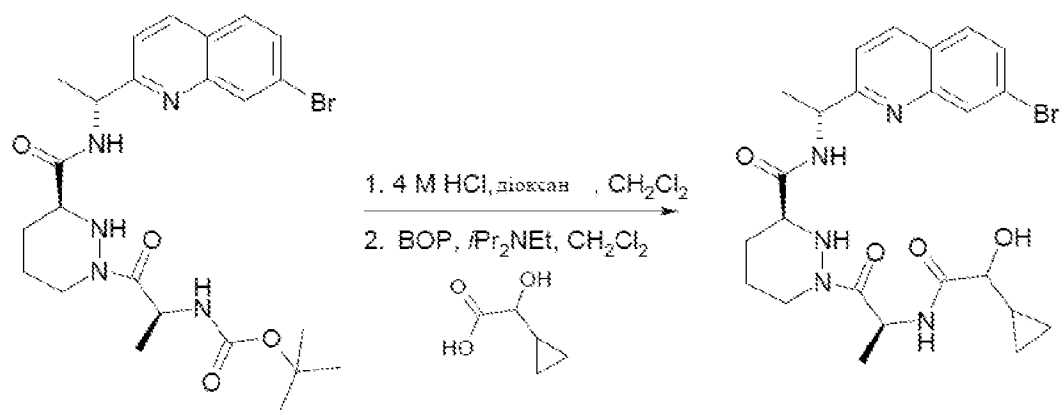
ПРИКЛАД 53, Сполука 53.



Сполука 53а. ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-тетрагідро-піридазин-1-іл)-1-метил-2-оксо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

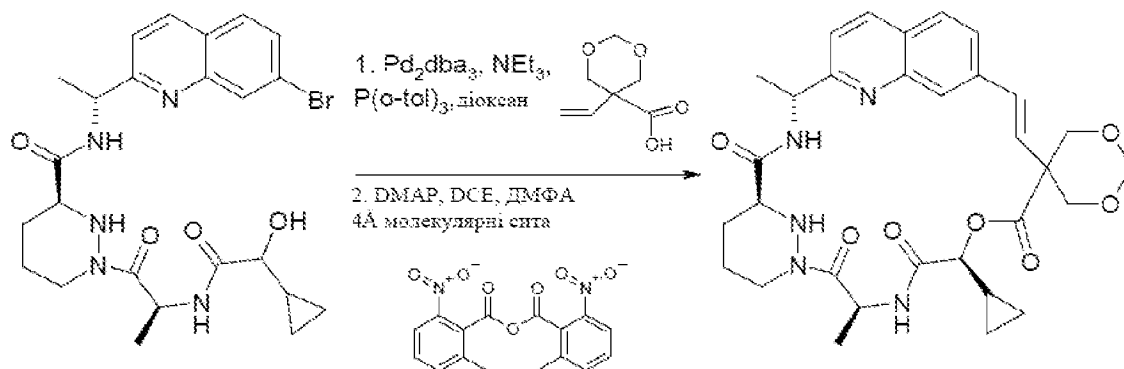


- 5 Охолоджений (0 °C) розчин (S)-1-((S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (3,007 г, 6,948 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (60 мл, 5:1) обробляли моногідратом гідроксиду літію (874,4 мг, 20,844 ммоль). Після перемішування при 0 °C впродовж 40 хвилин реакцію гасили
- 10 хлороводною кислотою (1 М, 50 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2 х). Органічні речовини об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишковий трихлоретанол видаляли азеотропуванням з толуолом (3 х), у результаті чого отримували (S)-1-((S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонову кислоту у формі білої твердої речовини, яку потім об'єднували з
- 15 (R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етиламіну гідрохлоридом (1,998 г, 6,948 ммоль) та суспендували у безводному ацетонітрилі (60 мл) та тетрагідрофурани (10 мл). Суспензію охолоджували до 0 °C та обробляли послідовно N,N-діізопропілетиламіном (6 мл, 34,740 ммоль) та гексафторфосфатом 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]піридинію 3-оксиду (3,699 г, 9,727 ммоль). Після повільного нагрівання до кімнатної температури та перемішування впродовж 16 год. реакцію гасили при 0 °C хлороводною кислотою (1 М, 70 мл). Водний шар
- 20 екстрагували етилацетатом (2 х). Органічні речовини об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджу Isolute 100г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 1:4, у результаті чого отримували зазначену у заголовку
- 25 сполуку (3,702 г, 99%) у формі білої піни. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,38 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,60-1,78 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 4,55 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 5,18-5,34 (m, 2H), 5,36-5,45 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H). PXMC (m/z) 536,1, 537,1 [M+H], Tr = 2,58 хвил.
- 30 Сполука 53b. (S)-1-[(S)-2-(2-циклопропіл-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-амід



((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-тетрагідро-піридазин-1-іл)-1-метил-2-оксо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (1,07 г, 2,00 ммоль) суспендували у дихлорметані (20 мл) та охолоджували суміш до 0 °С при перемішуванні. додавали 4 М хлороводень у 1,4-діоксані (11 мл) та перемішували реакційну суміш впродовж 90 хвилин, а потім випарювали. Залишкову воду видаляли азеотропуванням з толуолом, а залишок суспендували у дихлорметані (20 мл) та додавали циклопропіл-гідрокси-оцтову кислоту (255 мг, 2,20 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С при перемішуванні та додавали N,N-діізопропілетиламін (775 мг, 1,05 мл, 6,00 ммоль), а потім (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (1,06 г, 2,40 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували впродовж 18 год. Додавали 1М хлороводневу кислоту, промивали органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію, пропускали через гідрофобну фриту та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт етилацетат/метанол від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (328 мг) у формі білої піни. Вихідні водні екстракти повторно екстрагували сумішшю дихлорметан/метанол (9:1, 2 х), сушили органічні екстракти над безводним сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт етилацетат/метанол від 1:0 до 17:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (378 мг) у формі білої піни. Дві піни об'єднували (706 мг, 66 %). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,46-0,73 (m, 4H), 1,04-1,18 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 6H), 1,53-1,78 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,64-2,82 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,60-3,84 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 5,23-5,33 (m, 1H), 5,48-5,55 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,62-7,73 (m, 2H), 8,13-8,19 (m, 2H), 8,47-8,51 (m, 1H). PXMC (m/z) [M+H] 532,0, 534,0 Tr = 2,07 хвил. PXMC (m/z) 532,0, 533,9 [M+H], Tr = 2,12 хвил.

Сполука 53.

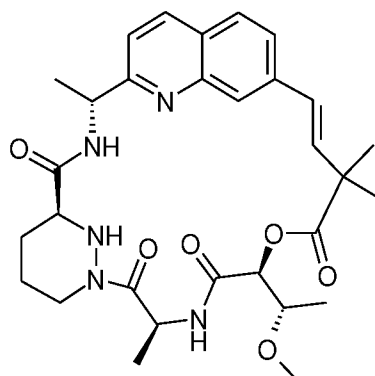


Розчин (S)-1-[(S)-2-(2-циклопропіл-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-амід (592 мг, 1,11 ммоль), 5-вініл[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти (176 мг, 1,11 ммоль), триетиламіну (343 мг, 472 мкл, 3,39 ммоль) та три(о-толіл)фосфіну (67 мг, 0,22 ммоль) у 1,4-діоксані (15 мл) дегазували азотом впродовж 5 хвилин, а потім нагрівали до 50 °С у атмосфері азоту при перемішуванні. Додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (101 мг, 0,11 ммоль) та нагрівали суміш із зворотним

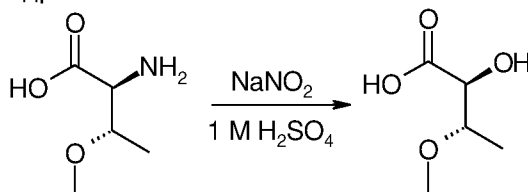
холодильником впродовж 20 хвилин, а потім давали охолонути до кімнатної температури. Суспензію фільтрували через целіт, та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищену 5-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-(2-циклопропіл-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-[1,3]діоксан-5-карбонову кислоту.

5 До перемішуваної суміші порошку 4Å молекулярних сит, ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (764 мг, 2,22 ммоль) та 4-(диметиламіно)-піридину (542 мг, 4,44 ммоль) у дихлорметані (375 мл) впродовж 5 год. за допомогою шприцевого насоса додавали розчин неочищеної 5-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-(2-циклопропіл-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти у дихлорметані (20
10 мл). Колбу, у якій спочатку містилась неочищена кислота, промивали додатково кількістю дихлорметану (5 мл) та додавали це до реакційної суміші впродовж приблизно 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували впродовж 16 год., потім фільтрували через целіт та випарювали до ~100 мл, промивали послідовно льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, потім фільтрували
15 через гідрофобну фриту. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт ізогексани/ацетон від 1:0 до 1:1, а потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода 1:9 3:2 з 0,1% мурашиної кислоти як модифікатором, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (39 мг, 6%) у
20 формі жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,52-0,76 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,49-1,76 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,64 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,85, 3,96 (ABq, J_{AB} = 11,4 Гц, 2H), 4,41-4,51 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 1H), 4,82 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,04-5,13 (m, 2H), 5,83-5,91 (m, 1H), 6,17 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). PXMC (m/z) 592,2 [M+H], Tr =
25 2,04 хвил.

ПРИКЛАД 54, Сполука 54.

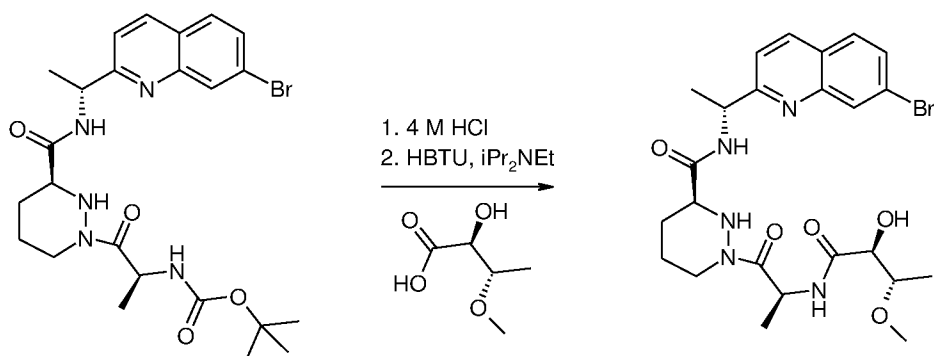


Сполука 54a. (2S,3S)-2-гідрокси-3-метокси-масляна кислота



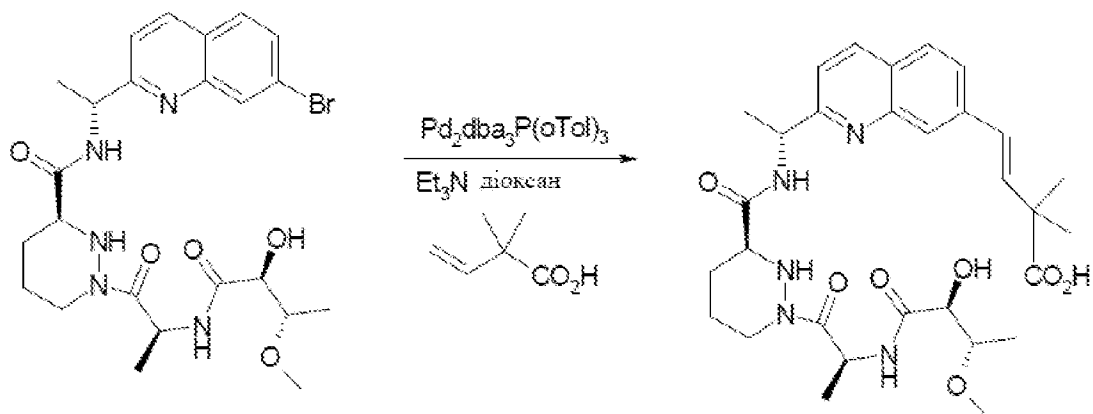
30 Готували розчин метил L-алло-треоніну (900 мг, 6,75 ммоль) у 1М сірчаній кислоті (10 мл) та охолоджували до 0°C, після чого по краплям впродовж 10 хвилин додавали розчин нітриту натрію (693 мг, 10 ммоль) у воді (2,25 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 15 годин. Додавали твердий хлорид амонію до насичення розчину, який далі екстрагували діетиловим ефіром (3 x 25 мл). Екстракти об'єднували та сушили над безводним сульфатом,
35 фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (193 мг, 21%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,29 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 1H), 4,35 (d, J = 4,7 Гц, 1H).

Сполука 54b. (S)-1-[(S)-2-((2S,3S)-2-гідрокси-3-метокси-бутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-амід



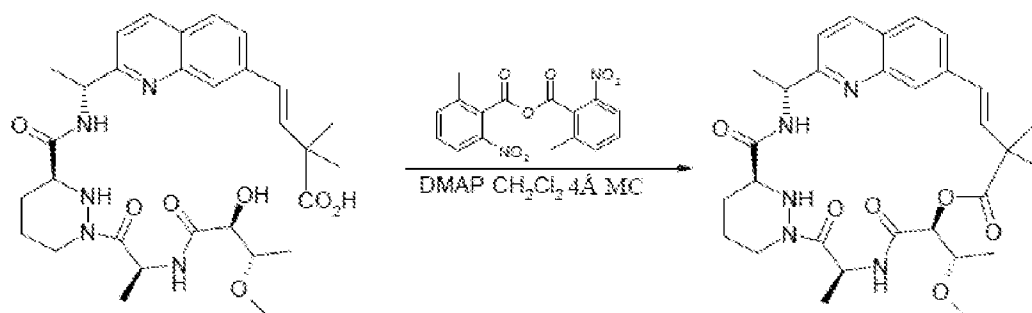
Розчин ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-тетрагідро-піридазин-1-іл)-1-метил-2-оксо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (838 мг, 1,44 ммоль) у дихлорметані (20 мл) обробляли хлороводнем у 1,4-діоксані (4 М, 1,44 мл, 5,76 ммоль) та перемішували впродовж 2 год. при кімнатній температурі. Цей розчин випарювали досуха. Залишок розчиняли у дихлорметані (20 мл) та додавали (2S,3S)-2-гідрокси-3-метокси-масляну кислоту (193 мг, 1,44 ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (1,0 мл, 5,76 ммоль) та О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилурунцію гексафторфосфат (819 мг, 2,16 ммоль). Цей розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 год., а потім випарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт ацетон/етилацетат від 1:9 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (243 мг, 31%) у формі білої смоли. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,14 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,33-1,50 (m, 6H), 1,58 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 1H), 3,26-3,63 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,90 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 5,20-5,31 (m, 1H), 5,36-5,49 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H). PXMC (m/z) 550,0, 552,0 [M+H], Tr = 2,05 хвил.

Сполука 54с. (E)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((2S,3S)-2-гідрокси-3-метокси-бутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл)-аміно]-етил}-хінолін-7-іл}-2,2-диметил-бут-3-єнова кислота



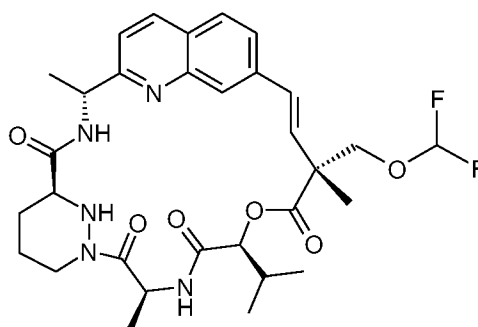
Готували розчин (S)-1-[(S)-2-((2S,3S)-2-гідрокси-3-метокси-бутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (243 мг, 0,44 ммоль) та 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (50 мг, 0,44 ммоль) у 1,4-діоксані та додавали триетиламін (183 мкл, 1,32 ммоль). Реакційну суміш продували азотом впродовж 5 хвилин, потім додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (40 мг, 0,044 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C у атмосфері азоту впродовж 1,5 год. Реакційну суміш фільтрували через Hyflo Supercel, промиваючи через фільтр етилацетатом. Фільтрат випарювали під вакуумом, у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли. PXMC (m/z) 584,2 [M+H], Tr = 1,77 хвил.

Сполука 54.

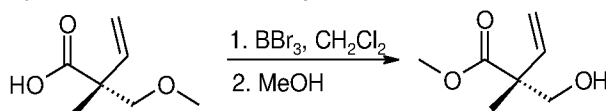


Готували розчин ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (389 мг, 1,13 ммоль) у безводному дихлорметані (160 мл) та додавали 4 Å молекулярні сита та 4-
 5 (диметиламіно)піридин (275 мг, 2,25 ммоль). Впродовж 5,5 год. за допомогою шприцевого насоса додавали розчин неочищеної (Е)-4-{2-[(R)-1-[(S)-1-[(S)-2-((2S,3S)-2-гідрокси-3-метокси-бутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл]-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-2,2-диметил-
 10 бут-3-енової кислоти (приблизно 0,44 ммоль) у дихлорметані (11 мл). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували впродовж ще 30 хвилин при кімнатній температурі. Цей розчин фільтрували та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (70 мл). Органічні речовини фільтрували через картридж для розділення фаз та випарювали з
 одержанням жовтої смоли (0,97 г), яку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт етилацетат/ацетон від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували безбарвну смолу (133 мг), яку очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ,
 15 використовуючи для елюювання суміш ацетонітрил/вода 9:11, у результаті чого отримували зазначений у заголовку продукт (15,5 мг, 6%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,23 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,61 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,34-1,84 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,63-2,77 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,54-3,67 (m, 1H), 2,73-3,83 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,07-5,16 (m, 1H), 5,56 (d, J = 5,6 Гц, 1H),
 20 5,86 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,45, 6,60 (ABq, J_{AB} = 16,1 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 566,1 [M+H], Tr = 2,32 хвил.

ПРИКЛАД 55, Сполука 55.

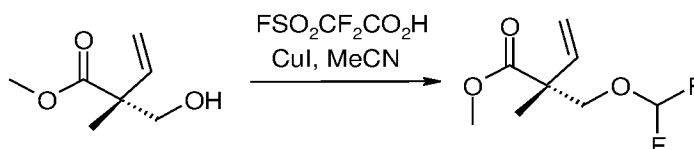


Сполука 55а. (R)-2-гідроксиметил-2-метил-бут-3-енової кислоти метиловий ефір



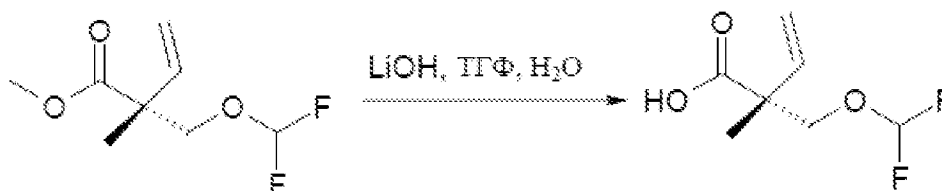
Розчин (R)-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-енової кислоти (600 мг, 4,2 ммоль) у дихлорметані (40 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали трибромід бору (1 М у дихлорметані, 16,8 мл, 16,8 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 90
 30 хвилин. Обережно додавали метанол (20 мл) та нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури впродовж 30 хвилин, а потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Розчинник випарювали, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 3:1 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (540 мг, 90%) у формі прозорого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃)
 35 δ 1,35 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 1H), 5,21 (dd, J = 17,4, 0,5 Гц, 1H), 5,24 (dd, J = 10,7, 0,5 Гц, 1H), 5,98 (dd, J = 17,4, 10,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 145,1 [M+H], Tr = 1,16 хвил.

Сполука 55b. (R)-2-Дифторметоксиметил-2-метил-бут-3-енової кислоти метиловий ефір



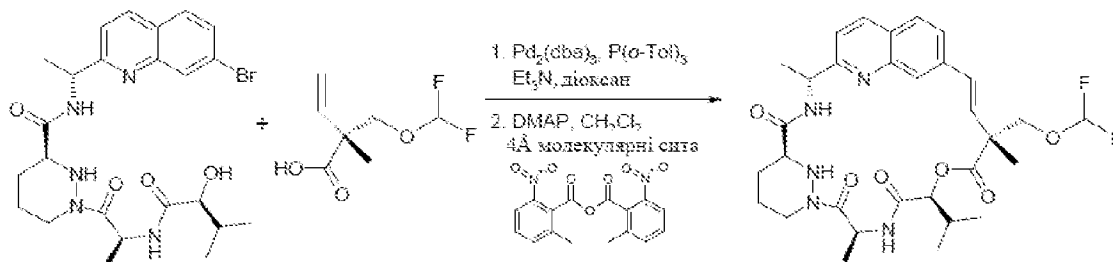
Розчин (R)-2-гідроксиметил-2-метил-бут-3-енової кислоти метилового ефіру (288 мг, 2,0 ммоль) у ацетонітрилі (8 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали йодид міді (I) (80 мг, 0,4 ммоль), а потім дифтор-фторсульфоніл-оцтову кислоту (356 мг, 0,2 мл, 2,0 ммоль) та нагрівали реакційну суміш із зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 10:1 до 5:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (195 мг, 50%) у формі прозорого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,40 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,24 (dd, J = 10,9 Гц, 1H), 5,95 (dd, J = 17,4, 10,9 Гц, 1H), 6,22 (t, J = 74,3 Гц, 1H).

Сполука 55с. (R)-2-Диформетоксиметил-2-метил-бут-3-енова кислота



Розчин (R)-2-диформетоксиметил-2-метил-бут-3-енової кислоти метилового ефіру (159 мг, 0,8 ммоль) у тетрагідрофурані (6 мл) перемішували при 5 °С у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (100 мг, 2,4 ммоль) у воді (1,5 мл) та перемішували реакційну суміш при 5 °С впродовж 1 год., а потім при кімнатній температурі впродовж 20 год. Додавали воду, підкисляли суміш до pH 2 хлороводневою кислотою (2 М) та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (133 мг, 92%) у формі прозорого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -DMCO) δ 1,24 (s, 3H), 3,80 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 5,19 (dd, J = 10,6 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,91 (dd, J = 17,6, 10,6 Гц, 1H), 6,68 (t, J = 75,6 Гц, 1H), 12,5-13,0 (br s, 1H). РХМС (m/z) 179,1 [M-H], Tr = 1,79 хвил.

Сполука 55.

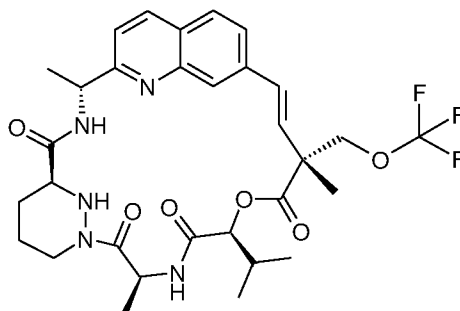


Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (160 мг, 0,3 ммоль), (R)-2-диформетоксиметил-2-метил-бут-3-енової кислоти (54 мг, 0,3 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (18 мг, 0,06 ммоль) та триетиламіну (91 мг, 0,125 мл, 0,9 ммоль) у 1,4-діоксані (6 мл) перемішували при 50 °С у атмосфері азоту. Додавали тріс(дифензильдіенацетон)дипаладій (0) (27 мг, 0,03 ммоль) та нагрівали реакційну суміш із зворотним холодильником впродовж 40 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували суміш через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищену (E)-(R)-2-диформетоксиметил-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил}-хінолін-7-іл}-2-метил-бут-3-енову кислоту (0,3 ммоль),

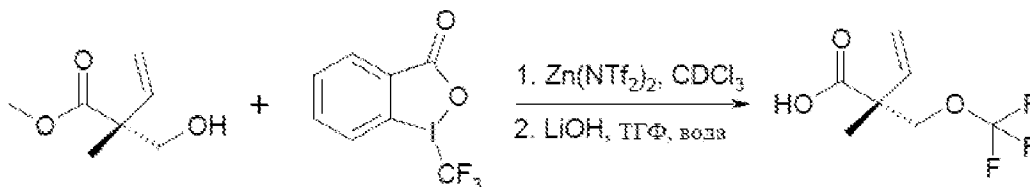
яку використовували на наступному етапі. РХМС (m/z) 634,2 [M+H], Tr = 2,04 хвил.

Суміш порошку 4 Å молекулярних сит (200 мг), 4-диметиламінопіридину (146 мг, 1,2 ммоль) та ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (206 мг, 0,6 ммоль) у дихлорметані (200 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Через шприцевий насос впродовж 4 год. додавали розчин неочищеної (E)-(R)-2-дифторметоксиметил-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл]-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-2-метил-бут-3-енової кислоти (0,3 ммоль) у дихлорметані (4 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та випарювали фільтрат до об'єму приблизно 50 мл. Цей розчин промивали льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:2 до 0:1, а потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елюювання градієнт ацетонітрил/вода від 1:4 до 1:0, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (21 мг, 11%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,94 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 5,04 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,08 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,24 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,45 (t, J = 75,4 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 616,2 [M+H], Tr = 2,58 хвил.

ПРИКЛАД 56, Сполука 56.



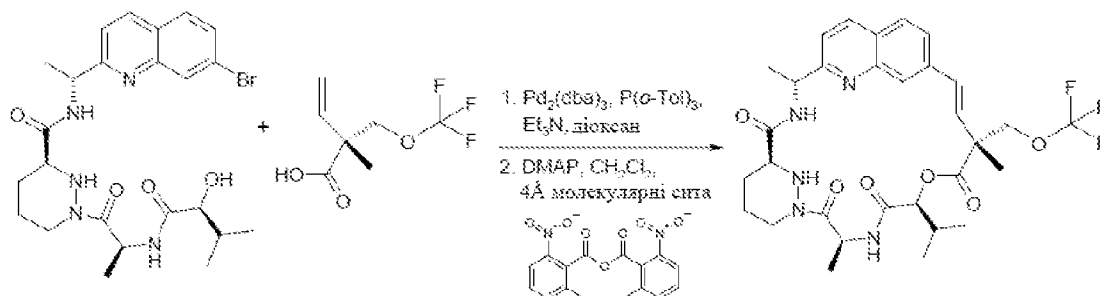
Сполука 56а. (R)-2-Метил-2-трифторметоксиметил-бут-3-енова кислота



Біс(трифторметилсульфоніл)імід цинку (750 мг, 1,2 ммоль) та (1-(трифторметил)-1,2-бензидоксол-3(1H)-он (758 мг, 2,4 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-2-гідроксиметил-2-метил-бут-3-енової кислоти метилового ефіру (288 мг, 2,0 ммоль) у сухому дейтерохлороформі (4 мл) у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту у закупореній колбі впродовж 5 днів. Отриману суспензію розводили дихлорметаном, відділяли надосадову рідину та випарювали. До залишку додавали дихлорметан (5 мл) та очищали надосадовий розчин хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 10:1 до 5:1, у результаті чого отримували неочищений (R)-2-метил-2-трифторметоксиметил-бут-3-енової кислоти метиловий ефір (98 мг) у формі прозорого масла, яке використовували на наступному етапі.

Розчин неочищеного (R)-2-метил-2-трифторметоксиметил-бут-3-енової кислоти метилового ефіру (98 мг) у тетрагідрофурані (4 мл) перемішували при 5 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (63 мг, 1,5 ммоль) у воді (1 мл) та перемішували реакційну суміш при 5 °C впродовж 1 год., а потім при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Додавали воду, підкисляли суміш до pH 2 хлороводневою кислотою (2 M) та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті

чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку (95 мг) у формі прозорого масла, яке використовували на наступному етапі. РХМС (m/z) 197,1 [M-H], Tr = 2,16 хвил.
Сполука 56.

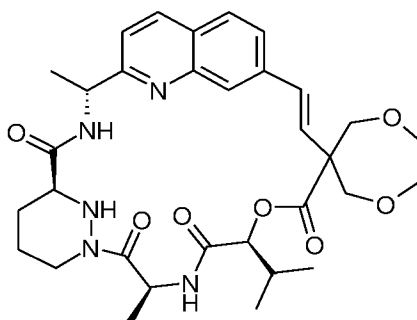


5

Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (212 мг, 0,4 ммоль), неочищеної (R)-2-метил-2-трифторметоксиметил-бут-3-єнової кислоти (95 мг), три(о-толіл)фосфіну (24 мг, 0,08 ммоль) та триетиламіну (121 мг, 0,17 мл, 1,2 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) перемішували при 50 °C у атмосфері азоту. Додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (36 мг, 0,04 ммоль) та нагрівали реакційну суміш із зворотним холодильником впродовж 40 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували суміш через гідрофобну фритту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищену (E)-(R)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл)-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-2-метил-2-трифторметоксиметил-бут-3-єнову кислоту, яку використовували на наступному етапі. РХМС (m/z) 652,1 [M+H], Tr = 2,17 хвил.

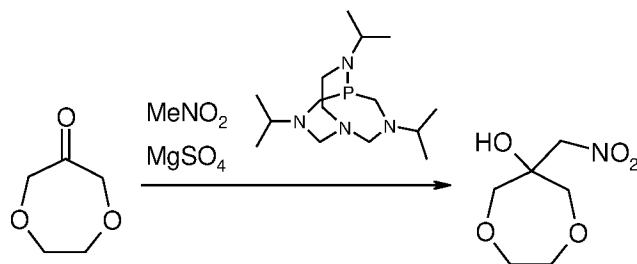
Суміш порошку 4 Å молекулярних сит (200 мг), 4-диметиламінопіридину (195 мг, 1,6 ммоль) та ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (275 мг, 0,8 ммоль) у дихлорметані (200 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Через шприцевий насос впродовж 4 год. додавали розчин неочищеної (E)-(R)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл)-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-2-метил-2-трифторметоксиметил-бут-3-єнової кислоти у дихлорметані (5 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та випарювали фільтрат до об'єму приблизно 50 мл. Цей розчин промивали льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фритту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:2 до 0:1, потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елюювання градієнт ацетонітрил/вода від 1:4 до 1:0, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4,3 мг, 0,3% у 4 етапах) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,07 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H), 2,14-2,27 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 4,10 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,45 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,03 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,09 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,23 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 634,1 [M+H], Tr = 2,85 хвил.

ПРИКЛАД 57. Сполука 57.



Сполука 57а. 6-нітрометил-[1,4]діоксепан-6-ол

40



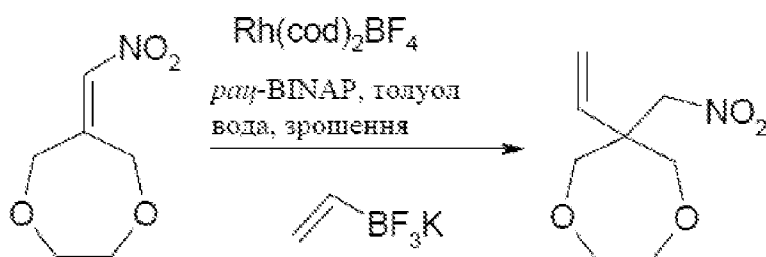
До сульфату магнію (2,05 г, 17,0 ммоль) у атмосфері азоту додавали нітрометан (4 мл) та енергійно перемішували суміш. Додавали розчин [1,4]діоксепан-6-ону (899 мг, 7,74 ммоль, отриманого, як описано у PCT Int. Appl. 2010139717), у нітрометані (2 мл) та перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин. Додавали розчин 2,8,9-триізопропіл-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфабіцикло[3,3,3]ундекану (231 мг, 250 мкл, 0,77 ммоль) у нітрометані (2 мл) та нагрівали суміш при 40 °C впродовж 19 год. Охолоджену реакційну суміш завантажували прямо на силікагель та очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 1:1 до 1:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (798 мг, 58%) у вигляді жовтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,27 (s, 1H), 3,77-3,93 (m, 4H), 3,85 (s, 4H), 4,58 (s, 2H).

Сполука 57b. 6-нітрометилен-[1,4]діоксепан



Перемішувану суміш 6-нітрометил-[1,4]діоксепан-6-олу (0,74 г, 4,18 ммоль) та триетиламіну (1,86 г, 2,56 мл, 18,4 ммоль) у дихлорметані (20 мл), у атмосфері азоту, охолоджували до -78 °C та додавали по краплям метансульфонілхлорид (1,43 г, 970 мкл, 12,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин, а потім гасили насиченим розчином хлориду амонію. Суміш виймали з охолоджуючої ванни та давали їй нагрітися до температури навколишнього середовища. Органічний шар відділяли, а водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 3:1 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (512 мг, 77%) у вигляді жовтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,81-3,90 (m, 4H), 4,36 (d, J = 0,5 Гц, 2H), 5,04 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 7,02 (t, J = 2,5 Гц, 1H). PXMC (m/z) 182,1,0 [M+Na], T_g = 1,04 хвил.

Сполука 57c. 6-нітрометил-6-вініл-[1,4]діоксепан

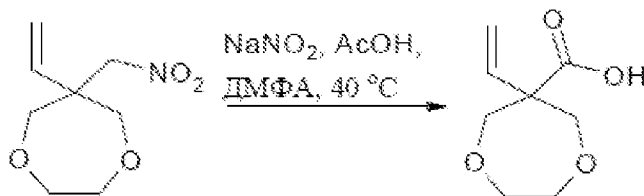


З суміші толуолу (13 мл) та води (3,25 мл) витискали кисень шляхом барботування азоту через суміш впродовж 20 хвилин. Потім її додавали до 6-нітрометилен-[1,4]діоксепану (512 мг, 3,22 ммоль). Додавали 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафталін (218 мг, 0,35 ммоль) та вінілтрифторборат калію (1,73г, 12,9 ммоль) та витискували з суміші кисень шляхом барботування її азотом впродовж 5 хвилин. Додавали біс(1,5-циклооктадиен)родію (I) тетрафторборат (131 мг, 0,32 ммоль), перемішували реакційну суміш та нагрівали із зворотним холодильником у атмосфері азоту впродовж 4,5 год. Суміші давали охолонути та розділяли між діетиловим ефіром та водою. Водний шар відділяли та екстрагували діетиловим ефіром, а об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/діетиловий ефір від 3:1 до 13:7, у результаті чого отримували зазначену у заголовку

сполуку (155 мг, 26%) у вигляді блідо-коричневого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,77-3,93 (m, 8H), 4,64 (s, 2H), 5,22 (d, $J = 17,9$ Гц, 1H), 5,30 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 5,79 (dd, $J = 17,8, 11,2$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 210,1 [$\text{M}+\text{Na}$], $\text{Tr} = 1,51$ хвил.

Сполука 57d. 6-вініл-[1,4]діоксепан-6-карбонова кислота

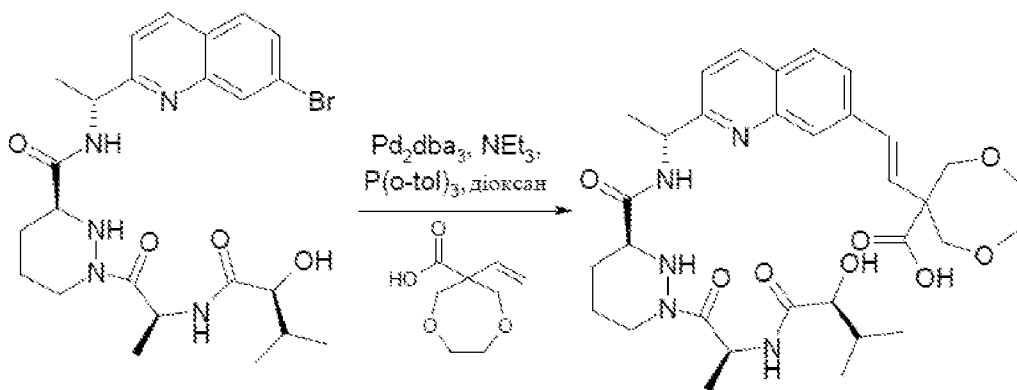
5



До перемішаного розчину 6-нітрометил-6-вініл-[1,4]діоксепану (214 мг, 1,14 ммоль) у N,N -диметилформаміді (5 мл) у атмосфері азоту додавали оцтову кислоту (684 мг, 652 мкл, 11,4 ммоль) та нітрит натрію (237 мг, 3,43 ммоль). Суміш нагрівали при 40°C впродовж 23 год. та давали охолонути. Суміш підкисляли до pH 1 хлороводневою кислотою (2 М) та екстрагували водний шар діетиловим ефіром (3 х). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, випарювали. Залишковий N,N -диметилформамід видаляли азеотропуванням з толуолом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (79 мг, 40 %) у вигляді жовтої смоли. Вихідний водний шар насичували хлоридом натрію та екстрагували діетиловим ефіром (3 х), об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Залишковий N,N -диметилформамід видаляли азеотропуванням з толуолом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (22 мг, 11 %) у вигляді жовтої смоли. Дві ці смоли зрештою об'єднували (101 мг, 51 %), ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,76-3,93 (m, 4H), 3,88 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 4,35 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 5,26 (d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 5,79 (dd, $J = 17,4, 10,9$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 195,2 [$\text{M}+\text{Na}$], $\text{Tr} = 0,96$ хвил.

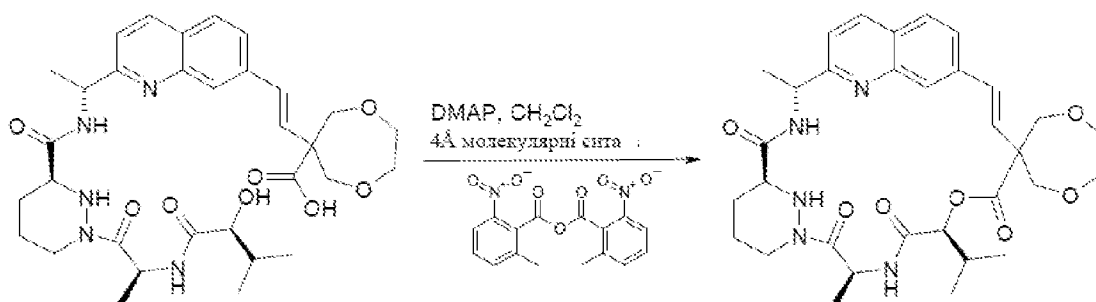
Сполука 57e. 6-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-[1,4]діоксепан-6-карбонова кислота

25



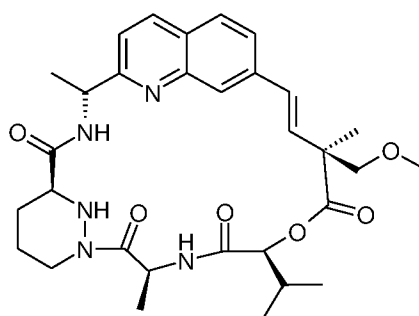
3 суміші (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоної кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (68 мг, 0,128 ммоль), 6-вініл-[1,4]діоксепан-6-карбоної кислоти (22 мг, 0,128 ммоль), триетиламіну (39 мг, 54 мкл, 0,384 ммоль) та три(о-толіл)фосфіну (8 мг, 0,026 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) витискували кисень шляхом барботування азоту через суміш впродовж 5 хвилин, а потім нагрівали до 50°C у атмосфері азоту при перемішуванні. Додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (12 мг, 0,013 ммоль) та нагрівали суміш із зворотним холодильником впродовж 40 хвилин, а потім давали охолонути. Суспензію фільтрували та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку, яку використовували прямо на наступній стадії. РХМС (m/z) 626,2 [$\text{M}+\text{H}$], $\text{Tr} = 1,67$ хвил.

Сполука 57.

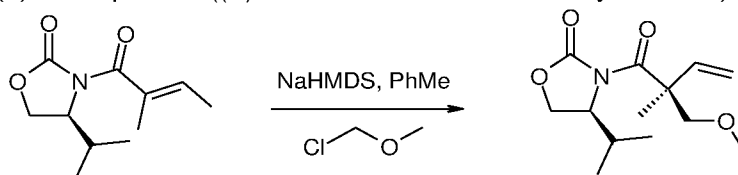


До перемішуваної суміші порошку 4 Å молекулярних сит (~1 г), ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (88 мг, 0,256 ммоль) та 4-(диметиламіно)-піридину (63 мг, 0,512 ммоль) у дихлорметані (38 мл), у атмосфері азоту впродовж 2,5 год. за допомогою шприцевого насосу додавали розчин неочищеної 6-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно)-етил]-хінолін-7-іл)-вініл)-[1,4]діоксепан-6-карбонової кислоти (0,128 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Колбу, у якій спочатку містилась неочищена кислота, промивали дихлорметаном (1 мл) та додавали до реакційної суміші впродовж приблизно 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., потім фільтрували через целіт та промивали послідовно льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 1:9 до 7:3 з 0,1% мурашиної кислоти, у результаті чого отримували, після розтирання з діетиловим ефіром, зазначену у назві Сполуку (6,5 мг, 8% у 2 етапах) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,04 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,08 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,53-1,73 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,66 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,10-2,28 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,76-3,91 (m, 5H), 4,13 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,53 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 5,07 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,76-5,86 (m, 1H), 6,30 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 608,2 [M+H], Tr = 2,12 хвил.

ПРИКЛАД 58, Сполука 58.



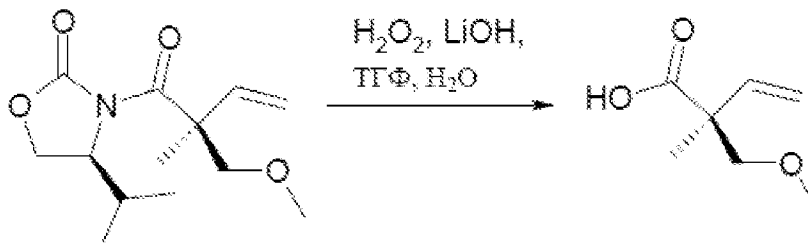
Сполука 58а. (S)-4-ізопропіл-3-((S)-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-еноїл)-оксазолідин-2-он



До розчину (S)-4-ізопропіл-3-((E)-2-метил-бут-3-еноїл)-оксазолідин-2-ону (отриманого у відповідності зі способом, описаним у Прикладі 29с, але з використанням протилежного енантіомеру оксазолідину) (4,44 г, 21 ммоль) у безводному толуолі (40 мл) у атмосфері азоту при -78 °C додавали по краплям розчин біс(триметилсиліл)аміду натрію у толуолі (0,6 М, 54 мл, 32 ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш залишали перемішуватися при -78 °C впродовж ще 30 хвилин. Повільно додавали хлорметилметиловий ефір (3,38 г, 42 ммоль). Продовжували перемішування при -60 °C впродовж 30 хвилин, а потім впродовж 1 год., даючи температурі піднятися до 0 °C. Додавали насичений розчин хлориду амонію (230 мл) та залишали суміш перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x), а об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином,

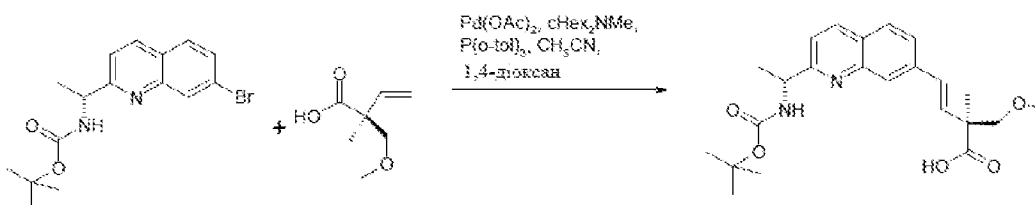
сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат випарювали. Сирий залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Biotage KP-Sil 100 г, використовуючи для елюювання градієнт ізогексани/етилацетат від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (2,55 г, 48%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,80-1,00 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,46 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,16-4,23 (m, 2H), 4,28 (уявн. t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,45-4,60 (m, 1H), 5,01 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 6,19 (dd, J = 17,6, 10,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 255,3 [M+H], Tr = 2,58 хвил.

Сполука 58b. (S)-2-Метоксиметил-2-метил-бут-3-єнова кислота



До перемішаного розчину (S)-4-ізопропіл-3-((R)-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-єноіл)-оксазолідин-2-ону (1,5 г, 5,87 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) та воді (15 мл) при 0 °С, додавали перекис водню (30% розчин, 3 мл, 29,35 ммоль) та моногідрат гідроксиду літію (0,59 г, 11,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 3 год., потім обробляли насиченим метабісульфітом натрію та доводили рН розчину до 1, додаючи по краплям хлороводневу кислоту (10 М). Водний шар екстрагували етилацетатом (2 х), а об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат випарювали. Сирий залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Biotage KP-Sil 50 г, використовуючи для елюювання градієнт ізогексани/етилацетат від 1:0 до 3:1, у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (0,546 г, 65%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,36 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,45 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,20-5,30 (m, 2H), 6,01 (dd, J = 17,6, 10,7 Гц, 1H), 9,80-11,80 (br. s, 1H).

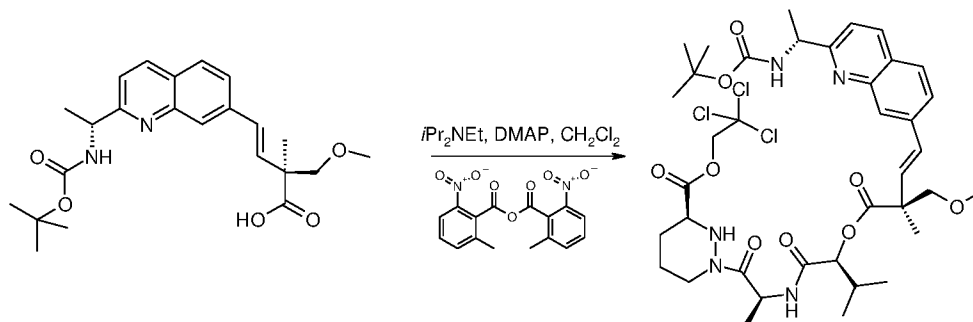
Сполука 58с. (E)-(S)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-єнова кислота



У посудину, що містить [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (706 мг, 2 ммоль), (S)-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-єнову кислоту (290 мг, 2 ммоль), три-(о-толіл)фосфін (610 мг, 2 ммоль) та N,N-дициклогексил-метиламін (0,85 мл, 4 ммоль), додавали ацетонітрил (2 мл) та 1,4-діоксан (6 мл). Посудину продували азотом. У посудину додавали ацетат паладію (II) (450 мг, 2 ммоль). Посудину запечатували та обробляли мікрохвильовим випромінюванням при 130 °С впродовж 1 год. Суміш далі обробляли насиченим розчином гідросульфату калію. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 х), а об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат випарювали. Сирий залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Biotage KP-Sil 100 г, використовуючи для елюювання градієнт етилацетат/метанол від 1:0 до 41:9, у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (0,176 г, 21%) у формі масла бурштинового кольору. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,62 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,90-5,10 (m, 1H), 6,60-6,85 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,06-8,17 (m, 2H). РХМС (m/z) 415,3 [M+H], Tr = 2,11 хвил.

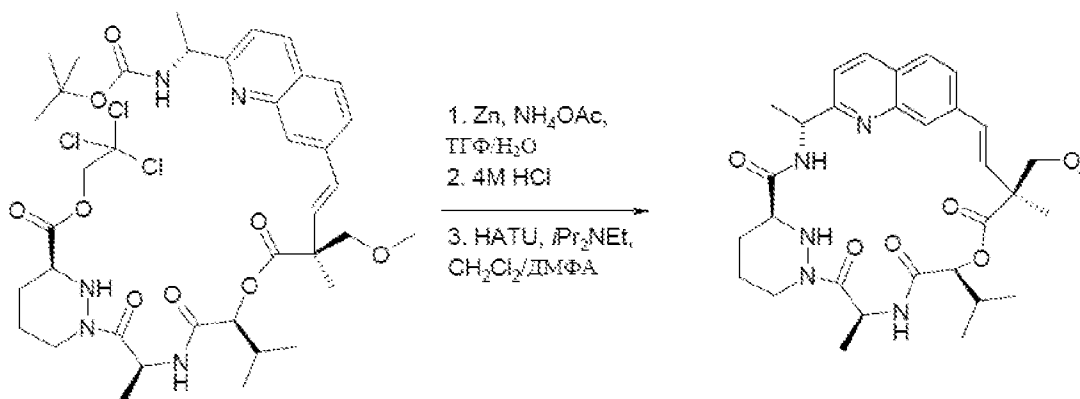
Сполука 58d. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніл-аміноетил)-хінолін-7-іл]-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-єноїлокси)-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-

гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



До розчину (E)-(S)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-енової кислоти (176 мг, 0,34 ммоль) у дихлорметані (2 мл), додавали (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір (205 мг, 0,47 ммоль), 4-диметиламінопіридин (116 мг, 0,95 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (123 мг, 0,95 ммоль) та ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (164 мг, 0,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год., потім обробляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію, екстрагували дихлорметаном (2 х), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат випарювали. Сирий залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджу Biotage KP-Sil 50 г, використовуючи для елюювання градієнт ізогексани/етилацетат від 9:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (0,22 г, 78%) у формі жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,85-1,10 (m, 6H), 1,20-1,70 (m, 23H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,60-3,95 (m, 4H), 4,15-4,32 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 4,90-5,05 (m, 2H), 5,20-5,45 (m, 1H), 6,10-6,28 (m, 1H), 6,60-6,85 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 8,00 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H). РХМС (m/z) 828,5 [M+H], Tr = 3,48 хвил.

Сполука 58.



До розчину (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2-метоксиметил-2-метил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (0,22 г, 0,265 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл), додавали порошок цинку (190 мг, 2,92 ммоль) та розчин ацетату амонію (153 мг, 1,99 ммоль) у воді (1,5 мл). Отриману суміш перемішували впродовж 24 год. Суміш фільтрували через шар целіту та промивали фільтрат насиченим гідросульфатом калію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат випарювали, а потім випарювали разом з толуолом у результаті чого отримували масло бурштинового кольору, яке обробляли хлороводнем у 1,4-діоксані (4 М, 4 мл) Після перемішування впродовж 1 год. випарювали леткі речовини, у результаті чого отримували сире тверду речовину, яку розчиняли у безводному дихлорметані (20 мл) та безводному N,N-диметилформаміді (1 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (66 мг, 0,515 ммоль) та 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (59 мг, 0,155 ммоль). Суміш перемішували впродовж 1,5 год., потім додавали воду та фільтрували органічний шар через фриту сепаратору фаз. Органічний фільтрат випарювали, а потім випарювали разом з

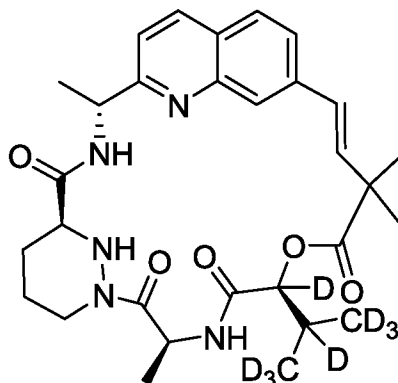
толуолом, у результаті чого отримували масло бурштинового кольору. Сирий залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Biotage KP-Sil 10 г, використовуючи для елюювання градієнт ізогексани/етилацетат від 9:1 до 0:1, потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елюювання градієнт вода/ацетонітрил від 13:7 до:12

5

впродовж 30 хвилин, у результаті чого отримували зазначену у назві сполуку. Сполука 58 (2,83 мг, 4,8%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,02 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 7H), 1,91-2,03 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,43 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,99 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,02-5,20 (m, 2H), 5,30 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,82 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,31 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 580,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 2,45 хвил.

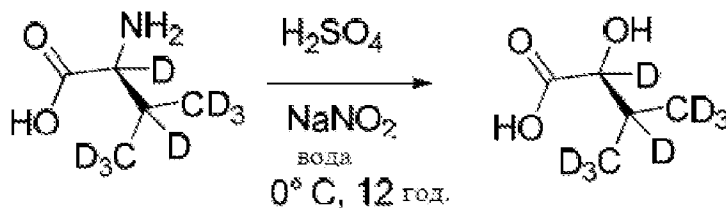
10

ПРИКЛАД 59, Сполука 59.



15

Сполука 59a:

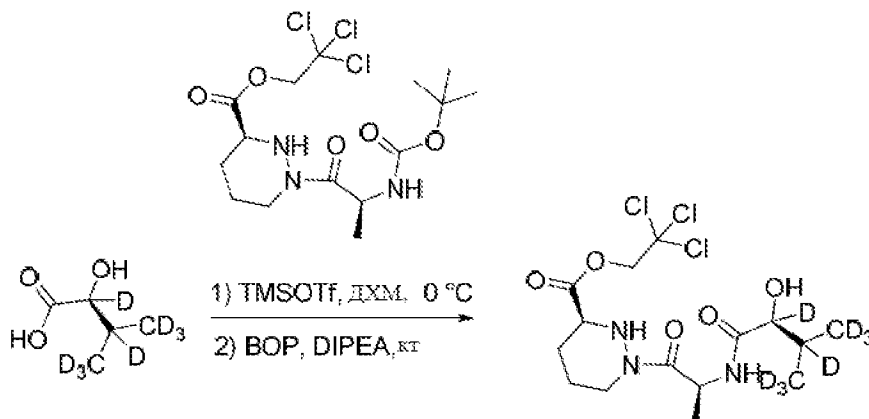


20

До розчину L-валін- d_8 (номер CAS: 35045-72-8; C/D/N Isotopes Inc.) (1 г, 8 ммоль) у 1М сірчаній кислоті (16 мл, 1М водний розчин), охолодженого до 0°C , додавали розчин нітриту натрію (1,1 г, 16 ммоль) у воді (8 мл). Протягом додавання підтримували температуру нижче 5°C та перемішували суміш при такій температурі впродовж ночі. Потім цей розчин насичували сульфатом амонію, екстрагували діетиловим ефіром (3x25 мл), сушили над сульфатом натрію та випарювали при зниженому тиску, що давало зазначену у заголовку сполуку (0,68 г, 67%) у формі безбарвного масла, яке кристалізувалося після вистоявання. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ -немає сигналу. РХМС (m/z) 125,0 $[\text{M}-\text{H}]$, Tr = 0,65 хвил.

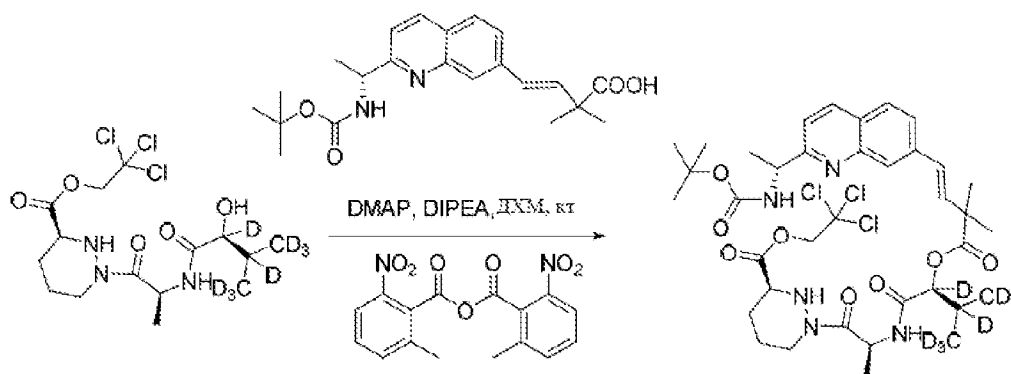
25

Сполука 59b:



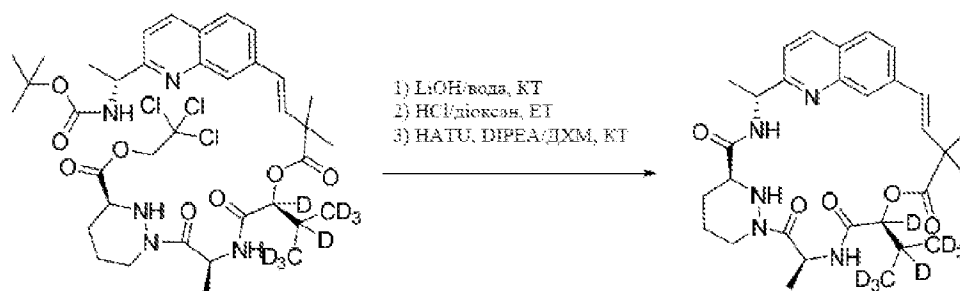
Розчин сполуки 1d (866 мг, 2 ммоль) у дихлорметані (30 мл) охолоджували у ванні, яка містить воду та лід, додавали триметилсиліл трифторметансульфонат (667 мг, 3 ммоль) по краплям при 0 °С у атмосфері азоту, та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали досуха та отриманий неочищений залишок (РХМС (m/z) 332,2 /334,3 [M+H]⁺ Tr = 2,06 хвил.) розчиняли у безводному дихлорметані (20 мл) та охолоджували до 0 °С. До цього додавали сполуку 59a (252 мг, 2,2 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,86 мл, 5 ммоль) та (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фомфонію гексафторфосфат (1062 мг, 2,4 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 8 годин. Суміш випарювали досуха, розчиняли залишок у етилацетаті (100 мл) та промивали 10% лимонною кислотою (100 мл), насиченим NaHCO₃ (100 мл) та сольовим розчином (100 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄, додавали один об'ємний еквівалент гексану та фільтрували цей розчин через 5 см шар силікагелю, шар силікагелю промивали 50 мл суміші етилацетат/гексан (1/1). Отриманий продукт відмивали етилацетатом (100 мл), концентрували при зниженому тиску та дистильовали разом з дихлорметаном. Сполуку 59b (878 мг, кількісний вихід) виділяли після сушки у високому вакуумі впродовж одного дня. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 5,50–5,42 (m, 1H), 5,03 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,85 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,16–4,10 (m, 1H), 3,88–3,85 (m, 1H), 3,75–3,41 (m, 2H), 2,16–2,07 (m, 1H), 2,00–1,83 (m, 2H), 1,81–1,69 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 3H). РХМС (m/z) 440,1/442,1 [M+H]⁺ Tr = 2,32 хвил.

Сполука 59c:



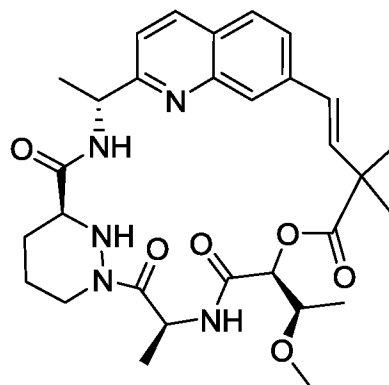
У висушену у печі, продукту аргонм колбу поміщали ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (344 мг, 1 ммоль), 4-диметиламінопіридин (128 мг, 1,05 ммоль), Вос-захищену хінолінкарбонову кислоту (192 мг, 0,50 ммоль) та безводний дихлорметан (20 мл). У отриманий розчин додавали N,N-діізопропілетиламін (0,26 мл, 1,50 ммоль) та перемішували цю реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Додавали по краплям за допомогою шприцу сполуку 59b (331 мг, 0,75 ммоль) у вигляді розчину у безводному дихлорметані (10 мл). Після перемішування впродовж 12 годин при кімнатній температурі реакційну суміш переносили у ділільну лійку та промивали водою (додавали 20 мл, 10 мл сольового розчину для підтримання розділення). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл) та сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 59c (391 мг, 97%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,90–6,71 (m, 2H), 5,49–5,34 (m, 2H), 5,50–4,98 (m, 2H), 4,87–4,79 (m, 2H), 4,17–4,10 (m, 1H), 4,90–4,80 (m, 2H), 2,15–2,06 (m, 1H), 1,99–1,85 (m, 2H), 1,82–1,72 (m, 1H), 1,72–1,62 (m, 1H), 1,58 (d, J = 5,8 Гц, 3H), 1,52 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (dd, J = 13,9, 6,9 Гц, 6H). РХМС (m/z) 806,2/808,1 [M+H]⁺ Tr = 2,82 хвил.

Сполука 59.

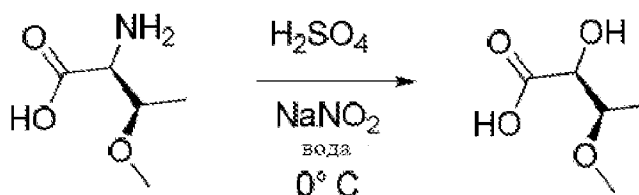


До сполуки 59с (390 мг, 0,48 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали розчин гідроксиду літію (13 мг, 0,53 ммоль) у воді (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. додавали 1М хлороводневу кислоту (0,55 мл 1М розчину у воді, 0,55 ммоль) та концентрували реакційну суміш при зниженому тиску, а залишок розділяли між дихлорметаном (50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар збирали, концентрували при зниженому тиску та сушили у високому вакуумі впродовж одного дня. Залишок обробляли 4М хлороводнем у 1,4-діоксані (10 мл, 40 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл) та додавали отриманий розчин у продукту аргонном колбу, що містить 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію гексафторфосфат метанаміній (276 мг, 0,73 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (312 мг, 2,42 ммоль) та дихлорметан (200 мл). Реакційну суміш продували аргонном та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Отриману реакційну суміш промивали водою (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 59 (137 мг, 51%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,27 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,82 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 5,11 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 13,0, 3,5 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 11,8, 2,8 Гц, 1H), 2,72 (td, J = 13,0, 3,3 Гц, 1H), 2,40–2,65 (m, 1H), 2,02–1,94 (m, 1H), 1,77–1,68 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). РХМС (m/z) 558,4 [M+H]⁺. Tr = 2,41.

ПРИКЛАД 60, Сполука 60.



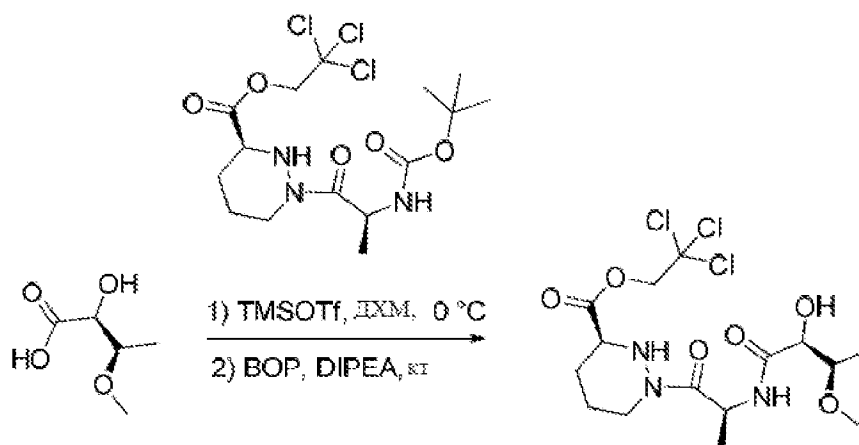
Сполука 60а:



До розчину (2S,3R)-2-аміно-3-метоксибутанової кислоти (номер CAS: 4144-02-9; Ark Pharm, Inc.) (1г, 7,5 ммоль) у 1М сірчаній кислоті (15 мл, 1М водний розчин), охолодженого до 0°C, додавали розчин нітриту натрію (1,0 г, 15 ммоль) у воді (8 мл). У процесі додавання

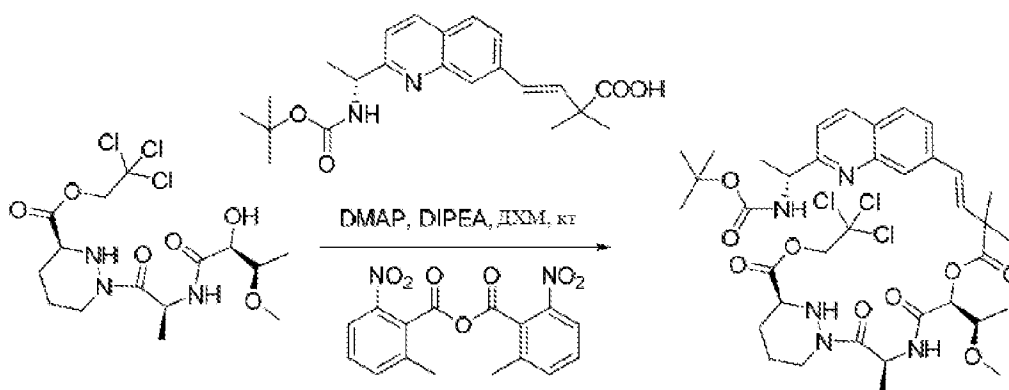
підтримували температуру нижче 5°C та перемішували суміш при такій температурі впродовж ночі. Потім цей розчин насичували сульфатом амонію, екстрагували діетиловим ефіром (5 x 25 мл), сушили над сульфатом натрію та випарювали при зниженому тиску, отримуючи у результаті сполуку 60a (0,27 г, 67%) у формі безбарвного масла, яке кристалізувалося після вистоявання. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,14 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 3,81 (qd, J = 6,4, 3,6 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,4 Гц, 3H). РХМС (m/z) 132,9 [M-H], Tr = 0,39 хвил.

Сполука 60b:



Розчин 1d (517 мг, 1,19 ммоль) у дихлорметані (20 мл) охолоджували у ванні, яка містить воду та лід, додавали по краплям триметилсиліл трифторметансульфонат (398 мг, 1,79) ммоль при 0 °C у атмосфері азоту та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали досуха та отриманий неочищений залишок (РХМС (m/z) 332,2 /334,3 [M+H]⁺; Tr = 2,06 хвил.) розчиняли у безводному дихлорметані (20 мл) та охолоджували до 0 °C. До цього додавали сполуку 60a (192 мг, 1,43 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,51 мл, 2,98 ммоль) та (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (633 мг, 1,43 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 8 годин. Суміш випарювали досуха, залишок розчиняли у етилацетаті (100 мл) та промивали 10% лимонною кислотою (100 мл), насиченим NaHCO₃ (100 мл) та сольовим розчином (100 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄, додавали один об'ємний еквівалент гексану та фільтрували цей розчин через 5 см шар силікагелю, шар силікагелю промивали 50 мілілітрами суміші етилацетат/гексан (1/1). Цільовий продукт вимивали етилацетатом (100 мл), концентрували при зниженому тиску та дистильовали разом з дихлорметаном. Виділяли сполуку 60b (537 мг, кількісний вихід) після сушки у високому вакуумі впродовж одного дня. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,53 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,92 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 7,1, 4,7 Гц, 1H), 3,86 (qd, J = 6,4, 2,5 Гц, 1H), 3,81–3,60 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,34–2,14 (m, 1H), 2,09–1,90 (m, 2H), 1,87–1,76 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,32 (d, J = 6,4 Гц, 3H). РХМС (m/z) 448,1/450,0[M+H]⁺; Tr = 2,11 хвил.

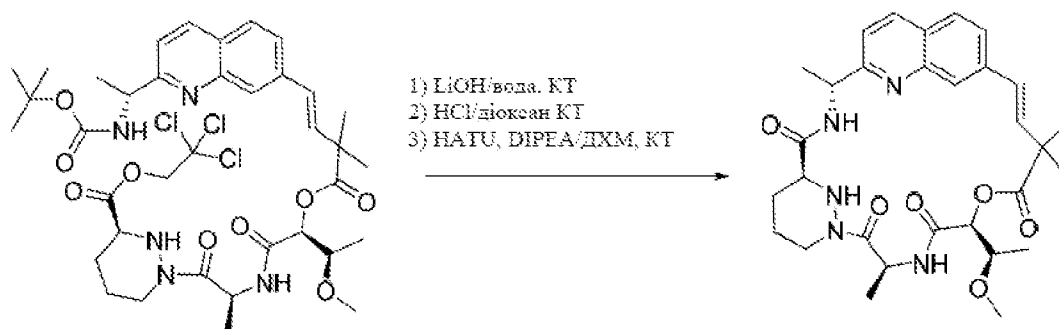
Сполука 60c:



У висушену у печі, продукту аргонном колбу поміщали ангідрид 2-метил-6-нітробензойної

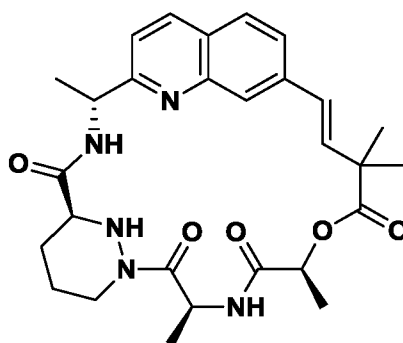
кислоти (172 мг, 0,5 ммоль), 4-диметиламінопіридин (64 мг, 0,50 ммоль), заміщену групою N-Boc (R,E)-4-(2-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)хінолін-7-іл)-2,2-диметилбут-3-енову кислоту (96 мг, 0,25 ммоль) та безводний дихлорметан (10 мл). У отриманий розчин додавали N,N-діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,75 ммоль) та перемішували цю реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. По краплям за допомогою шприца додавали сполуку 60b (168 мг, 0,38 ммоль) у вигляді розчину у безводному дихлорметані (10 мл). Після перемішування впродовж 12 годин при кімнатній температурі переносили реакційну суміш у ділильну лійку та промивали водою (20 мл, 10 мл сольового розчину додавали для підтримання розділення). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл) та сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 60с (149 мг, 73%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,35 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,07–8,01 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,98–6,77 (m, 2H), 5,48 (q, J = 6,5, 6,1 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,25–4,15 (m, 1H), 3,99–3,85 (m, 2H), 3,80–3,55 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,20–2,09 (m, 1H), 2,07–1,94 (m, 1H), 1,92–1,80 (m, 1H), 1,80–1,71 (m, 1H), 1,68–1,64 (m, 6H), 1,59 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Гц, 3H). РХМС (m/z) 814,1/816,1 [M+H] $^+$. Tr = 2,64 хвил.

Сполука 60

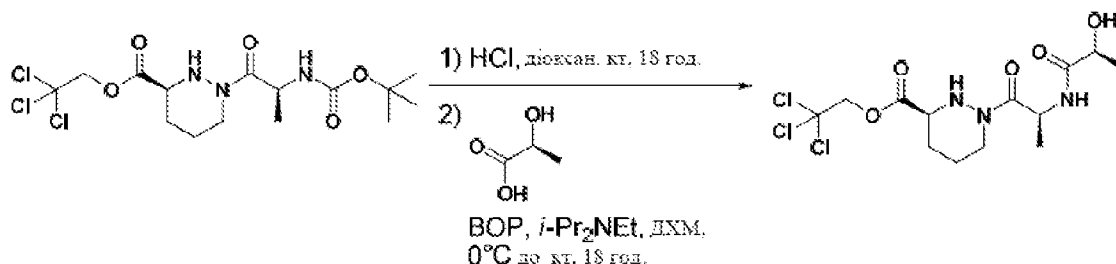


До сполуки 60с (139 мг, 0,17 ммоль) у тетрагідрофурани (10 мл) додавали розчин гідроксиду літію (4,5 мг, 0,19 ммоль) у воді (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин додавали 1М хлороводневу кислоту (0,20 мл 1М розчину у воді, 0,20 ммоль) та концентрували реакційну суміш при зниженому тиску, а залишок розділяли між дихлорметаном (50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар збирали, концентрували при зниженому тиску та сушили у високому вакуумі впродовж одного дня. Залишок обробляли 4М хлороводнем у 1,4-діоксані (5 мл, 20 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл) та додавали отриманий розчин у продукту аргонном колбу, що містить 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (98 мг, 0,26 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мг, 0,86 ммоль) та дихлорметан (100 мл). Реакційну суміш знову продували аргонном та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Отриману реакційну суміш промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 60% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 60 (32 мг, 33%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,78 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,08 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 13,5, 3,4 Гц, 1H), 3,77–3,63 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 11,8, 2,9 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,68 (td, J = 12,9, 3,1 Гц, 1H), 2,31–2,24 (m, 1H), 1,99–1,91 (m, 1H), 1,72–1,64 (m, 2H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,4 Гц, 3H). РХМС (m/z) 566,3 [M+H] $^+$. Tr = 2,42 хвил.

ПРИКЛАД 61, Сполука 61



Сполука 61a



5

До сполуки 1d (500,3 мг, 1,16 ммоль) додавали розчин HCl (1,2 мл, 4 М у діоксані, 1 М). Після перемішування впродовж 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували вільний дипептид у вигляді аморфної, блідо-жовтої твердої речовини.

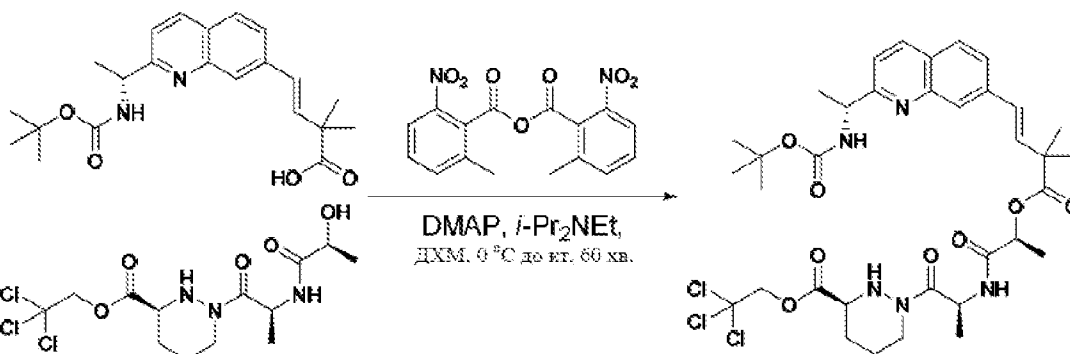
10

До L-(+)-молочної кислоти (252,3 мг, 2,80 ммоль) у ДМФА (10 мл, 0,3 М) додавали TMSCl (0,35 мл, 2,77 ммоль), а потім *i*-Pr₂NEt (1,0 мл, 5,74 ммоль). Через 3 години додавали HATU (1,08 г, 2,84 ммоль). Через 10 мину, додавали вільний дипептид у ДМФА (11,5 мл, 1 М). Через 60 хвилин реакційну суміш концентрували під вакуумом до 5 мл, розводили етилацетатом (10 мл) та промивали водою (10 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 10 мл), а об'єднані органічні речовини промивали 5% водним LiCl (5 x 20 мл) та сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом. Сполуку очищали колонковою хроматографією (0-100% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 61a (346,6 г, 74%) у формі білої піни. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,36 (p, J = 6,9 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,23 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,49 (dd, J = 7,1, 3,4 Гц, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (d, J = 6,9 Гц, 3H). РХМС (m/z) 477,85 [M+H].

15

20

Сполука 61b



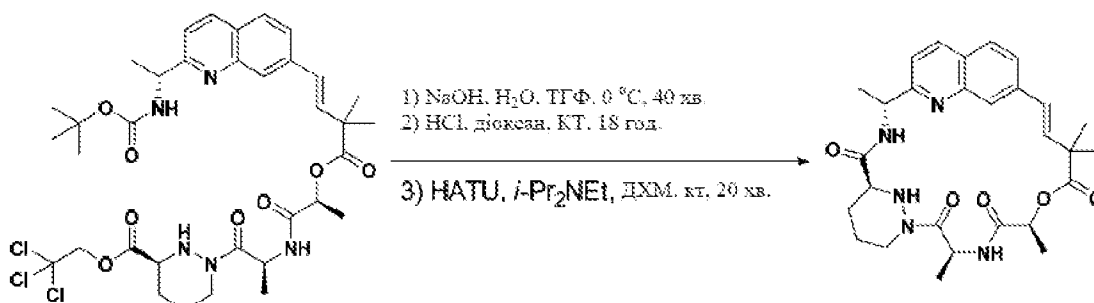
25

До N-Вос (R,E)-4-(2-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)хінолін-7-іл)-2,2-диметилбут-3-енової кислоти (150,9 мг, 0,390 ммоль), сполуки 61a (191,6 мг, 0,468 ммоль) та DMAP (115,3 мг, 0,936 ммоль) у ДХМ (2,2 мл, 0,1 М) при 0°C у атмосфері Ar додавали *i*-Pr₂NEt (0,16 мл, 0,936 ммоль), а потім ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (278,6 мг, 0,780 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до КТ, а потім, через 60 хвилин, розводили дихлорметаном (10 мл), промивали насиченим NH₄Cl(водн) (15 мл). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 x 15 мл). Об'єднані органічні речовини промивали водою (50 мл), сушили над MgSO₄, та концентрували під

30

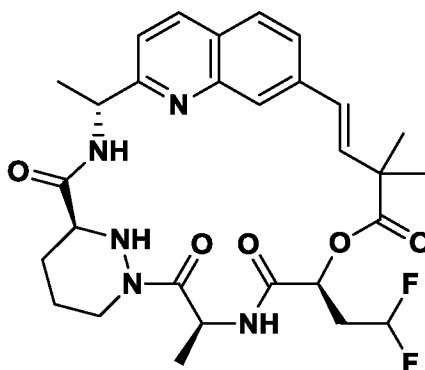
вакуумом. Сполуку очищали колонковою хроматографією (0-75% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 61b (214,8 мг, 71%) у вигляді жовтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,11 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J = 20,5, 10,7$ Гц, 4H), 5,22 (m, 2H), 4,94 (dd, $J = 11,8, 8,2$ Гц, 3H), 4,71 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,51 (d, $J = 7,5$ Гц, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,29 (m, 3H). PXMC (m/z) 770,17 [M+H].

Сполука 61

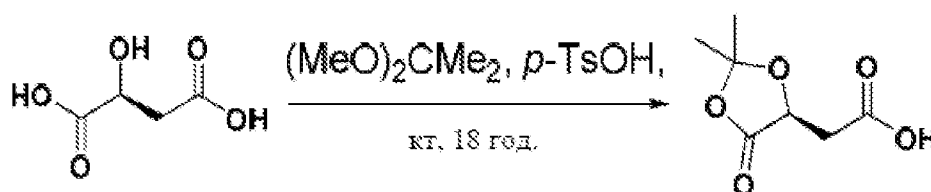


До сполуки 61b (214,8 мг, 0,279 ммоль) у ТГФ (2,8 мл, 0,1 М) при 0°C додавали 0,3 М $\text{NaOH}_{(\text{вод})}$ (0,93 мл, 0,249 ммоль). Через 40 хвилин реакцію гасили з використанням 1 М $\text{HCl}_{(\text{вод})}$ (0,29 мл) до $\sim\text{pH } 4$. Суміш далі розводили етилацетатом (15 мл), промивали водою (3 x 5 мл) та сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували жовту піну (190,1 мг). Неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1 мл) та додавали розчин HCl (3 мл, 4 М у діоксані). Через 18 годин суспензію концентрували під вакуумом з одержанням жовтої твердої речовини (175,3 мг). Неочищений матеріал у ДМФА (5 мл) розводили дихлорметаном (750 мл, 0,0003 М) та додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,30 мл, 1,62 ммоль), а потім HATU (151,9 мг, 0,400 ммоль). Через 20 хвилин суміш промивали 5%им $\text{LiCl}_{(\text{вод})}$ (2 x 500 мл) та сольовим розчином (500 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували помаранчевий залишок. Цей залишок розтирали з ДХМ/ВМЕ, у результаті чого отримували сполуку 61 (68,0 мг, 47%) у вигляді жовтого залишку. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,45 (s, 2H), 6,69 (d, $J = 15,4$ Гц, 2H), 6,43 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 14,1$ Гц, 1H), 1,56 (m, 6H), 1,44 (m, 6H). PXMC (m/z) 522,23 [M+H]. Rt = 4,75 хвил.

ПРИКЛАД 62, Сполука 62



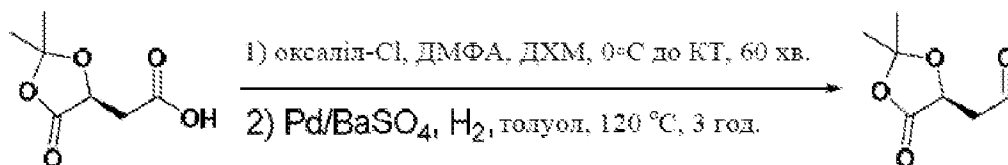
Сполука 62a



До L-(-)-яблучної кислоти (10 г, 74,6 ммоль) та моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (172,5 мг, 7,46 ммоль) додавали 2,2-диметоксипропан (75 мл, 1М). Через 18 годин додавали

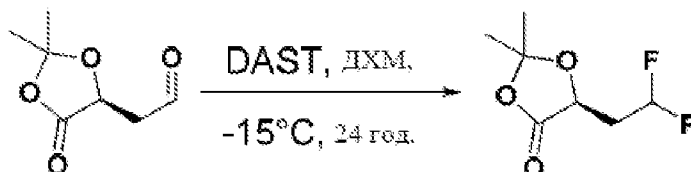
воду (50 мл) та NaHCO_3 (72,3 мг) та екстрагували суміш дихлорметаном (3 x 100 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням жовтого масла. Матеріал очищали шляхом кристалізації з сумішшю Et_2O /гексан, у результаті чого отримували сполуку 62a (11,2 г, 88%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,72 (dd, $J = 6,6, 3,9$ Гц, 1H), 3,00 (dd, $J = 17,3, 3,9$ Гц, 1H), 2,86 (dd, $J = 17,3, 6,6$ Гц, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

Сполука 62b



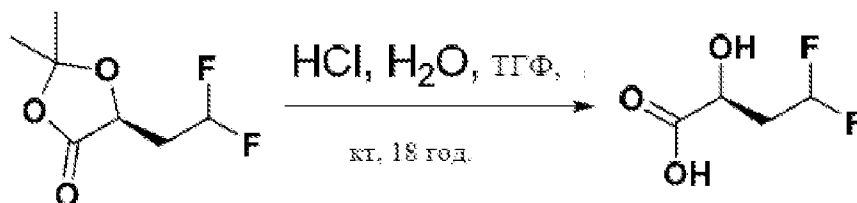
До сполуки 62a (385,9 г, 2,21 ммоль) у ДХМ (22 мл, 0,1 М) при 0°C додавали оксалілхлорид (0,23 мл, 2,66 ммоль), а потім краплю ДМФА. Реакційну суміш нагрівали до КТ та перемішували впродовж 60 хвилин. Реакційну суміш потім концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували блідо-жовті голки. Неочищений матеріал розчиняли у толуолі (22 мл, 0,1 М) та додавали Pd/BaSO_4 (111,9 мг). Суміш продували азотом та нагрівали із зворотним холодильником впродовж 3 годин. Реакційну суміш далі охолоджували до КТ, фільтрували через целіт, споліскували EtOAc та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 62b (160 мг, 47%) у вигляді жовтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,78 (s, 1H), 4,79 (dd, $J = 7,0, 3,5$ Гц, 1H), 3,09 (dd, $J = 18,3, 3,5$ Гц, 1H), 2,92 (dd, $J = 18,3, 7,0$ Гц, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

Сполука 62c



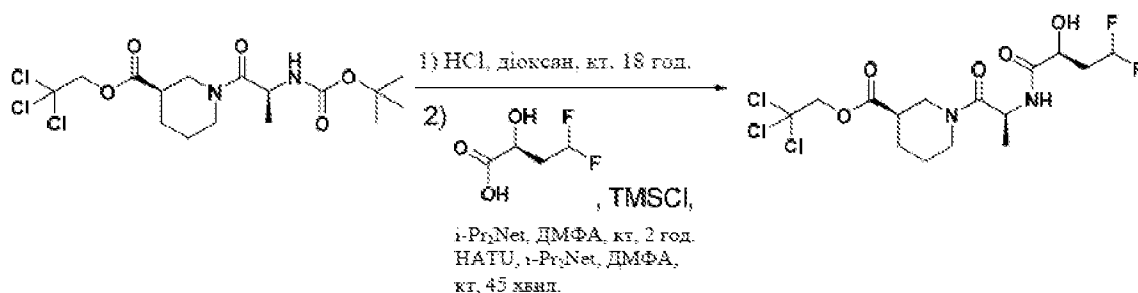
До сполуки 62b (1 г, 5,55 ммоль) у ДХМ (11 мл, 0,5 М) при -15°C додавали DAST (0,88 мл, 6,66 ммоль) та давали реакційній суміші повільно нагрітися до КТ. Через 14 годин реакцію повільно гасили холодним насиченим NaHCO_3 (вод) (10 мл), фази розділяли та екстрагували водну фазу дихлорметаном (2 x 15 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 62c (956,2 мг, 92%) у вигляді жовто-помаранчевого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,01 (tdd, $J = 56,1, 5,4, 4,1$ Гц, 1H), 4,53 (ddd, $J = 8,4, 4,0, 0,8$ Гц, 1H), 2,52 – 2,36 (m, 1H), 2,32 – 2,15 (m, 1H), 1,65 – 1,60 (m, 3H), 1,56 – 1,53 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -117,10 – -119,71 (m).

Сполука 62d



До сполуки 62c (956,2 мг, 5,31 ммоль) у ТГФ (5 мл, 1 М) додавали 1 М HCl (вод) (5 мл, 1 М). Через 18 годин реакційну суміш насичували хлоридом натрію (NaCl) та екстрагували з використанням Et_2O (2 x 20 мл) та ТГФ (15 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 62d (654,8 мг, 88%) у формі прозорого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,06 (tdd, $J = 56,4, 5,5, 4,2$ Гц, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 1H), 2,51 – 2,33 (m, 1H), 2,33 – 2,12 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -117,40 – -120,28 (m).

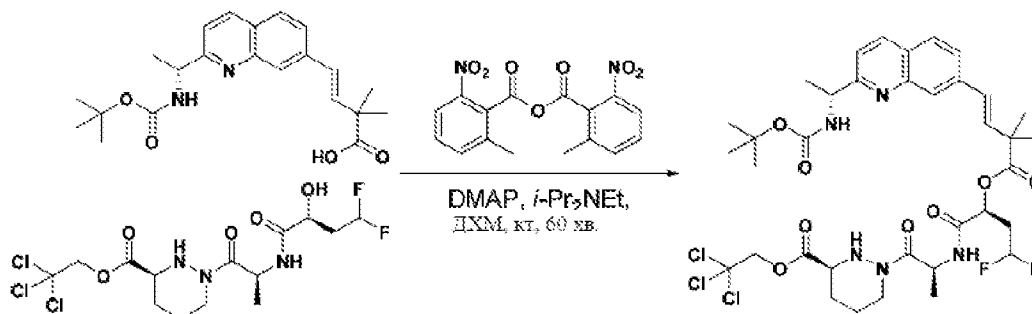
Сполука 62e



До сполуки 1d (2,75 г, 6,37 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали розчин HCl (6,5 мл, 25,5 ммоль, 4 М у діоксані). Після перемішування впродовж 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували вільний дипептид у вигляді аморфної блідо-жовтої твердої речовини.

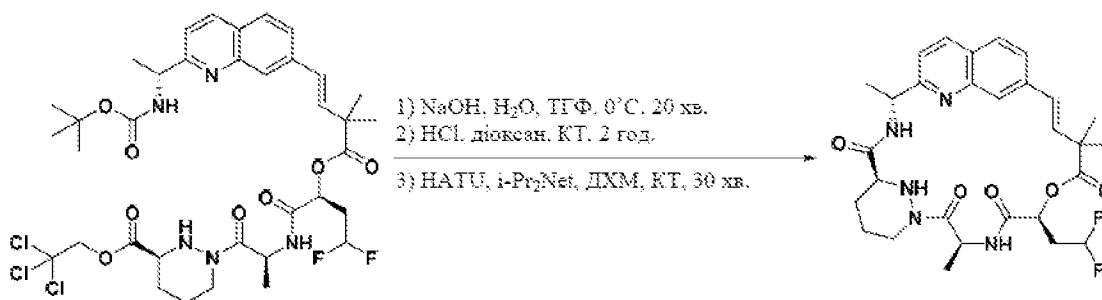
До сполуки 62d (654,8 мг, 4,67 ммоль) у ДМФА (16 мл, 0,3 М) додавали TMSCl (0,59 мл, 4,67 ммоль), а потім i-Pr₂NEt (2,0 мл, 11,7 ммоль). Через 2 години додавали вільний дипептид у ДМФА (6 мл, 1 М), а потім i-Pr₂NEt (4,0 мл, 23,4 ммоль) та HATU (2,66 г, 7,01 ммоль). Через 45 хвилин реакційну суміш концентрували під вакуумом до 5 мл, розводили насиченим NaHCO₃(вод) (50 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані органічні речовини промивали 5%им LiCl(вод) (4 x 50 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄, та концентрували під вакуумом. Сполуку очищали колонковою хроматографією (50-100% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 62e (1,24 г, 59%) у формі коричнюватої піни. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,06 (m, 1H), 5,36 (p, J = 7,2 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -117,56 (dt, J = 56,4, 16,5 Гц). РХМС (m/z) 456,03 [M+H].

Сполука 62f



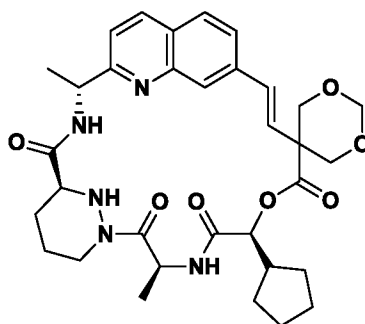
До N-Вос (R,E)-4-(2-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)хінолін-7-іл)-2,2-диметилбут-3-енової кислоти (98,7 мг, 0,220 ммоль), сполуки 62e (115,3 мг, 0,264 ммоль) та DMAP (66,1 мг, 0,528 ммоль) у ДХМ (2,2 мл, 0,1 М) у атмосфері Ar додавали i-Pr₂NEt (0,10 мл, 0,528 ммоль), а потім ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (115,9 мг, 0,330 ммоль). Через 60 хвилин реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл), промивали насиченим NH₄Cl(вод) (10 мл). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (10 мл). Об'єднані органічні речовини промивали водою (15 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом. Сполуку очищали колонковою хроматографією (20-100% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 62f (159,0 мг, 89%) у вигляді блідо-жовтої піни. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,60 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,93 (tt, J = 55,9, 4,4 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 7,5, 4,3 Гц, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,91 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,88 (dt, J = 3,8, 2,8 Гц, 2H), 1,67 (dq, J = 12,4, 6,4 Гц, 6H), 1,55 (d, J = 7,0 Гц, 9H), 1,44 (s, 12H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, cdcl₃) δ -115,88 (ddt, J = 55,4, 33,0, 17,6 Гц). РХМС (m/z) 822,19 [M+H].

Сполука 62

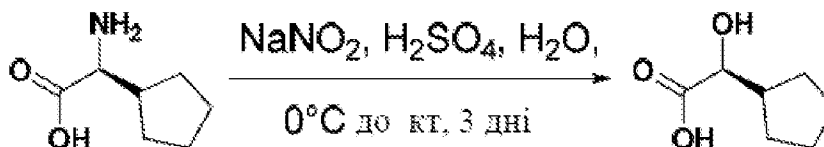


До сполуки 62f (158,0 мг, 0,194 ммоль) у ТГФ (2,0 мл, 0,1 М) при 0°C додавали 0,3 М NaOH_(вод) (0,65 мл, 0,194 ммоль). Через 20 хвилин реакцію гасили 1 М розчином HCl_(вод) (0,2 мл) до ~pH 4. Суміш далі розводили етилацетатом (20 мл), промивали водою (3 x 5 мл) та сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували жовтий залишок (153,9 мг). Неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1 мл) та додавали розчин HCl (1 мл, 4 М у діоксані). Через 2 години суспензію концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували жовту тверду речовину (202,5 мг). Неочищений матеріал у ДМФА (2 мл, 0,1 М) розводили дихлорметаном (650 мл, 0,0003 М) та додавали i-Pr₂NEt (0,17 мл, 0,982 ммоль), а потім HATU (89,9 мг, 0,232 ммоль). Через 30 хвилин суміш промивали 5% розчином LiCl (2 x 300 мл), насиченим NaHCO₃ (300 мл) та сольовим розчином (300 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 30-90% MeCN/H₂O), у результаті чого отримували сполуку 62 (39,2 мг, 36%) у вигляді білуватої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,02 (s, 1H), 8,09 (d, J = 18,2 Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,70 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 6,43 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 5,99 (d, J = 55,2 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,56 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,58 (t, J = 11,7 Гц, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,67 (m, 6H), 1,58 (m, 5H), 1,49 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -117,00 (ddt, J = 61,8, 56,0, 14,9 Гц). РХМС (m/z) 690,33 [M+H]. Тг = 5,178 хвил.

ПРИКЛАД 63, Сполука 63

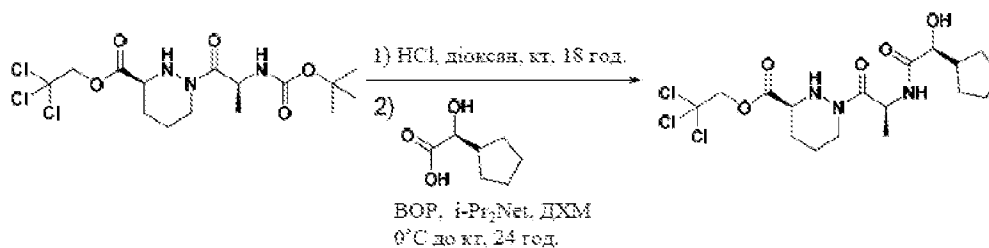


Сполука 63a



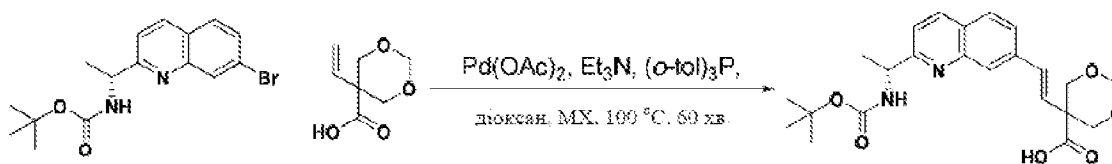
До (S)-2-аміно-2-циклопунтилоцтової кислоти (1 г, 6,98 ммоль) у 1 М H₂SO₄ (14 мл, 0,5 М) при 0°C повільно додавали 2 М NaNO_{2(вод)} (11,5 мл, 10,5 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до КТ. Через 48 годин знову охолоджували реакційну суміш до 0°C, додавали ще 2 М NaNO₂ (10 мл, 9,11 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до КТ. Через 3 дні екстрагували реакційну суміш етилацетатом (3 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 63a (925 мг, 83%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ 3,79 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,63 – 1,33 (m, 8H).

Сполука 63b



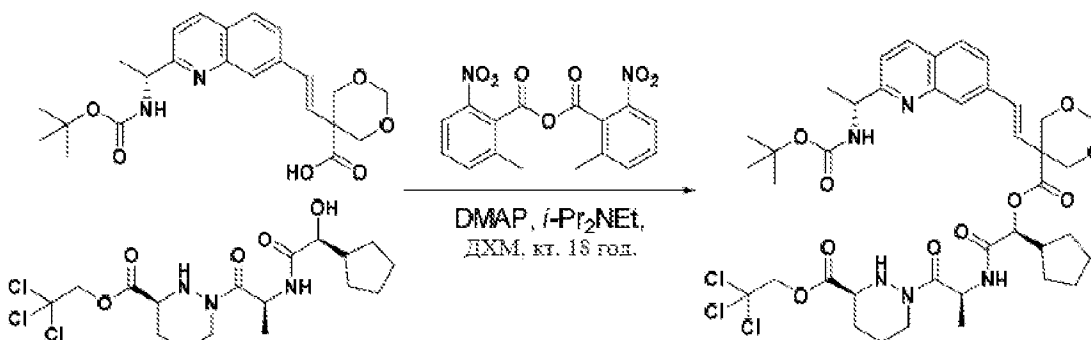
До сполуки 1d (4 г, 9,24 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали розчин HCl (34 мл, 0,25 М, 4 М у діоксані). Після перемішування впродовж 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували вільний дипептид (3,69 г) у вигляді аморфної біло-жовтої твердої речовини. До сполуки 63a (501,5 мг, 3,48 ммоль), дипептиду (1,28 г, 3,48 ммоль), та $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,61 мл, 3,48 ммоль) у ДХМ (35 мл, 0,05 М) при 0°C додавали (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (1,25 г, 4,17 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури. Через 24 години реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розводили етилацетатом (200 мл), промивали 10% лимонною кислотою (2 x 100 мл), насиченим NaHCO_3 (2 x 100 мл) та сольовим розчином (200 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Очищення на хроматографічній колонці, оснащений випарювальним детектором світлорозсіювання (0-100% EtOAc/гексан) забезпечувало одержання сполуки 63b (458,3 мг, 20%) у вигляді золотисто-помаранчевого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,95 (s, 1H), 5,35 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 3,69 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,55 (m, 8H), 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 3H). РХМС (m/z) 458,20 [M+H].

Сполука 63c



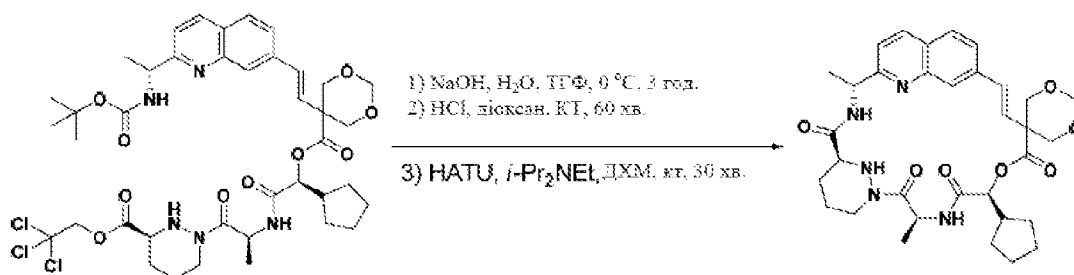
До сполуки 39a (636 мг, 1,81 ммоль) та сполуки 48f (286 мг, 1,81 ммоль) у діоксані (14,5 мл, 0,125 М) додавали ацетат паладію (II) (61,5 мг, 0,272 ммоль), трис(2-метилфеніл)фосфін (168 мг, 0,543 ммоль), триетиламін (0,71 мл, 5,43 ммоль). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 100°C впродовж 60 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, споліскували етилацетатом та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал суспендували у Et_2O (15 мл) та екстрагували насиченим NaHCO_3 (вод.) (9 x 30 мл). Об'єднані водні фази підкисляли до ~pH 4 за допомогою 1 М HCl (вод.), екстрагували етилацетатом (3 x 500 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (457 мг, 59%) у вигляді жовтої піни. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,90 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,01 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,85 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). РХМС (m/z) 429,00 [M+H].

Сполука 63d



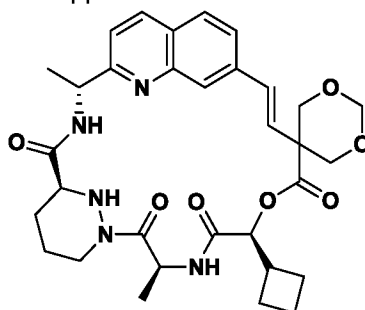
До захищеної групою N-Бос 1,3-діоксанкарбонової кислоти 63с (149,7 мг, 0,35 ммоль), сполуки 63b (189,3 мг, 0,42 ммоль) та DMAP (104,5 мг, 0,84 ммоль) у ДХМ (3,5 мл, 0,1 М) у атмосфері Ar додавали *i*-Pr₂NEt (0,15 мл, 0,84 ммоль), а потім ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (181,6 мг, 0,525 ммоль). Через 18 годин реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл), промивали водою (3 x 10 мл), сушили над MgSO₄, та концентрували під вакуумом, отримуючи жовту піну, яку очищали колонковою хроматографією (0-100% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 63d (192,0 мг, 51%) у вигляді білуватої піни. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 6,74 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 16,2 Гц, 2H), 5,35 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 5,32 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,97 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,92 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,68 (m, 3H), 4,31 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,73 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,58 (m, 12H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (d, J = 6,9 Гц, 3H). РХМС (m/z) 868,15 [M+H].

Сполука 63

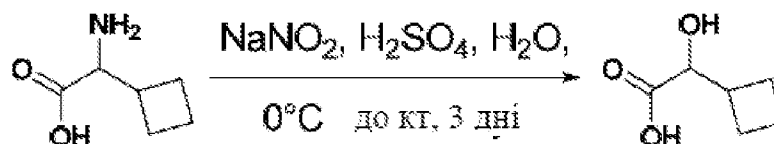


До сполуки 63с (192,0 мг, 0,219 ммоль) у ТГФ (2,2 мл, 0,1 М) при 0°C додавали 0,3 М NaOH_(вод) (0,55 мл, 0,656 ммоль). Реакційну суміш кожну годину перевіряли шляхом РХМС, додаючи по 0,3 М NaOH_(вод). Через 3 години визначали, що реакція завершувалася, та гасили з використанням 1 М HCl_(вод) (0,34 мл) до ~рН 4. Суміш далі розводили етилацетатом (15 мл), промивали водою (3 x 5 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували жовту піну (171,4 мг). Неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1 мл) та додавали розчин HCl (3 мл, 4 М у діоксані). Через 60 хвил. суспензію концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували жовту тверду речовину (193,1 мг). Неочищений матеріал у ДМФА (1 мл) розводили дихлорметаном (100 мл) та додавали *i*-Pr₂NEt (0,22 мл, 1,23 ммоль), а потім HATU (113,8 мг, 0,295 ммоль). Через 30 хвилин, суміш промивали 5% розчином LiCl (3 x 100 мл), насиченим NaHCO₃ (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували помаранчевий залишок. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (25-100% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 63 (46,0 мг, 26%) у вигляді білуватого залишку. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,04 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 4H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,76 (d, J = 16,4 Гц, 2H), 6,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,14 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 5,90 – 5,79 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 5,00 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,57 (m, 4H), 3,91 (dd, J = 44,8, 11,5 Гц, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,62 (m, 8H). РХМС (m/z) 620,48 [M+H]. Rt = 2,60 хвил.

ПРИКЛАД 64: Сполука 64, ПРИКЛАД 64

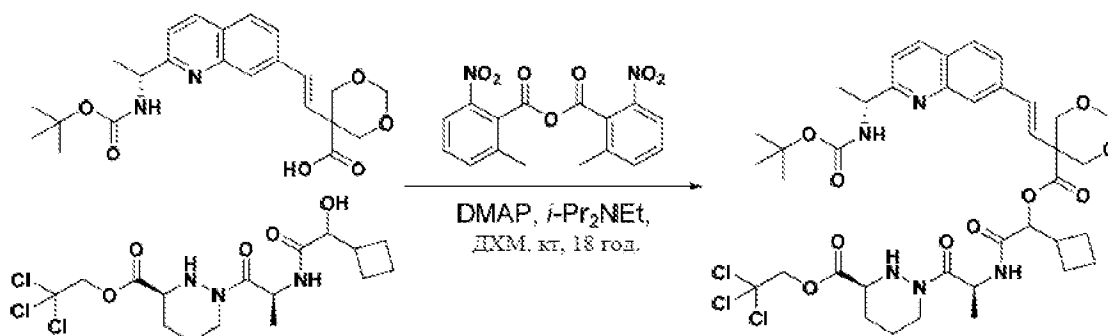


Сполука 64a



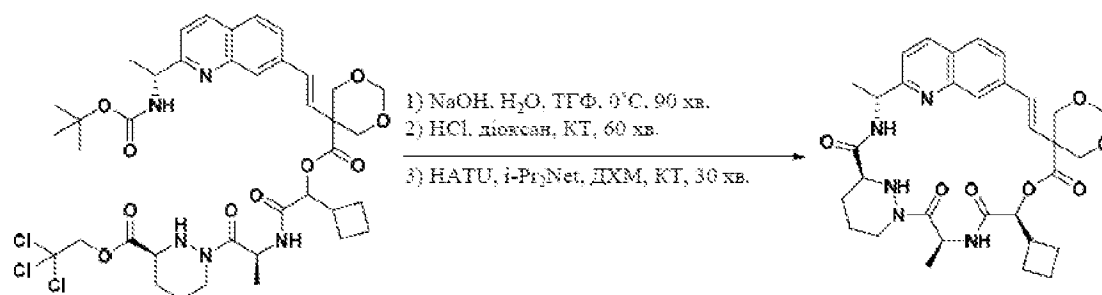
До 2-аміно-2-циклобутилоцтової кислоти (1 г, 6,04 ммоль) у 1М $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{вод})}$ (12 мл, 0,5 М) при 0°C повільно додавали 2 М $\text{NaNO}_{2(\text{вод})}$ (15 мл, 30,19 ммоль) та давали реакційній суміші повільно нагрітись до КТ. Через 3 дні ^1H -ЯМР - аналіз показав відсутність вихідного матеріалу та реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували 64а (495,0 г, 44%) у формі жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 3,78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,94 (m, 4H).

Сполука 64b



До N-Вос-захищеної хінолініл-1,3-діоксан карбонової кислоти 63с (105,3 мг, 0,245 ммоль) та трипептиду (отриманого з використанням 64а зі способу, описаного для сполуки 1е) (129,9 мг, 0,294 ммоль) та DMAP (73,5 мг, 0,588 ммоль) у ДХМ (3 мл, 0,1 М) у атмосфері азоту додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,10 мл, 0,588 ммоль), а потім ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (127,0 мг, 0,268 ммоль). Через 18 годин реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл), промивали водою (3 x 5 мл), сушили над MgSO_4 , та концентрували під вакуумом з одержанням коричневої піни, яку очищали колонковою хроматографією (0-100% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 64b (201,3 мг, 85%) у вигляді білуватої піни. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,17 (dd, J = 17,5, 5,9 Гц, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,74 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 3,79 (m, 5H), 3,00 (m, 1H), 2,86 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,88 (m, 8H), 1,62 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). РХМС (m/z) 856,16 $[\text{M}+\text{H}]$.

Сполука 64

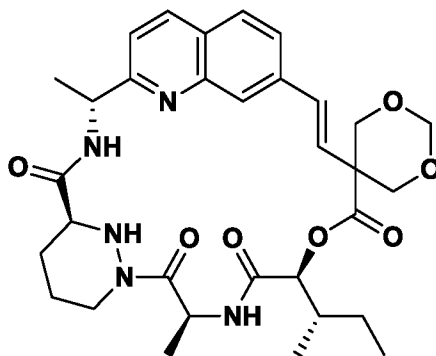


До сполуки 64b (201,3 мг, 0,235 ммоль) у ТГФ (2,5 мл, 0,1 М) при 0°C додавали 0,3 М $\text{NaOH}_{(\text{вод})}$ (0,58 мл, 0,177 ммоль). Реакційну суміш кожен час перевіряли шляхом РХМС, додаючи по 0,3 М $\text{NaOH}_{(\text{вод})}$. Через 90 хвилин визначали, що реакція завершувалася, та гасили за допомогою 1М $\text{HCl}_{(\text{вод})}$ (0,26 мл) до $\sim\text{pH}$ 4. Суміш далі розводили етилацетатом (15 мл), промивали водою (3 x 5 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували білу піну. Неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1 мл) та додавали розчин HCl (3 мл, 4 М у діоксані). Через 60 хвил. суспензію концентрували під вакуумом з одержанням жовтої твердої речовини. Неочищений матеріал у ДМФА (0,5 мл) розводили

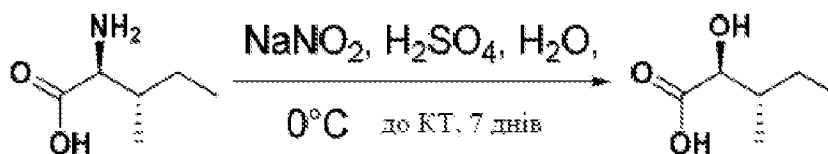
дихлорметаном (100 мл) та додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,22 мл, 1,26 ммоль), а потім HATU (119,6 мг, 0,302 ммоль). Через 30 хвилин суміш промивали 5% розчином $\text{LiCl}_{(\text{вод})}$ (3 x 100 мл), насиченим NaHCO_3 (100 мл), і сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ (Synergi Polar-RP, 40-55% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$), у результаті чого отримували сполуку 64 (3,5 мг, 2%) у вигляді білуватої залишки.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J = 16,7$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,94 (dd, $J = 7,2, 3,2$ Гц, 2H), 4,87 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,48 (m, $J = 9,8$ Гц, 3H), 4,06 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,94 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3,76 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,92 (m, 13H), 1,64 (m, 6H). РХМС (m/z) 606,46 $[\text{M}+\text{H}]$. $\text{Tr} = 3,57$ хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 мм, 10 хвил., 2мл/хвил., 5–100% ацетонітрil/вода, модифікатор - 0,1% ТФОК).

ПРИКЛАД 65, Сполука 65

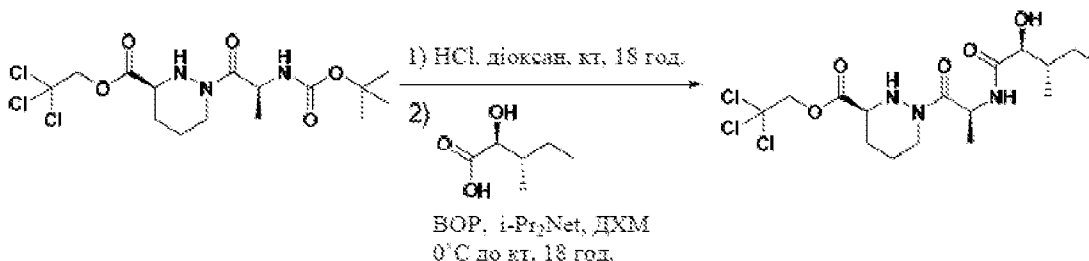


Сполука 65a



До L-ізолейцину (2 г, 15,2 ммоль) у 1M $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{вод})}$ (30 мл, 0,5 M) при 0°C повільно додавали 2 M $\text{NaNO}_{2(\text{вод})}$ (11,5 мл, 22,9 ммоль) та давали реакційній суміші повільно нагрітися до КТ. Через 7 днів реакційну суміш насичували $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 65a (1,25 г, 57%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, $d_6\text{-DMCO}$): δ 3,77 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (1H), 0,84 (dd, $J = 15,0, 7,2$ Гц, 6H).

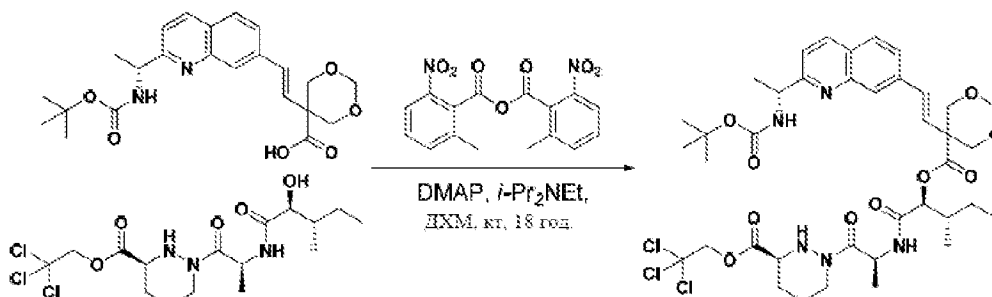
Сполука 65b



До сполуки 1d (5,88 г, 13,6 ммоль) додавали розчин HCl (13,6 мл, 1 M, 4 M у діоксані). Після перемішування впродовж 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували вільний дипептид у вигляді аморфної біло-жовтої твердої речовини. До сполуки 65a (492,4 мг, 3,78 ммоль), дипептиду (1,39 г, 3,78 ммоль) та $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,66 мл, 3,787 ммоль) у ДХМ (40 мл, 0,1 M) при 0°C додавали (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (1,38 г, 4,54 ммоль) та повільно нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури. Через 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розводили етилацетатом (200 мл), промивали 10% лимонною кислотою (200 мл), насиченим NaHCO_3 (200 мл) та сольовим розчином (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували під вакуумом. Очищення на хроматографічній колонці,

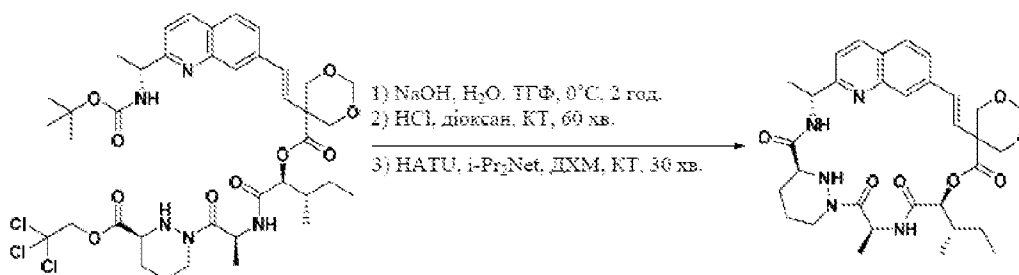
оснащений випарювальним детектором світлорозсіяння, (0-100% EtOAc/гексан) забезпечувало одержання сполуки 65b (856,8 мг, 51%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,18 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,73 (t, $J = 9,7$ Гц, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,24 (t, $J = 8,7, 5,6$ Гц, 3H), 1,19 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H). РХМС (m/z) 46,00 $[\text{M}+\text{H}]$.

Сполука 65с



До N-Вос захищеної хінолініл-1,3-діоксан карбонової кислоти 63с (74,9 мг, 0,175 ммоль), сполуки 65b (96,2 мг, 0,175 ммоль) та DMAP (52,7 мг, 0,420 ммоль) у ДХМ (1,8 мл, 0,1 М) у атмосфері Ar додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,07 мл, 0,420 ммоль), а потім ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (93,1 мг, 0,263 ммоль). Через 18 годин реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл), промивали водою (3 x 5 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 65с у вигляді жовтої піни (185,8 мг, 99%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J = 16,7$ Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,18 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 5,34 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,73 (m, 4H), 4,33 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 3,85 (dd, $J = 27,7, 11,0$ Гц, 2H), 2,18 (dt, $J = 15,3, 8,4$ Гц, 1H), 1,53 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H). РХМС (m/z) 856,51 $[\text{M}+\text{H}]$.

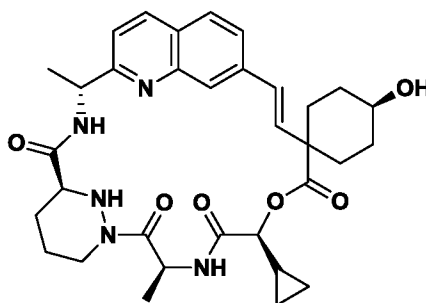
Сполука 65



До сполуки 65с (150 мг, 0,175 ммоль) у ТГФ (1,8 мл, 0,1 М) при 0°C додавали 0,3 М $\text{NaOH}_{(\text{вод})}$ (0,44 мл, 0,131 ммоль). Реакційну суміш перевіряли шляхом РХМС кожні 30 хвилин, з додаваннями 0,3 М $\text{NaOH}_{(\text{вод})}$. Через 2 години визначали завершення реакції та гасили за допомогою 1М $\text{HCl}_{(\text{вод})}$ (0,40 мл) до $\sim\text{pH}$ 4. Суміш далі розводили етилацетатом (15 мл), промивали водою (3 x 5 мл) та сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували жовту піну (116,8 мг). Неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1 мл) та додавали розчин HCl (3 мл, 4 М у діоксані). Через 60 хвил. суспензію концентрували під вакуумом з одержанням помаранчевої твердої речовини. Неочищений матеріал у ДМФА (1 мл) розводили дихлорметаном (100 мл) та додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,22 мл, 1,26 ммоль), а потім HATU (305,2 мг, 0,803 ммоль). Через 30 хвилин суміш промивали 5% розчином $\text{LiCl}_{(\text{вод})}$ (3 x 100 мл), насиченим $\text{NaHCO}_3_{(\text{вод})}$ (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували помаранчевий залишок. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (20-100% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$). Залишок розчиняли у EtOAc (20 мл) та промивали 5% розчином LiCl (10 x 10 мл), у результаті чого отримували сполуку 65 (24,2 мг, 13%) у вигляді білуватого залишку. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 16,5$ Гц, 2H), 6,33 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (d, $J = 5,9$

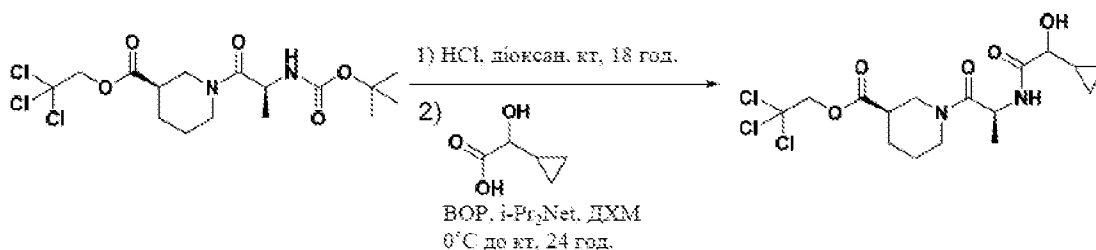
Гц, 1H), 4,80 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,95 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,61 (m, 10H), 1,26 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 5,8 Гц, 3H). РХМС (m/z) 608,47 [M+H]. Tr = 3,67 хвил.

ПРИКЛАД 66, Сполука 66



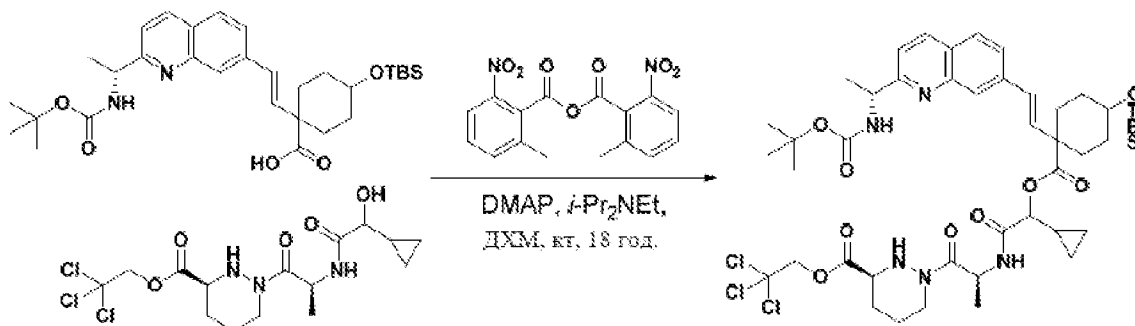
5

Сполука 66a



10 До сполуки 1d (4 г, 9,24 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали розчин HCl (34 мл, 0,25 М, 4 М у діоксані). Після перемішування впродовж 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували вільний дипептид (3,69 г) у вигляді аморфної блідо-жовтої твердої речовини. До α-гідроксициклопропілоцтової кислоти (отриманої з ArkPharm, Inc.), (493,5 мг, 4,09 ммоль), дипептиду (1000 мг, 2,72 ммоль) та i-Pr₂NEt (0,48 мл, 2,72 ммоль) у ДХМ (45 мл, 0,05 М) при 0°C додавали (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (981,1 мг, 3,27 ммоль) та повільно нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури. Через 24 години реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розводили етилацетатом (100 мл), промивали 10% лимонною кислотою (5 x 50 мл), насиченим NaHCO₃(вод) (2 x 50 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Очищення на хроматографічній колонці, оснащений випарювальним детектором світлорозсіяння (0-100% EtOAc/гексан) забезпечувало одержання сполуки 66a (425,8 мг, 36%) у формі білої піни. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,14 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,95 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,72 (dd, J = 12,0, 2,8 Гц, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 12,0, 8,2 Гц, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,86 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,35 (m, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,54 (m, 3H). РХМС (m/z) 430,12 [M+H].

Сполука 66b

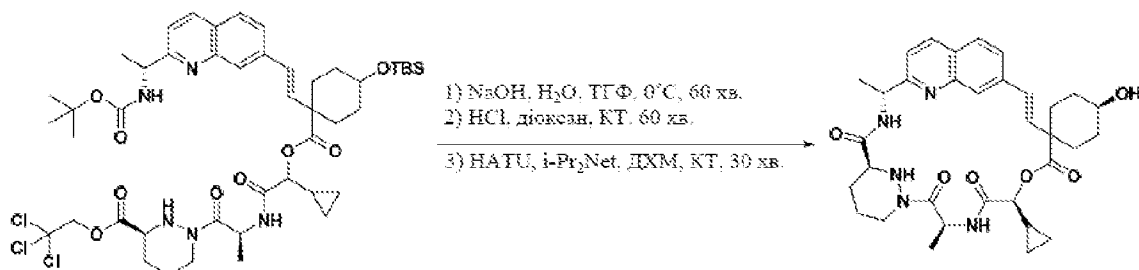


30

До зазначеного N-Вос хінолінілкарбоксилату 74c (242,1 мг, 0,451 ммоль), сполуки 66a (238,4 мг, 0,451 ммоль) та DMAP (132,3 мг, 1,08 ммоль) у ДХМ (4,6 мл, 0,1 М) у атмосфері Ar додавали i-Pr₂NEt (0,19 мл, 1,08 ммоль), а потім ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (235,6 мг, 0,676 ммоль). Через 18 годин реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл), промивали водою (3 x 10 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом з одержанням жовтої піни,

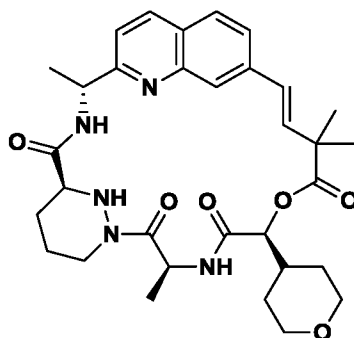
яку очищали колонковою хроматографією (0-100% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 66b (313,7 мг, 66%) у вигляді блідо-золотистого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,05 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,25 (m, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,81 (dd, $J = 14,1, 6,4$ Гц, 1H), 4,70 (dd, $J = 12,7, 10,3$ Гц, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,52 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,12 (s, 1H), 0,57 (m, 4H). РХМС (m/z) 968,24 [M+H].

Сполука 66

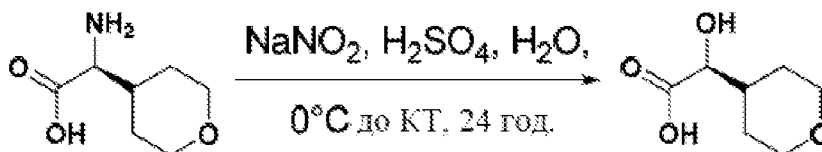


До сполуки 66b (313,7 мг, 0,324 ммоль) у ТГФ (3,2 мл, 0,1 М) при 0°C додавали 0,3 М NaOH (0,81 мл, 0,243 ммоль). Реакційну суміш перевіряли шляхом РХМС кожні 30 хвилин, з додаваннями 0,3 М NaOH. Через 60 хвилин визначили, що реакція завершилася та гасили її 1 М HCl (0,36 мл) до $\sim\text{pH}$ 4. Суміш далі розводили етилацетатом (15 мл), промивали водою (3 x 5 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували блідо-жовту піну (283,7 мг). Неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1 мл) та додавали розчин HCl (3 мл, 4 М у діоксані). Через 60 хвил. суспензію концентрували під вакуумом з одержанням блідо-жовтої твердої речовини (275,5 мг). Неочищений матеріал у ДМФА (1,5 мл) розводили дихлорметаном (100 мл) та додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,30 мл, 1,69 ммоль), а потім HATU (157,2 мг, 0,405 ммоль). Через 30 хвилин суміш промивали 5% розчином $\text{LiCl}_{(\text{вод})}$ (3 x 100 мл), насиченим NaHCO_3 (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ (Synergi Polar-RP, 35% MeCN/ H_2O) та ліофілізували, у результаті чого отримували сполуку 66 (3,4 мг, 1%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,72 (dd, $J = 19,3, 8,7$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J = 24,9, 16,4$ Гц, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,17 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,54 (m, 6H), 2,02 (m, 3H), 1,62 (m, 10H), 1,30 (m, 3H), 0,88 (m, 1H), 0,60 (m, 4H). РХМС (m/z) 604,60 [M+H]. Tr = 2,23 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 мм, 5 хвил., 2мл/хвил., 5–100% ацетонітрил/вода, модифікатор - 0,1% ТФОК).

ПРИКЛАД 67: Сполука 67



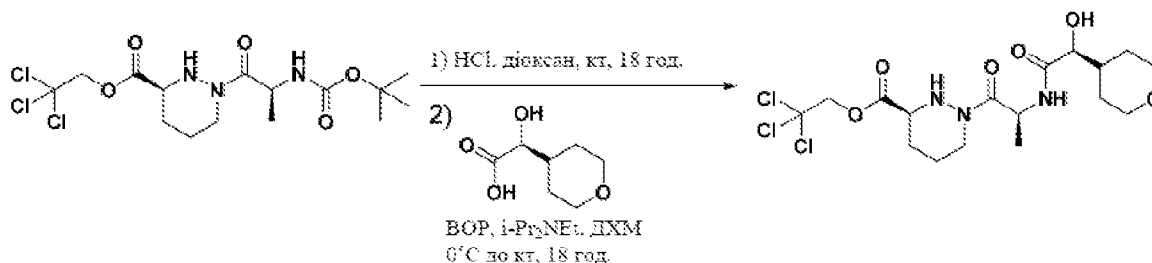
Сполука 67a



До (S)-2-аміно-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)оцтової кислоти (отриманої з AstaTech, Inc.), (1,01

г, 6,35 ммоль) у 1 М $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{вод})$ (12,5 мл, 0,5 М) при 0°C повільно додавали 2 М $\text{NaNO}_2(\text{вод})$ (9,5 мл, 19,0 ммоль) та давали реакційній суміші повільно нагрітися до КТ. Через 24 години результати ^1H -ЯМР показали відсутність вихідного матеріалу та реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 67а (868,8 г, 85%) у вигляді білуватої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 3,84 (m, 2H), 3,76 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 3,24 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,39 (m, 4H).

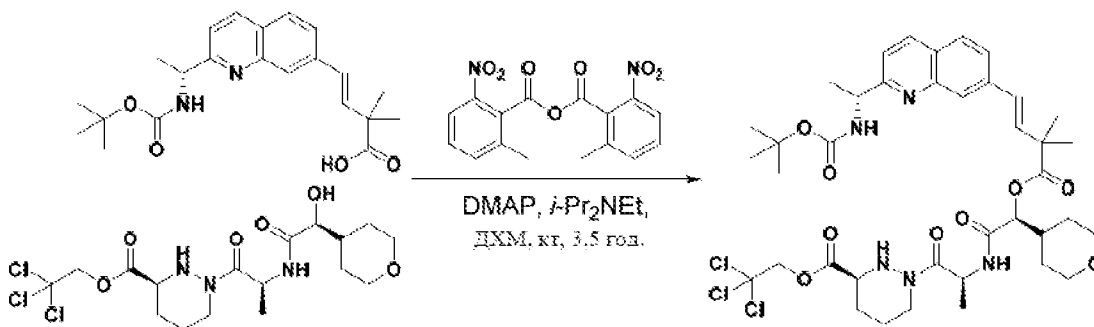
Сполука 67b



До сполуки 1d (5 г, 11,6 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали розчин HCl (45 мл, 0,25 М, 4 М у діоксані). Після перемішування впродовж 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували вільний дипептид (4,71 г) у вигляді аморфної блідо-жовтої твердої речовини.

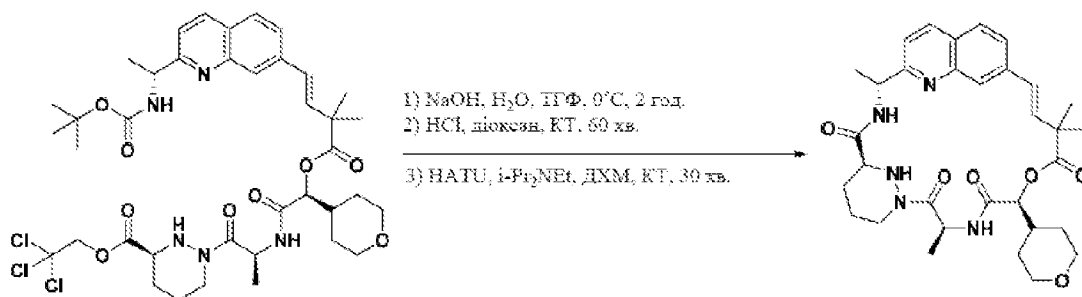
До сполуки 67а (300,9 мг, 1,87 ммоль), дипептиду (447,9 мг, 1,25 ммоль) та $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,27 мл, 1,56 ммоль) у ДХМ (16 мл, 0,1 М) при 0°C додавали (бензотриазол-1-(бензилокси)тріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (827,9 мг, 1,87 ммоль) та повільно нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури. Через 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розводили етилацетатом (100 мл), промивали 10% лимонною кислотою (3 x 100 мл), насич. $\text{NaHCO}_3(\text{вод})$ (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Очищення на хроматографічній колонці, оснащеної випарувальним детектором світлорозсіяння (0-100% EtOAc /гексан) забезпечувало одержання сполуки 67b (171,3 мг, 23%) у вигляді білуватої плівки. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,15 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,38 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,94 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (dd, J = 19,3, 10,0 Гц, 2H), 1,64 (ddd, J = 24,9, 12,7, 4,6 Гц, 2H), 1,55 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,8 Гц, 3H). РХМС (m/z) 474,26 $[\text{M}+\text{H}]$.

Сполука 67c



До (R,E)-4-(2-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)хінолін-7-іл)-2,2-диметилбут-3-енової кислоти (136,9 мг, 0,361 ммоль), сполуки 67b (171,3 мг, 0,361 ммоль) та DMAP (106,1 мг, 866 ммоль) у ДХМ (3,5 мл, 0,1 М) у атмосфері Ar додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,15 мл, 866 ммоль), а потім ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (189,2 мг, 0,541 ммоль). Через 2,5 год. додавали ще ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (50,8). Через ще одну годину реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл), промивали водою (3 x 5 мл), сушили над MgSO_4 , та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 67c у вигляді білуватої піни (324,4 мг, 90%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,22 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 8,05 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,70 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,14 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,70 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,37 (t, J = 12,1 Гц, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,57 (d, J =

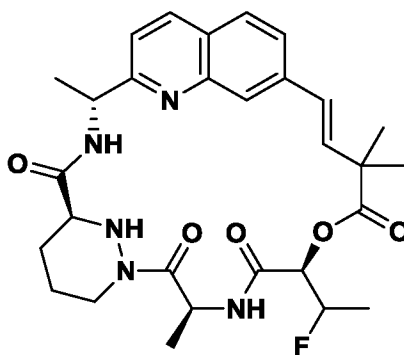
6,1 Гц, 6H), 1,52 (m, 6H), 1,48 (m, 15H), 1,28 (d, J = 6,7 Гц, 3H). РХМС (m/z) 840,67 [M+H].
Сполука 67



5

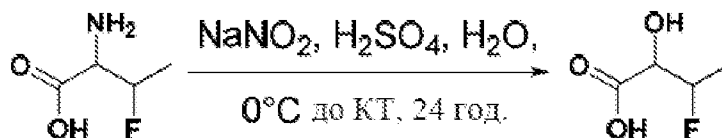
До сполуки 67с (273,5 мг, 0,325 ммоль) у ТГФ (3,4 мл, 0,1 М) при 0°C додавали 0,3 М вод. NaOH (8,2 мл, 0,244 ммоль). Реакційну суміш кожен час перевіряли шляхом РХМС, з додаваннями 0,3 М вод. NaOH. Через 2 години було визначено, що реакція завершилась та її гасили 1 М вод. HCl (0,77 мл) до ~pH 4. Суміш далі розводили етилацетатом (15 мл), промивали водою (3 x 5 мл) та сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували жовту піну (251,0 мг). Неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1 мл) та додавали HCl (3 мл, 4 М у діоксані). Через 60 хвил. суспензію концентрували під вакуумом з одержанням жовтої твердої речовини (266,8 мг). Неочищений матеріал у ДМФА (1 мл) розводили дихлорметаном (100 мл) та додавали i-Pr₂NEt (0,28 мл, 1,63 ммоль), а потім HATU (148,9 г, 0,325 ммоль). Через 30 хвилин суміш промивали 5% вод. LiCl (3 x 100 мл), насиченим NaHCO₃(вод) (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували помаранчевий залишок. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (25-100% EtOAc/гексан), у результаті чого отримували сполуку 67 (38,4 мг, 18%) у формі блідо-жовтого залишку. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,07 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,65 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 6,43 – 6,26 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,54 (dd, J = 13,5, 2,5 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 3,84 (dd, J = 33,2, 14,1 Гц, 1H), 3,64 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,51 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 3,33 (m, 3H), 2,57 (td, J = 13,1, 2,5 Гц, 1H), 2,43 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,96 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,48 (s, 2H), 1,44 (s, 3H). РХМС (m/z) 592,37 [M+H]. Tr = 2,45 хвил.

ПРИКЛАД 68: Сполука 68



Сполука 68а

30

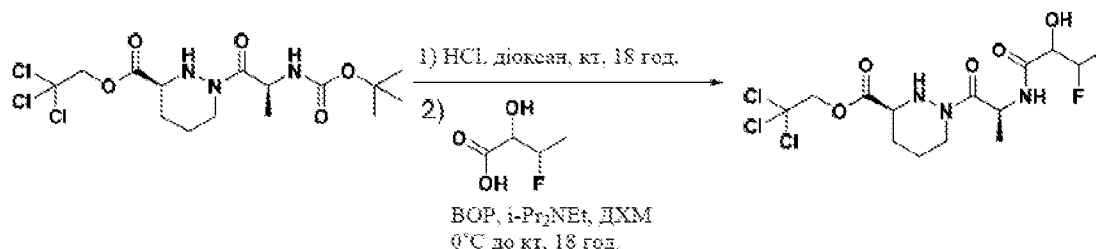


До 2-аміно-3-фторбутанової кислоти (отриманої у Fluorochem, Ltd.), (509,4 мг, 4,13 ммоль) у 1 М H₂SO₄(вод) (8,5 мл, 0,5 М) при 0°C повільно додавали 2 М NaNO₂(вод) (6,0 мл, 12,4 ммоль) та давали реакційній суміші повільно нагрітись до кімнатної температури. Через 24 години ¹H-ЯМР показав слідові кількості вихідного матеріалу та реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3 x 25 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, у

35

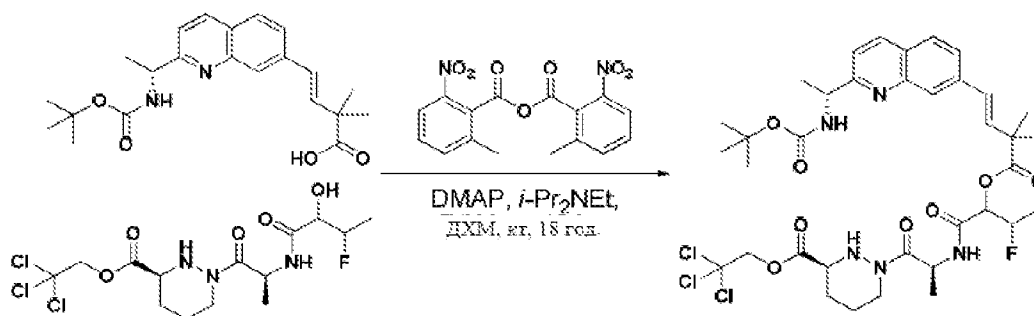
результаті чого отримували сполуку 68a (437,2 г, 87%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 5,07 – 4,65 (m, 1H), 4,07 (ddd, J = 33,7, 23,1, 3,1 Гц, 1H), 1,28 (ddd, J = 24,7, 18,4, 6,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО): δ -180,63 (dq, J = 48,5, 24,3, 14,9 Гц), -186,54 (ddq, J = 48,3, 31,5, 24,1 Гц).

5 Сполука 68b



До сполуки 1d (5 г, 11,6 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали розчин HCl (45 мл, 0,25 М, 4 М у діоксані). Після перемішування впродовж 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували вільний дипептид (4,71 г) у формі аморфної блідо-жовтої твердої речовини. До сполуки 68a (225,3 мг, 1,84 ммоль), дипептиду (671,2 мг, 1,84 ммоль) та $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,32 мл, 1,84 ммоль) у DXM (20 мл, 0,1 М) при 0°C додавали (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат (1,2130 г, 2,76 ммоль) та повільно нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури. Через 18 годин реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розводили етилацетатом (100 мл), промивали 10% лимонною кислотою (3 x 100 мл), насиченим $\text{NaHCO}_3(\text{вод})$ (100 мл) та сольовим розчином (100 мл) сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Очищення на хроматографічній колонці, оснащений випарювальним детектором світлорозсіяння (0-100% EtOAc/гексан) забезпечувало одержання сполуки 68b (318,9 мг, 32%) у формі білої піни. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,39 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,95 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,70 (dd, J = 11,9, 4,2 Гц, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,10 (ddd, J = 13,9, 10,0, 5,5 Гц, 1H), 3,70 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,87 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,36 (m, 8H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -181,98 – -182,68 (m), -186,38 – -187,09 (m), -187,09 – -187,99 (m). P_{XMC} (m/z) 437,82 [$\text{M}+\text{H}$].

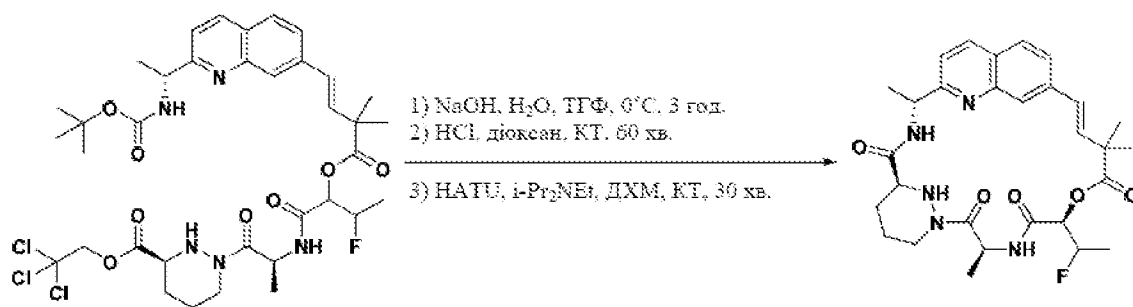
25 Сполука 68c



До зазначеного N-Вос-хінолінілкарбоксилату (211,3 мг, 0,538 ммоль), сполуки 68b (235,0 мг, 0,538 ммоль), та DMAP (156,9 мг, 1,29 ммоль) у DXM (5,4 мл, 0,1 М) у атмосфері Ar додавали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,23 мл, 1,29 ммоль), а потім ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (279,5 мг, 0,807 ммоль). Через 18 годин реакційну суміш розводили дихлорметаном (15 мл), промивали водою (3 x 5 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували сполуку 68c у вигляді блідо-жовтої піни (455,7 мг, 90%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,68 (d, J = 21,0 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,21 (m, 1H), 5,27 (d, J = 15,8 Гц, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,93 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,70 (dd, J = 11,9, 2,9 Гц, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,86 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 2,65 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,61 (d, J = 3,7 Гц, 3H), 1,54 (d, J = 10,1 Гц, 9H), 1,47 (s, 10H), 1,29 (m, 8H).

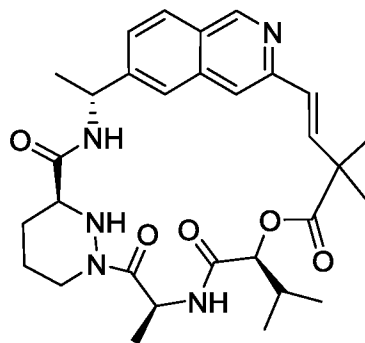
Сполука 68

40

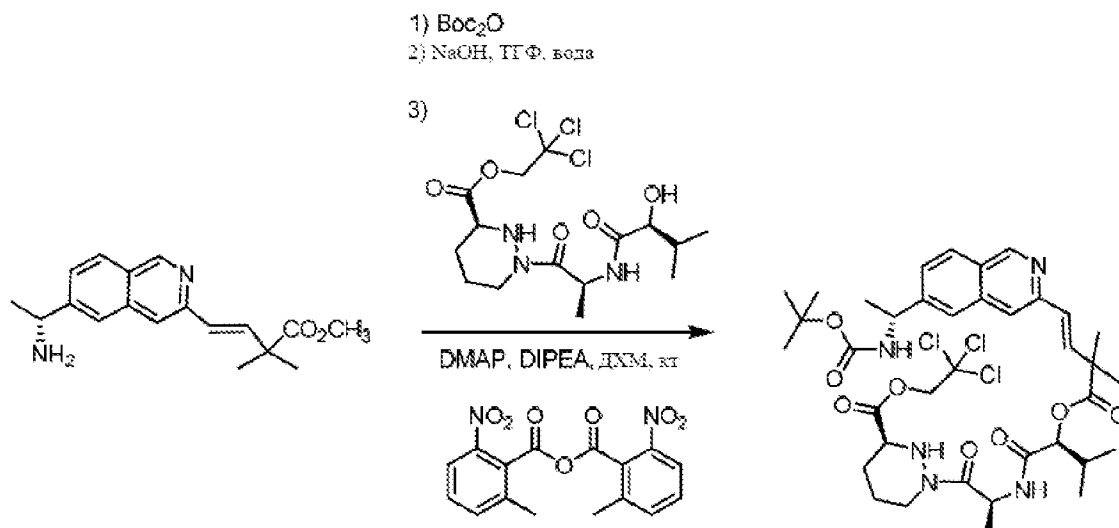


До сполуки 68с (455,7 мг, 0,567 ммоль) у ТГФ (5,4 мл, 0,1 М) при 0°C додавали 0,3 М вод. NaOH (1,3 мл, 0,426 ммоль). Реакційну суміш кожен час перевіряли шляхом РХМС, додаючи 0,3 М вод. NaOH. Через 3 год. було визначено, що реакція завершена та її та гасили 1М водним розчином HCl (0,75 мл) до ~рН 4. Суміш далі розводили етилацетатом (15 мл), промивали водою (3 x 5 мл) та сольовим розчином (2 x 5 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували блідо-жовту піну (388,7 мг). Неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1,5 мл) та додавали розчин HCl (3 мл, 4 М у діоксані). Через 60 хвил. суспензію концентрували під вакуумом з одержанням жовтої твердої речовини (464,1 мг). Неочищений матеріал у ДМФА (1,5 мл) розводили дихлорметаном (100 мл) та додавали i-Pr₂NEt (0,51 мл, 2,90 ммоль), а потім HATU (265,6 мг, 0,695 ммоль). Через 30 хвилин, суміш промивали 5% LiCl_(вод) (3 x 100 мл), насиченим NaHCO_{3(вод)} (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували під вакуумом, у результаті чого отримували помаранчевий залишок. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ (Synergi Polar-RP, 50% MeCN/H₂O) та ліофілізували, у результаті чого отримували сполуку 68 (25,3 мг, 7%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,01 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,48 (d, J = 15,7 Гц, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,55 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,68 (d, J = 22,6 Гц, 6H), 1,59 (s, 6H), 1,55 (s, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,43 – 1,21 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -184,47 – -185,27 (m), -187,78 – -188,41 (m). РХМС (m/z) 554,42 [M+H]. Tr = 2,49.

ПРИКЛАД 69, Сполука 69

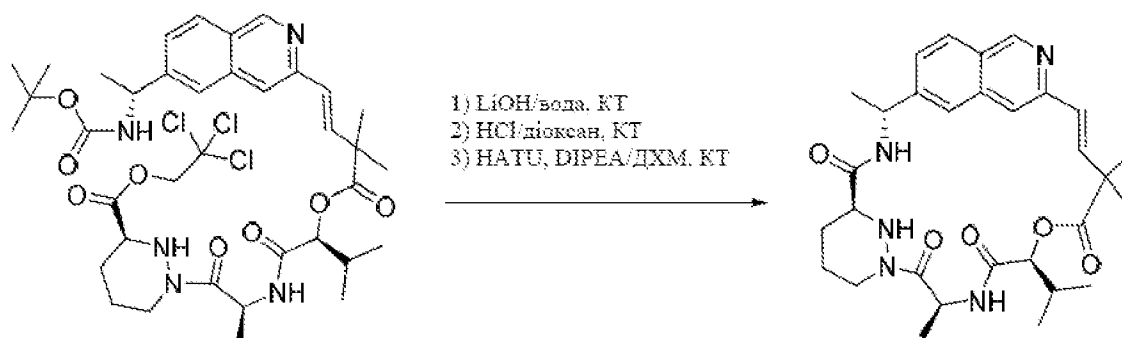


25 Сполука 69a:



Використовуючи як вихідний матеріал сполуку 18e (192 мг, 0,50 ммоль), здійснювали захист аміну групою N-Бос та наступний гідроліз аміну у суміші NaOH /ТГФ/вода, що давало, після підкислення 1Н розчином HCl та концентрування неочищеного залишку, проміжну карбонову кислоту з кількісним виходом. Отриманий матеріал безпосередньо використовували для одержання амиду, для чого ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (344 мг, 1 ммоль), 4-диметиламінопіридин (128 мг, 1,05 ммоль) та N-Бос-захищену ізохінолінілову кислоту перемішували у безводному дихлорметані (20 мл). У отриманий розчин додавали N,N-діізопропілетиламін (0,26 мл, 1,50 ммоль) та перемішували цю реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. У відповідності з процедурою, описаною для прикладу 58, додавали сполуку 1e (331 мг, 0,75 ммоль) по краплям у безводному дихлорметані (10 мл). Після перемішування впродовж 12 годин при кімнатній температурі реакційну суміш переносили у ділільну лійку та промивали водою (20 мл, 10 мл сольового розчину додавали для підтримання розділення). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл) та сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 69a (391 мг, 97%) у формі білої твердої речовини після випарювання. РХМС (m/z 798,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $T_r = 2,82$ хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 мм, 3,5 хвил., 2 мл/хвил., 5–100% ацетонітрil/вода, 0,1% градієнт модифікатора оцтової кислоти).

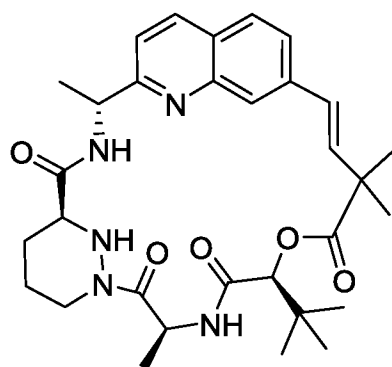
Сполука 69



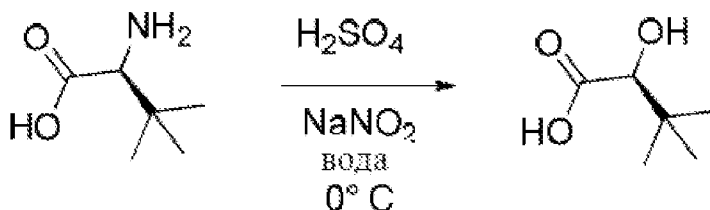
До сполуки 69a (390 мг, 0,48 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали розчин гідроксиду літію (13 мг, 0,53 ммоль) у воді (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин додавали 1М хлороводневу кислоту (0,55 мл 1М розчину у воді, 0,55 ммоль) та концентрували реакційну суміш при зниженому тиску, а залишок розділяли між дихлорметаном (50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар збирали, концентрували при зниженому тиску та сушили у високому вакуумі впродовж одного дня. Залишок обробляли 4М хлороводнем у 1,4-діоксані (10 мл, 40 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Цей залишок

розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл) та додавали отриманий розчин у продукту аргонном колбу, що містить 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (276 мг, 0,73 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (312 мг, 2,42 ммоль) та дихлорметан (200 мл). Реакційну суміш знову продували аргонном та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Отриману реакційну суміш промивали водою (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 69 (4 мг, 3%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 9,12 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, J = 12 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 12, 1H), 5,65 (d, J = 3 Гц, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,30 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,91 (bm, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,94-1,75 (см, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Гц, 3H). РХМС (m/z) 550,4 [M+H] $^+$; T $_r$ = 1,81 хвил.

ПРИКЛАД 70, Сполука 70

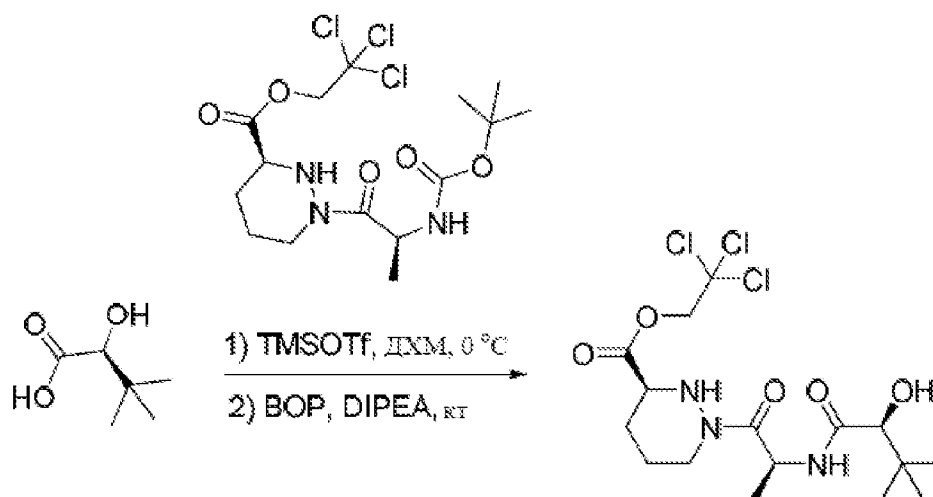


Сполука 70a:



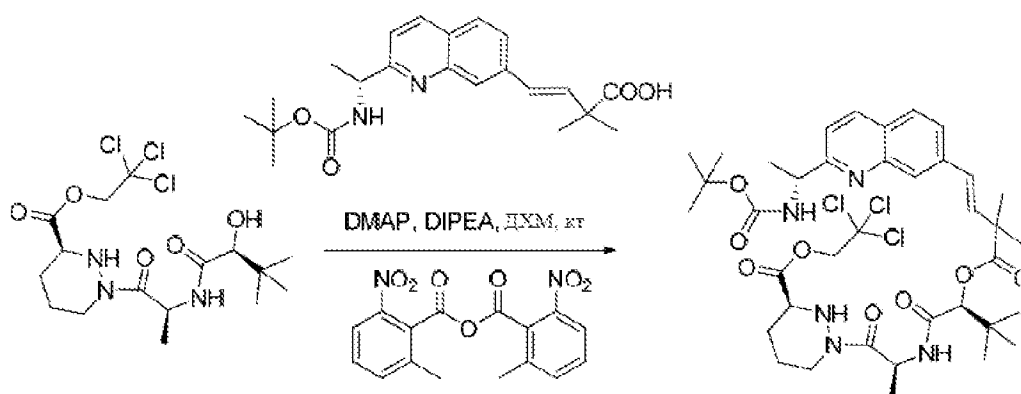
До розчину 3,3-диметилбутанової кислоти (1г, 7,5 ммоль) у 1М сірчаній кислоті (15 мл, 1М водний розчин), охолодженого до 0°C, додавали розчин нітриту натрію (1,0 г, 15 ммоль) у воді (8 мл). У процесі додавання підтримували температуру нижче 5°C та перемішували суміш при такій температурі впродовж ночі. Потім цей розчин насичували сульфатом амонію, екстрагували діетиловим ефіром (5 x 25 мл), сушили над сульфатом натрію та випарювали при зниженому тиску, що давало зазначену у заголовку сполуку (0,27 г, 67%) у формі безбарвного масла, яке кристалізувалося після вистоявання. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,41 (s, 1H), 1,25 (s, 9H). РХМС (m/z) 133,2 [M+H] $^+$, T $_r$ = 0,39 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 мм, 3,5 хвил., 2 мл/хвил., 5–100% ацетонітрil/вода, 0,1% градієнт модифікатору оцтової кислоти).

Сполука 70b:



Розчин 1d (517 мг, 1,19 ммоль) у дихлорметані (20 мл) охолоджували у ванні, яка містить воду та лід. Додавали по краплям триметилсиліл трифторметансульфонат (398 мг, 1,79 ммоль) при 0 °C у атмосфері азоту, та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали досуха та отриманий неочищений залишок (PXMC (m/z) 332,2 / 334,3 [M+H]⁺ Tr = 2,06 хвил.) розчиняли у безводному дихлорметані (20 мл) та охолоджували до 0 °C. До цього додавали сполуку 70a (192 мг, 1,43 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,51 мл, 2,98 ммоль) та (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (633 мг, 1,43 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 8 годин. Суміш випарювали досуха, а залишок розчиняли у етилацетаті (100 мл) та промивали 10% лимонною кислотою (100 мл), насиченим NaHCO₃ (100 мл) та сольовим розчином (100 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄, додавали один об'ємний еквівалент гексану та фільтрували цей розчин через 5 см шар силікагелю, шар силікагелю промивали 50 мілілітрами суміші етилацетат/гексан (1/1). Цільовий продукт вимивали етилацетатом (100 мл), концентрували при зниженому тиску та дистильовали разом з дихлорметаном. Сполуку 70b (537 мг, кількісний вихід) виділяли після сушки у високому вакуумі впродовж одного дня. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,52 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,84 (dd, J = 7,1, 4,7 Гц, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,80–3,58 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33–2,13 (m, 1H), 2,09–1,92 (m, 2H), 1,86–1,75 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,32 (s, 9H). PXMC (m/z) 446,0[M+H]⁺ Tr = 2,11 хвил.

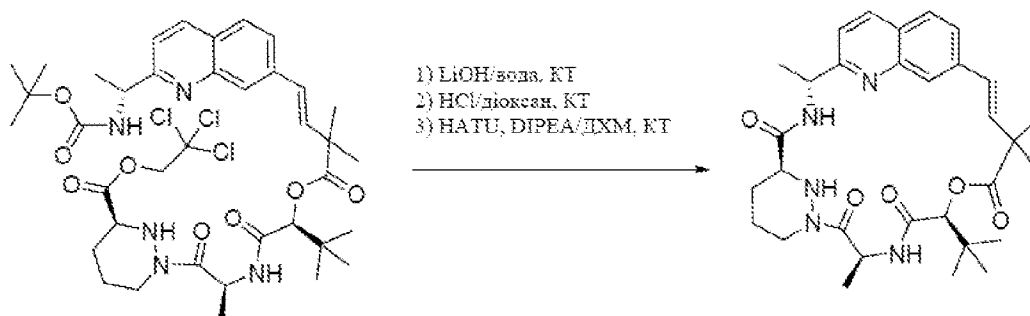
Сполука 70c



У висушену у печі, продукту аргонном колбу поміщали ангідрид 2-метил-6-нітробензойну кислоту (172 мг, 0,5 ммоль), 4-диметиламінопіридин (64 мг, 0,50 ммоль), зазначений N-Вос-хінолінілкарбоксилат (96 мг, 0,25 ммоль) та безводний дихлорметан (10 мл). У отриманий розчин додавали N,N-діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,75 ммоль) та перемішували цю реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. По краплям за допомогою шприца додавали сполуку 70b (168 мг, 0,38 ммоль) у вигляді розчину у безводному дихлорметані (10 мл). Після перемішування впродовж 12 годин при кімнатній температурі реакційну суміш

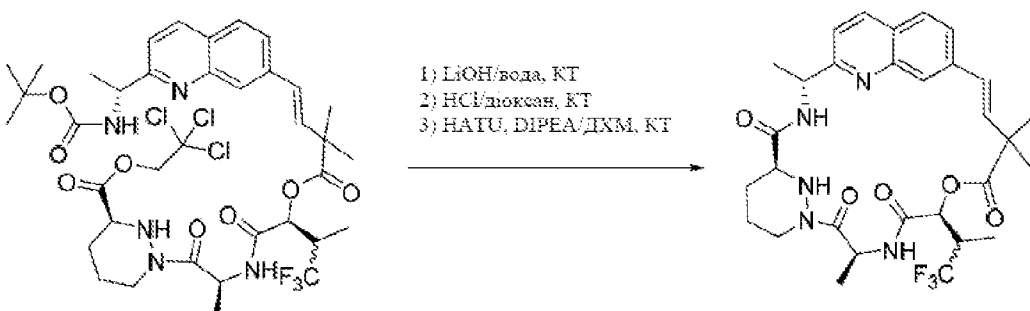
переносили у ділильну лійку та промивали водою (20 мл, 10 мл сольового розчину додавали для підтримання розділення). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл) та сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 70с (149 мг, 73%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,35 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,07–8,01 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,98–6,77 (m, 2H), 5,48 (q, J = 6,5, 6,1 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,25–4,15 (m, 1H), 3,99–3,85 (m, 2H), 3,80–3,55 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,20–2,09 (m, 1H), 2,07–1,94 (m, 1H), 1,92–1,80 (m, 1H), 1,80–1,71 (m, 1H), 1,68–1,64 (m, 6H), 1,59 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Гц, 3H). РХМС (m/z) 812,3 [M+H]⁺. Tr = 2,64 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 мм, 3,5 хвил., 2 мл/хвил., 5–100% ацетонітрил/вода, 0,1% градієнт модифікатору оцтової кислоти).

Сполука 70



До сполуки 70с (139 мг, 0,17 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали розчин гідроксиду літію (4,5 мг, 0,19 ммоль) у воді (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. додавали 1М хлороводневу кислоту (0,20 мл 1М розчину у воді, 0,20 ммоль) та концентрували реакційну суміш при зниженому тиску, а залишок розділяли між дихлорметаном (50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар збирали, концентрували при зниженому тиску та сушили у високому вакуумі впродовж одного дня. Залишок обробляли 4М хлороводнем у 1,4-діоксані (5 мл, 20 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл) та додавали отриманий розчин у продукту аргонном колбу, що містить 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (98 мг, 0,26 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мг, 0,86 ммоль) та дихлорметан (100 мл). Реакційну суміш знову продували аргонном та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Отриману реакційну суміш промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом ВЕРХ, у результаті чого отримували Сполуку 70 (20 мг, 21%) у формі білої твердої речовини після ліофілізації. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,05 (s, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 6,33 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,86 (bs, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 3,57–3,49 (m, 2H), 2,02–1,92 (bm, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,72–1,45 (cm, 8H), 1,07 (s, 9H), 0,91 (m, 3H). РХМС (m/z) 564,3 [M+H]⁺. Tr = 2,42 хвил.

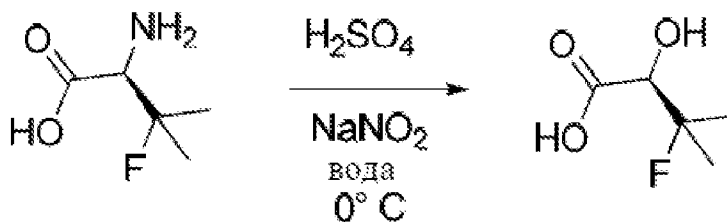
ПРИКЛАД 71: Сполука 71



Слідуючи послідовності синтезу, описаній у Прикладі 70, готували зазначену N-Вос- захищену хінолінілову секо-кислоту з 5% виходом, використовуючи як вихідний матеріал 1 грам комерційно доступного 4,4,4-трифтор-DL-валіну, отриманого з Apollo Scientific, Inc.

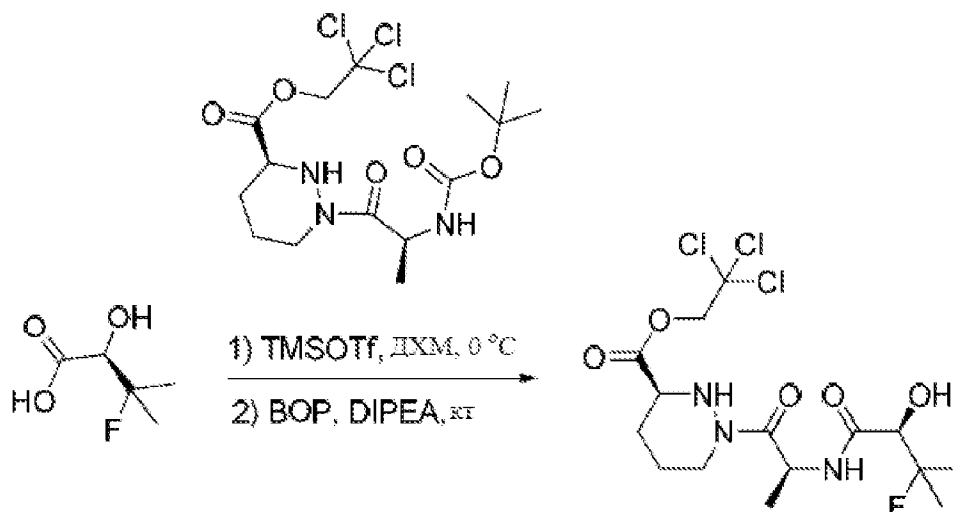
- 5 До цієї Сполуки (139 мг, 0,17 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали розчин гідроксиду літію (4,5 мг, 0,19 ммоль) у воді (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин додавали 1М хлороводневу кислоту (0,20 мл 1М розчину у воді, 0,20 ммоль) та концентрували реакційну суміш при зниженому тиску, а залишок розділяли між дихлорметаном (50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар збирали, концентрували при 10 зниженому тиску та сушили у високому вакуумі впродовж одного дня. Залишок обробляли 4М хлороводнем у 1,4-діоксані (5 мл, 20 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл) та додавали отриманий розчин у продукту аргонном колбу, що містить 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (98 мг, 0,26 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мг, 0,86 ммоль) та дихлорметан (100 мл). Реакційну суміш знову продували аргонном та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Отриману реакційну суміш промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом ВЕРХ на колонці C18 з сумішшю ацетонітрил/вода як елюентом, у 20 результаті чого отримували сполуку 71 у формі останнього з трьох елюйованих ізомерів (7 мг, 8%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,50 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 5,60 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,18 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,94-1,48 (cm, 10H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (cm, 5H). PXMC (m/z) 604,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Tr = 2,42 хвил.

ПРИКЛАД 72: Сполука 72



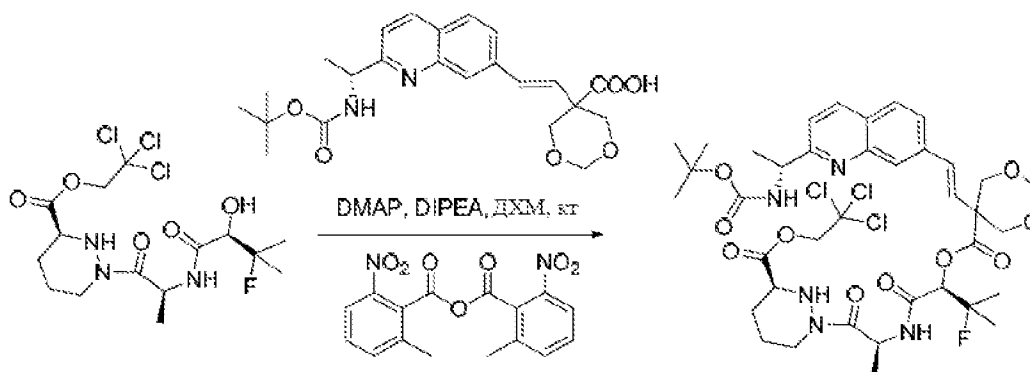
- 30 До розчину 2-аміно-3-фтор-3-метилбутанової кислоти, отриманої з Sigma-Aldrich Inc. (1 г, 7,5 ммоль) у 1М сірчаній кислоті (15 мл, 1М водний розчин), охолодженій до 0°C , додавали розчин нітриту натрію (1,0 г, 15 ммоль) у воді (8 мл). У процесі додавання підтримували температуру нижче 5°C , та перемішували суміш при такій температурі впродовж ночі. Потім цей розчин насичували сульфатом амонію, екстрагували діетиловим ефіром (5 x 25 мл), сушили над сульфатом натрію та випарювали при зниженому тиску, що давало зазначену у заголовку 35 сполуку (0,4 г, 37%) у формі безбарвного масла, яке кристалізувалося після вистоювання. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,34 (d, 1H), 1,35 (d, 6H). PXMC (m/z) 137,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr = 0,79 хвил.

Сполука 72b



Розчин 1d (517 мг, 1,19 ммоль) у дихлорметані (20 мл) охолоджували у ванні, яка містить воду та лід. Додавали по краплям триметилсиліл трифторметансульфонат (398 мг, 1,79 ммоль) при 0 °C у атмосфері азоту, та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали досуха, розчиняли отриманий неочищений залишок (PXMC (m/z) 332,2 /334,3 [M+H]⁺; Tr = 2,06 хвил.) у безводному дихлорметані (20 мл) та охолоджували до 0 °C. До цього додавали сполуку 72a (192 мг, 1,43 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,51 мл, 2,98 ммоль) та (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (633 мг, 1,43 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 8 годин. Суміш випарювали досуха, розчиняли залишок у етилацетаті (100 мл) та промивали 10% лимонною кислотою (100 мл), насиченим NaHCO₃ (100 мл) та сольовим розчином (100 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄, додавали один об'ємний еквівалент гексану та фільтрували цей розчин через 5 см шар силікагелю, шар силікагелю промивали 50 мілілітрами суміші етилацетат/гексан (1/1). Цільовий продукт вимивали етилацетатом (100 мл), концентрували при зниженому тиску та дистильовали разом з дихлорметаном. Сполуку 72b (400 мг, 80%) виділяли після сушки у високому вакуумі впродовж одного дня. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,53 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,92 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 7,1, 4,7 Гц, 1H), 3,86 (qd, J = 6,4, 2,5 Гц, 1H), 3,81–3,60 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,34–2,14 (m, 1H), 2,09–1,90 (m, 2H), 1,87–1,76 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,32 (d, J = 6,4 Гц, 3H). PXMC (m/z) 450,1 [M+H]⁺; Tr = 2,11 хвил.

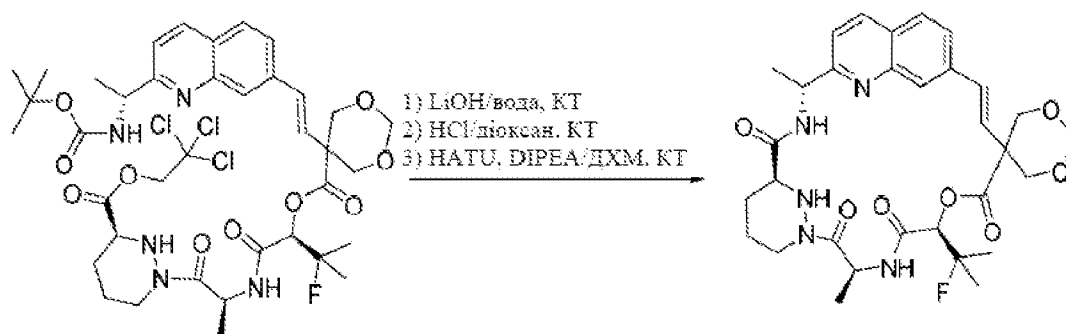
Сполука 72c



У відповідності з процедурою, описаною у Прикладі 70, у висушену у печі, продукту аргонном колбу поміщали ангідрид 2-метил-6-нітробензойної кислоти (172 мг, 0,5 ммоль), 4-диметиламінопіридин (64 мг, 0,50 ммоль), N-Вос-заміщену хінолін 1,3-діоксанкарбонову кислоту 63c (96 мг, 0,25 ммоль) та безводний дихлорметан (10 мл). У отриманий розчин додавали N,N-діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,75 ммоль) та перемішували цю реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. За допомогою шприца додавали Сполуку 72b (168 мг, 0,38 ммоль) у вигляді розчину у безводному дихлорметані (10 мл). Після перемішування впродовж 2

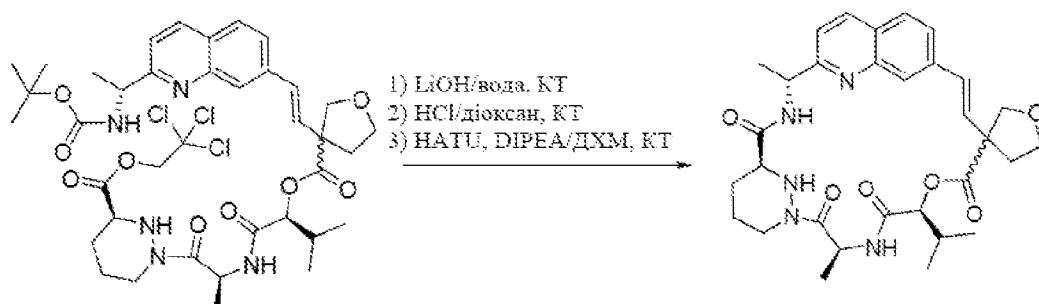
годин при кімнатній температурі реакційну суміш переносили у ділильну лійку та промивали водою (20 мл, 10 мл сольового розчину додавали для підтримання розділення). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл) та сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 72с (149 мг, 73%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,35 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,07–8,01 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,98–6,77 (m, 2H), 5,48 (q, J = 6,5, 6,1 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,25–4,15 (m, 1H), 3,99–3,85 (m, 2H), 3,80–3,55 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,20–2,09 (m, 1H), 2,07–1,94 (m, 1H), 1,92–1,80 (m, 1H), 1,80–1,71 (m, 1H), 1,68–1,64 (m, 6H), 1,59 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Гц, 3H). РХМС (m/z) 860,1/862,5 [M+H]⁺. Тг = 2,64 хвил.

Сполука 72



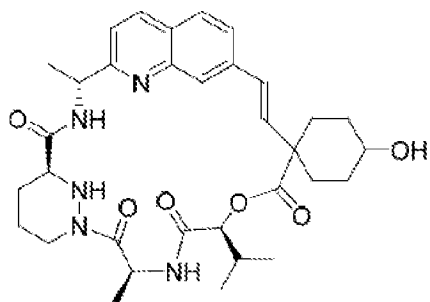
До сполуки 72с (139 мг, 0,17 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали розчин гідроксиду літію (4,5 мг, 0,19 ммоль) у воді (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин додавали 1М хлороводневу кислоту (0,20 мл 1М розчину у воді, 0,20 ммоль) та концентрували реакційну суміш при зниженому тиску, а залишок розділяли між дихлорметаном (50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар збирали, концентрували при зниженому тиску та сушили у високому вакуумі впродовж одного дня. Залишок обробляли 4М хлороводнем у 1,4-діоксані (5 мл, 20 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (5 мл) та додавали отриманий розчин у продукту аргонном колбу, що містить 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (98 мг, 0,26 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мг, 0,86 ммоль) та дихлорметан (100 мл). Реакційну суміш знову продували аргонном та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Отриману реакційну суміш промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 60% етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (32 мг, 33%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,26 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,71 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 5,86 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,77–3,62 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,31–2,24 (m, 1H), 1,99–1,91 (m, 1H), 1,72–1,54 (см, 8H), 1,42 (s, 3H), РХМС (m/z) 612,1 [M+H]⁺. Тг = 2,22 хвил.

ПРИКЛАД 73, Сполука 73



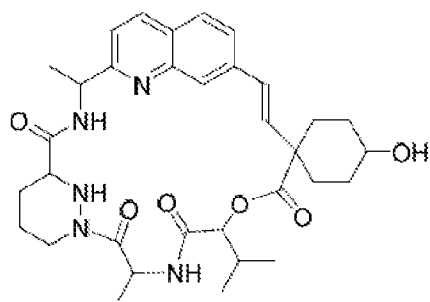
Слідуючи послідовності синтезу, описаній у Прикладі 43, замість використання 1,5 г метил-оксолан-3-карбоксилату (C.A.S. # 53662-85-4), що поставляється Enamine, Ltd., отримували зазначену біс-заміщену секо-кислоту у кількості 110 мг (1,2% вихід). До цієї проміжної сполуки застосовували стандартну послідовність синтезу, описану у Прикладі 70, у результаті чого отримували Сполуку 73, у якій отримували 4 мг після кінцевого очищення методом ВЕРХ у вигляді суміші діастереомерів. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 8,81 (m, 1H), 8,15 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,48-6,33 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,90-3,69 (см, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,68 (см, 3H), 2,31–2,24 (m, 2H), 1,55–1,35 (см, 7H), 0,92–0,82 (см, 7H). РХМС (m/z) 578,2 [M+H], Tr = 2,11 хвил.

ПРИКЛАДИ 74, 75, 76, та 77 - Сполуки 74, 75, 76, та 77

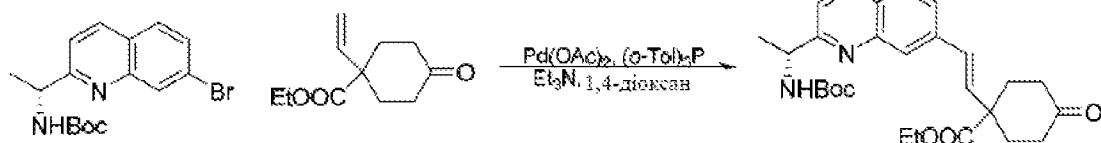


Сполуки 74 та 75

Проміжна сполука 74a

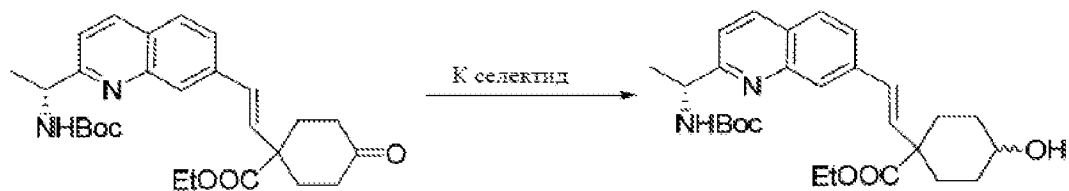


Сполуки 76 та 77



До суміші броміду 39a (556 мг, 1,583 ммоль), етил-4-оксо-1-вінілциклогексанкарбоксилату (отриманого з Small Molecules, Inc.), (559 мг, 2,849 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (70 мг, 0,312 ммоль) та $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ (100 мг, 0,329 ммоль) у 1,4-діоксані (5 мл) додавали NEt_3 (0,72 мл, 5,166 ммоль) та нагрівали отриману суміш при 100 °C впродовж 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Суміш концентрували та обробляли водою та етилацетатом (~50 мл кожного). Суміш фільтрували через шар целіту, фільтрат розділяли на дві фракції. Після екстрагування водної фракції етилацетатом (x 1) дві органічні фракції промивали водою (x 1), об'єднували, сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюентів суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 479 мг (65%) Продукту 74a. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,07 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,76 – 2,56 (m, 2H), 2,57 – 2,38 (m, 4H), 2,18 – 2,00 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). РХМС (m/z) 467,0 [M + H], Tr = 2,33 хвил.

Сполука 74b

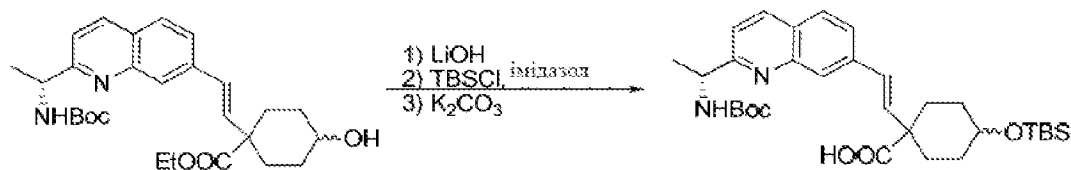


Розчин 74a (237 мг, 0,508 ммоль) у ТГФ (5 мл) перемішували при - 60 °C у ванні, додаючи 1,0 М К-селектрид у ТГФ (0,61 мл). Після того як реакційну суміш повільно нагрівали до 0 °C впродовж 30 хвил., суміш розводили етилацетатом та промивали водою (x 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1), об'єднували дві органічні фракції, сушили

(MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюентів суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 192 мг (81%) сполуки 74b у формі суміші ~4:1. PXMC (m/z) 469,0 [M+H], Tr = 2,20 хвил.

Сполука 74c

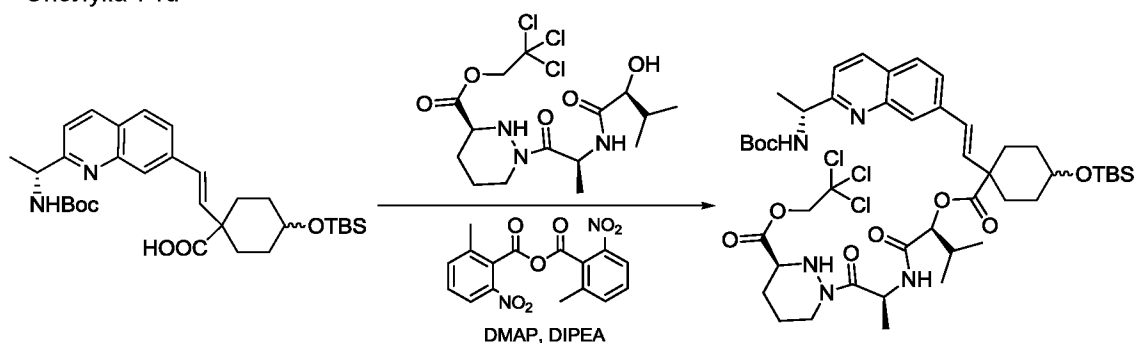
5



Суміш сполуки 74b (192 мг, 0,410 ммоль) та LiOH (87,7 мг, 2,090 ммоль) у ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) та воді (2 мл) перемішували у ванні при 50 °C впродовж 3 год. Суміш концентрували до ~1/3 об'єму, розводили водою, нейтралізували за допомогою 1N HCl (2,2 мл) та екстрагували етилацетатом (x 2). Екстракти промивали водою (x 1), об'єднували, сушили (MgSO₄) та концентрували. Розчин залишку, імідазолу (115 мг, 1,689 ммоль) та TBSCl (79 мг, 0,524 ммоль) у ДМФА перемішували у ванні при 35 °C впродовж 1,5 год., а потім додавали додаткову кількість імідазолу (102 мг, 1,498 ммоль) та додавали TBSCl (77 мг, 0,511 ммоль). Отриману суміш перемішували при 35 °C впродовж 17 год., концентрували та розводили етилацетатом, а потім промивали 5% розчином LiCl (x 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок розчиняли у ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) та воді (2 мл) та перемішували з K₂CO₃ (226 мг, 1,635 ммоль) при КТ впродовж 30 хвил. Цей розчин концентрували до ~1/2 об'єму, розводили водою та підкисляли 1N розчином HCl (~3,5 мл), а потім екстрагували етилацетатом (x 2). Екстракти промивали водою (x 1), об'єднували, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 193 мг (85%) Продукту 74c у вигляді приблизно ~4:1 суміші ізомерів. PXMC (m/z) 555,1 [M + H], Tr = 2,60 хвил.

25

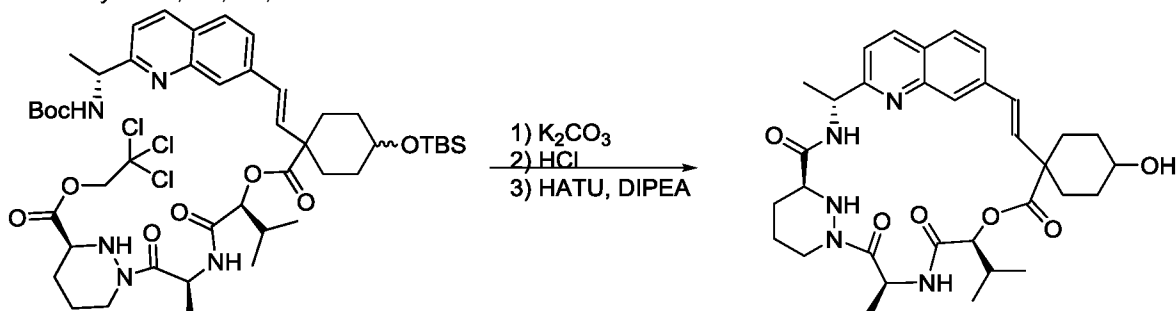
Сполука 74d



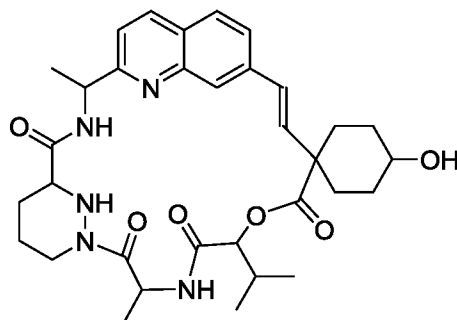
Суміш кислоти 74c (131 мг, 0,236 ммоль), Сполуки 1e (125 мг, 0,289 ммоль), реагенту Шиїни (98 мг, 0,285 ммоль) та DMAP (72 мг, 0,589 ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (3 мл) при КТ. Через 3 хвил. додавали DIPEA (0,1 мл, 0,574 ммоль) та перемішували отриману суміш при КТ впродовж 16,5 год. Суміш розводили етилацетатом та промивали водою (x 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1, об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 90 мг (39%) сполуки 74d у формі суміші. PXMC (m/z) 968,2 [M + H], Tr = 3,04 хвил.

35

Сполуки 74, 75, 76, та 77



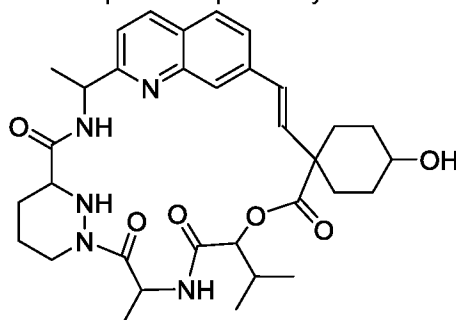
Сполуки 74 та 75



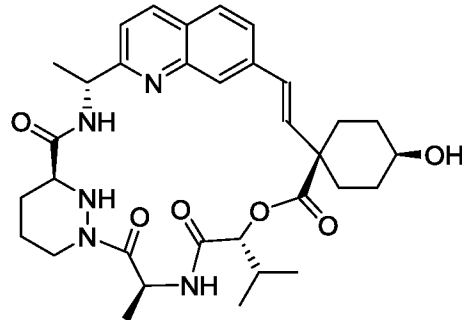
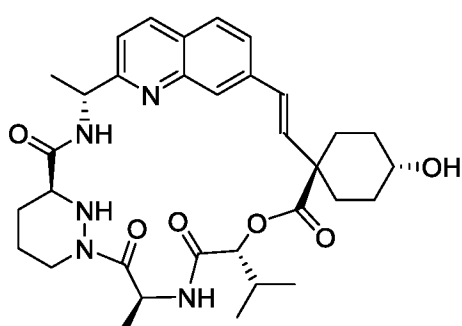
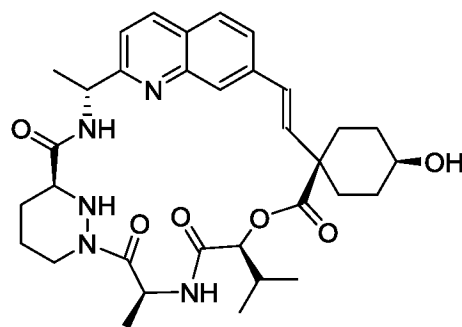
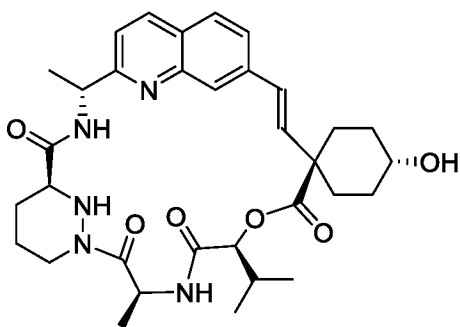
Сполуки 76 та 77

- До суміші сполуки 74d (90 мг, 0,093 ммоль) у ТГФ (1 мл), MeOH (1 мл) та води (1 мл) додавали K_2CO_3 (89 мг, 0,644 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C впродовж 2,5 год., 64 год. у морозилці, при КТ впродовж 3 год., та при 30 °C впродовж 1,5 год. Суміш розводили насиченим розчином NaCl та екстрагували етилацетатом (x 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили ($MgSO_4$), концентрували та сушили у вакуумі. Залишок розчиняли у 4Н HCl у діоксані (3 мл) та перемішували при КТ впродовж 45 хвил., а потім концентрували та сушили у вакуумі впродовж 2 год., у результаті чого отримували неочищену гідроксиамінокислоту. Суспензію HATU (177 мг, 0,466 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл) перемішували при КТ по мірі додавання впродовж 5 хвилин розчину неочищеної гідроксиамінокислоти та DIPEA (0,13 мл, 0,746 ммоль) у ДМФА (7,5 мл). Через 1,5 год. при КТ суміш концентрували, а залишок розводили етилацетатом, а потім промивали 5% розчином LiCl (x 2), 0,1 Н розчином HCl (x 1) та водою (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили ($MgSO_4$) та концентрували. Залишок відділяли препаративною ВЕРХ з використанням напівпрепаративної колонки 21,2 x 250 мм 10 мікрон C18 Phenomenex Gemini та суміші ацетонітрил/вода (яка містить модифікатор - 0,1% ТФОК) як рухому фазу при швидкості потоку 20 мл/хвил. з 50 хвилинним градієнтом наступної структури: 0 хвил. – 5 хвил.: 20% ацетонітрила; 5 хвил. – 48 хвил.: від 20% ацетонітрилу до 80% ацетонітрилу; 48 хвил. – 50 хвил.: 80% ацетонітрилу, у результаті чого отримували чотири окремі фракції, які містять продукт. Потім кожну фракцію окремо концентрували для видалення MeCN, нейтралізували розчином $NaHCO_3$, розводили водою та екстрагували етилацетатом (x 2). Розділені екстракти концентрували, у результаті чого отримували 4,6 мг (8%) сполуки 74, 1,1 мг (2%) сполуки 75, 10,5 мг (19%) сполуки 76, та 2,3 мг (4%) сполуки 77.

Сполуки 74-77 представляють стереоізомери сполуки:



передбачені стереоізомери включають:



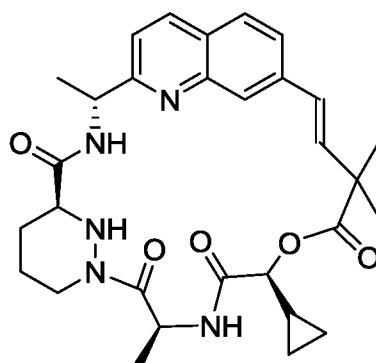
Сполука 74: Елюйований першим ізомер. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,79 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 13,2, 4,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,57 (dd, J = 11,7, 2,8 Гц, 1H), 2,68 (td, J = 13,0, 3,3 Гц, 1H), 2,25 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,21 – 2,06 (m, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 3H), 1,84 – 1,63 (m, 5H), 1,60 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,61 – 1,47 (m, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,05 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Гц, 3H). РХМС (m/z) 606,3 [$M + H$], T_r = 2,03 хвил.

Сполука 75: Елюйований другим ізомер. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,25 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,57 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 2,33 (dd, J = 13,0, 3,9 Гц, 1H), 2,29 – 2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,78 – 1,38 (m, 3H), 1,61 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,28 (s, 4H), 1,07 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,04 d, J = 6,8 Гц, 3H). РХМС (m/z) 606,3 [$M + H$], T_r = 2,02 хвил.

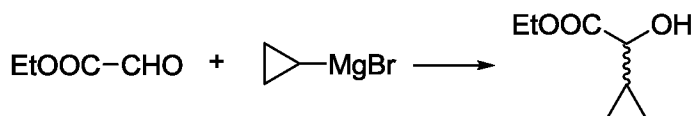
Сполука 76: Елюйований третім ізомер. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,43 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,33 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,85 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,19 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,41 (dd, J = 11,8, 2,8 Гц, 1H), 2,79 (td, J = 12,8, 3,2 Гц, 1H), 2,39 (dd, J = 13,2, 3,4 Гц, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,44 – 1,61 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,22 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,04 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Гц, 3H). РХМС (m/z) 606,3 [$M + H$], T_r = 2,10 хвил.

Сполука 77: Елюйований четвертим ізомер. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,45 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,88 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,17 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 3,71 – 3,54 (m, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 2,63 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,77 – 1,59 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,54 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 1,41 (q, J = 13,0 Гц, 1H), 1,35 – 1,26 (m, 2H), 1,26 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Гц, 3H). РХМС (m/z) 606,3 [$M + H$], T_r = 2,11 хвил.

ПРИКЛАДИ 78 та ПРИКЛАД 79 - Сполуки 78 та 79

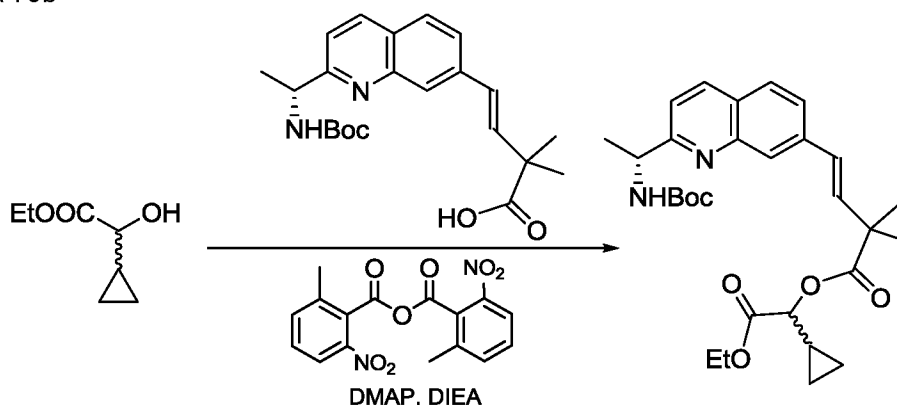


Сполука 78a



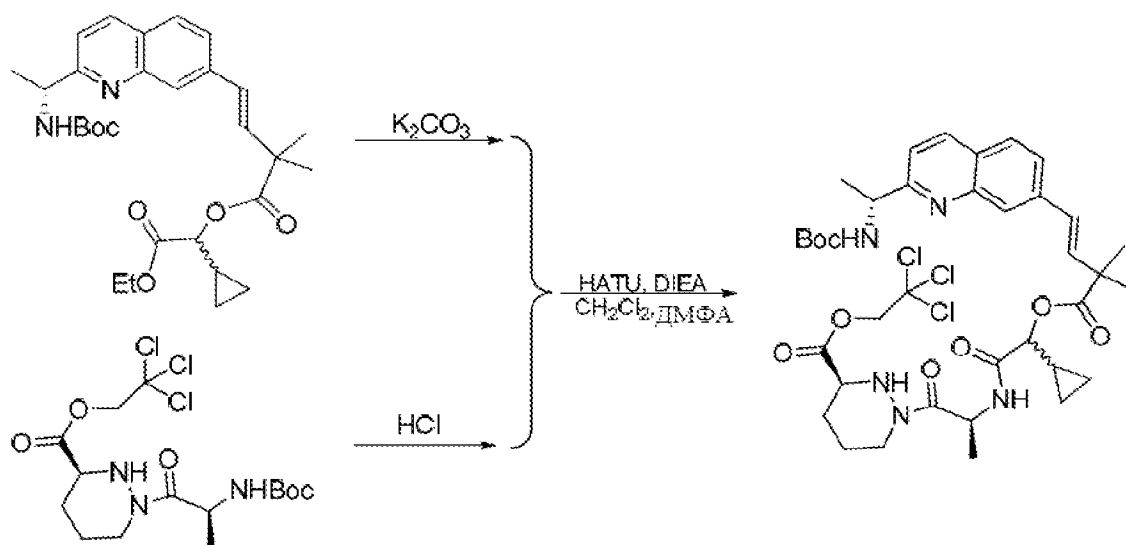
Розчин 50% етилглюксалату у толуолі (5,15 мл, 26 ммоль) у ТГФ (50 мл) перемішували у ванні при -20 – -30 °С по мере того як впродовж 10 хвилин додавали 0,5 М циклопропілмагнію бромід у ТГФ (50 мл) додавали. Через 2 год. у ванні при -30 °С реакційну суміш гасили водою (250 мл) та екстрагували етилацетатом (x 3). Екстракти промивали водою (x 1), об'єднували, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 882 мг (17%) сполуки 78a з 72% чистотою. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 4,27 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,77 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,15 – 1,03 (m, 1H), 0,59 – 0,46 (m, 3H), 0,46 – 0,38 (m, 1H).

Сполука 78b



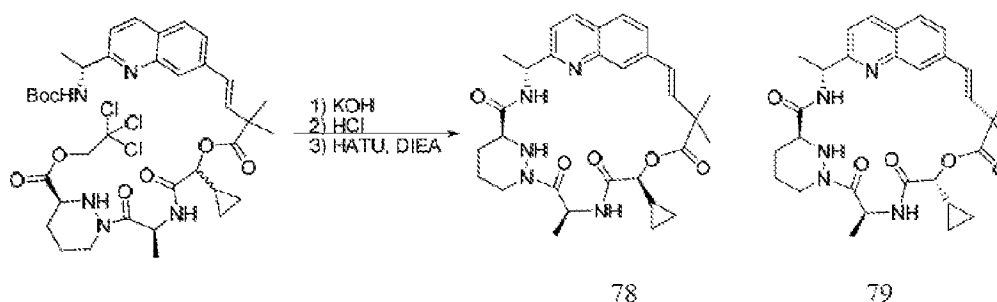
До розчину зазначеної кислоти (100 мг, 0,260 ммоль), спирту (75 мг, 0,375 ммоль, 72% чистоти), та DMAP (79 мг, 0,647 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) додавали реагент Шиїна (Shiina) (180 мг, 0,523 ммоль) та DIEA (0,24 мл, 1,378 ммоль) при КТ. Через 16,5 год. при КТ суміш концентрували та розчиняли залишок у етилацетаті, а потім промивали розведеним розчином лимонної кислоти (x 1) та розчином NaHCO₃ (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1), об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 76 мг (57%) Продукту 78b у вигляді суміші діастереомерів. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,09 – 4,87 (m, 1H), 4,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,21 (p, J = 7,0 Гц, 2H), 1,53 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 0,72 – 0,52 (m, 3H), 0,51 – 0,41 (m, 1H). PXMC (m/z) 511,0 [M + H], Tr = 2,49 хвил.

Сполука 78c



До розчину етилового ефіру учасника реакції 78b (76 мг, 0,149 ммоль) у ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) та воді (2 мл) додавали K_2CO_3 (104 мг, 0,752 ммоль) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C впродовж 1,5 год. та при КТ впродовж 10,5 год. суміш підкисляли за допомогою 1Н HCl (1,6 мл), розводили водою та екстрагували етилацетатом (x 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1), об'єднували дві органічні фракції, сушили ($MgSO_4$) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 49 мг (68%) проміжного продукту з ~15% домішок. РХМС (m/z) 483,0 [M + H]. Розчин дипептиду (48 мг, 0,111 ммоль) у 4Н HCl у діоксані (2 мл) перемішували при КТ впродовж 1 год. Після концентрування суміші та випарювання залишку разом з толуолом розчин отриманої раніше кислоти (49 мг) та HATU (80 мг, 0,210 ммоль) у CH_2Cl_2 (3 мл) та ДМФА (1 мл) перемішували при КТ, додаючи DIEA (0,1 мл, 0,574 ммоль). Через 30 хвил. при КТ суміш розводили етилацетатом та промивали 5% розчином LiCl (x 2), розчином лимонної кислоти (x 1), насиченим $NaHCO_3$, (x 1) та насиченим розчином NaCl (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1), об'єднували дві органічні фракції, сушили ($MgSO_4$) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 64 мг (79%) Продукту 78с у вигляді суміші діастереомерів 1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 16,5, 7,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 16,2, 3,8 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,37 – 5,20 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,92 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,77 (dd, J = 7,8, 3,2 Гц, 1H), 4,69 (dd, J = 11,9, 3,7 Гц, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 1H), 3,81 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,84 (br, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,77 – 1,59 (m, 2H), 1,55 (S, 3H), 1,53 (S, 3H), 1,51 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,24 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,50 (m, 3H). РХМС (m/z) 796,0 [M + H], Tr = 2,50 хвил.

Сполука 78 та Сполука 79



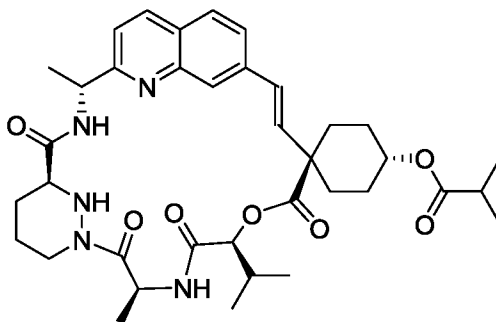
Суміш сполуки, що приймає участь у реакції, (64 мг, 0,080 ммоль) у ТГФ (1 мл) та воді (1 мл) перемішували при 0°C, додаючи 1Н КОН (0,09 мл). Після перемішування при 0 °C впродовж 1,25 год. суміш підкисляли з використанням 1Н HCl (0,1 мл), розводили водою та екстрагували етилацетатом (x 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили ($MgSO_4$) та концентрували. Залишок розчиняли у 4Н HCl у діоксані (2

мл) та перемішували при КТ впродовж 1 год. Після концентрування суміші та випарювання залишку разом з толуолом, розчин залишку та НАТУ (155 мг, 0,408 ммоль) у ДМФА (2,5 мл) та CH_2Cl_2 (25 мл) перемішували при 0 °С, додаючи DIEA (0,12 мл, 0,689 ммоль). Через 30 хвил. розчин концентрували, розводили етилацетатом, а потім промивали 5% розчином LiCl (x 2), розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO_3 (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок відділяли препаративною ВЕРХ, у результаті чого отримували 2 фракції. Кожну фракцію окремо концентрували для видалення MeCN , нейтралізували розчином NaHCO_3 , розводили водою та екстрагували етилацетатом (x 2). Екстракти об'єднували, сушили (MgSO_4), та концентрували, у результаті чого отримували 11,9 мг (23%) сполуки 78 та 11,0 мг (22%) сполуки 79.

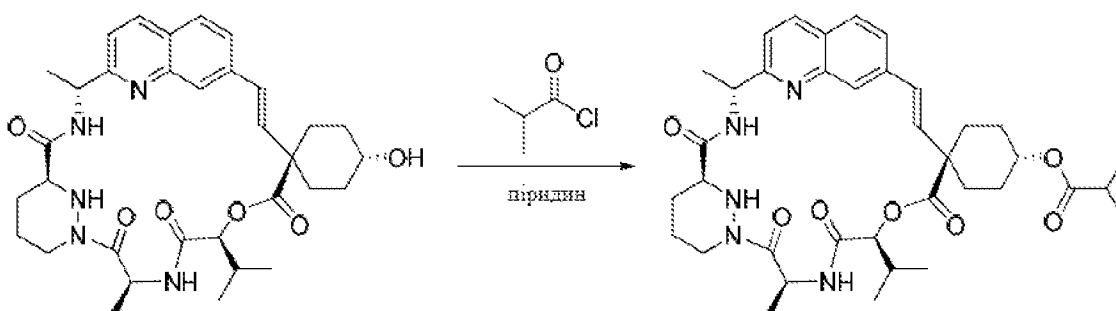
Сполука 78: ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,63 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 5,87 – 5,72 (m, 1H), 5,14 – 5,01 (m, 1H), 4,89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 13,8, 4,4 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,69 (td, J = 13,0, 3,3 Гц, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 1,94 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 1,76 – 1,61 (m, 1H), 1,59 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,69 – 0,57 (m, 3H), 0,56 – 0,42 (m, 1H). РХМС (m/z) 548,3 [M + H], Tr = 2,25 хвил.

Сполука 79: ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,27 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 5,91 – 5,76 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 8,8, 4,0 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 11,9, 2,9 Гц, 1H), 2,69 (td, J = 13,1, 3,3 Гц, 1H), 2,32 (dd, J = 13,4, 3,4 Гц, 1H), 1,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,68 (qt, J = 13,4, 4,4 Гц, 1H), 1,57 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,56 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 – 1,45 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,28 (s, 1H), 0,78 – 0,59 (m, 3H), 0,50 (m, 1H). РХМС (m/z) 548,3 [M + H], Tr = 2,33 хвил.

ПРИКЛАД 80, Сполука 80



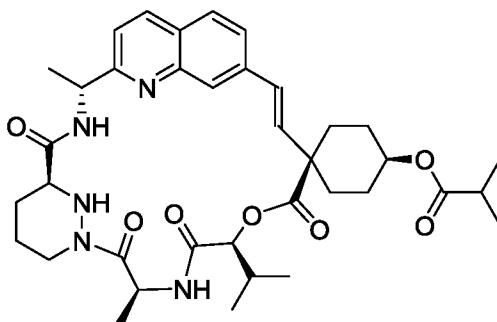
Сполука 80



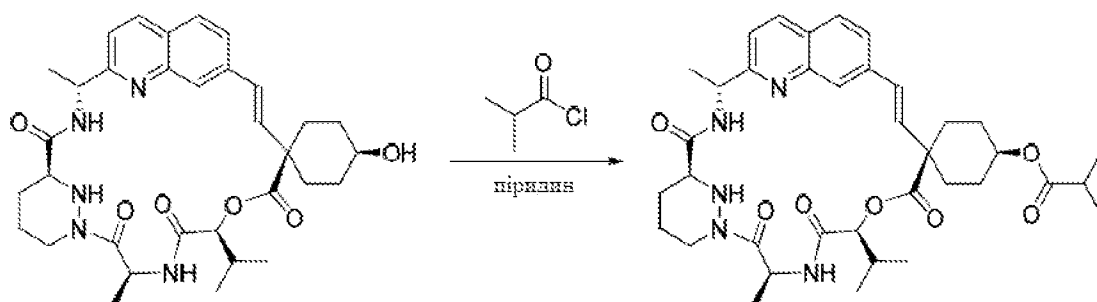
До розчину сполуки 74 (7,13 мг, 0,012 ммоль) у піридині (0,15 мл) додавали ізобутирилхлорид (0,05 мл) при КТ. Через 1 год. при КТ суміш розводили етилацетатом, промивали розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO_3 (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1), об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням гексанов – етилацетату як елюентів, у результаті чого отримували 6,4 мг (80%) Продукту 80. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,83 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,07 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 13,5, 4,1 Гц, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 1H), 2,68 (td, J = 13,2, 3,4

Гц, 1H), 2,60 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 2,33 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 2,25 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 2,05 – 1,76 (m, 7H), 1,76 – 1,63 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,0 Гц, 6H), 1,06 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Гц, 3H). РХМС (m/z) 676,3 [M + H], Tr = 1,35 хвил.

5 ПРИКЛАД 81, Сполука 81



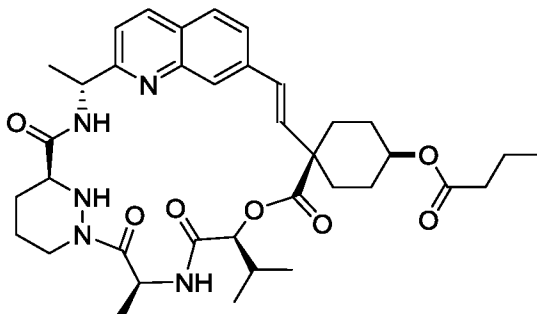
Сполука 81



10

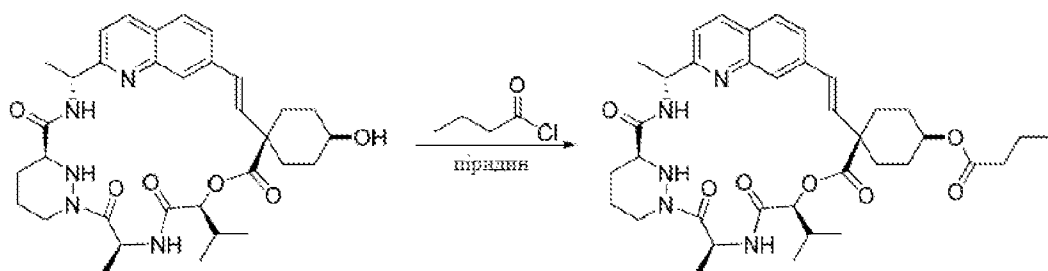
До розчину сполуки 75 (6,6 мг, 0,011 ммоль) у піридині (0,15 мл) додавали ізобутирилхлорид (0,05 мл) при КТ. Через 1 год. при КТ суміш розводили етилацетатом, промивали розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO₃ (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 5,1 мг (69%) Продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,27 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,81 (p, J = 7,4 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,08 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,42 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 11,6, 3,2 Гц, 1H), 2,68 (td, J = 12,8, 3,2 Гц, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,52 (hept, J = 7,0 Гц, 1H), 2,35 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 2,30 – 2,11 (m, 2H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,75 (td, J = 13,6, 2,8 Гц, 1H), 1,71 – 1,40 (m, 5H), 1,61 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,14 (d, J = 7,0 Гц, 6H), 1,08 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,03 (d, J = 6,7 Гц, 3H). РХМС (m/z) 676,5 [M + H], Tr = 1,20 хвил.

ПРИКЛАД 82, Сполука 82



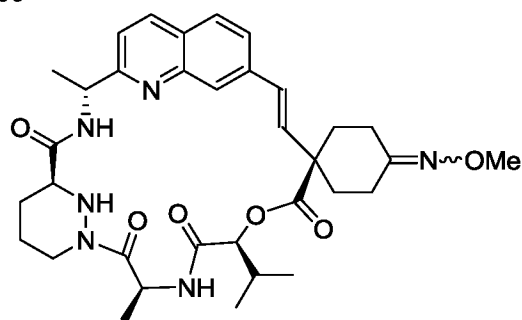
25

Сполука 82

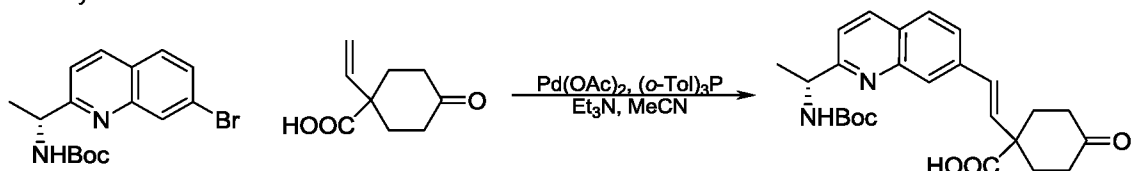


До розчину сполуки 75 (7,0 мг, 0,012 ммоль) у піридині (0,15 мл) додавали н-бутирилхлорид (0,05 мл) при КТ. Через 1 год. при КТ суміш розводили етилацетатом, промивали 10% розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO_3 (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 5,7 мг (73%) Продукту 82. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,68 (td, J = 12,8, 3,2 Гц, 1H), 2,58 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,28 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,80 – 1,38 (m, 9H), 1,61 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,03 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Гц, 3H). РХМС (m/z) 676,4 [M + H], Tr = 1,19 хвил.

ПРИКЛАД 83, Сполука 83

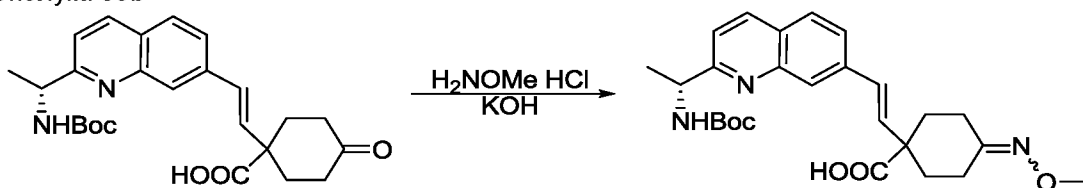


Сполука 83a



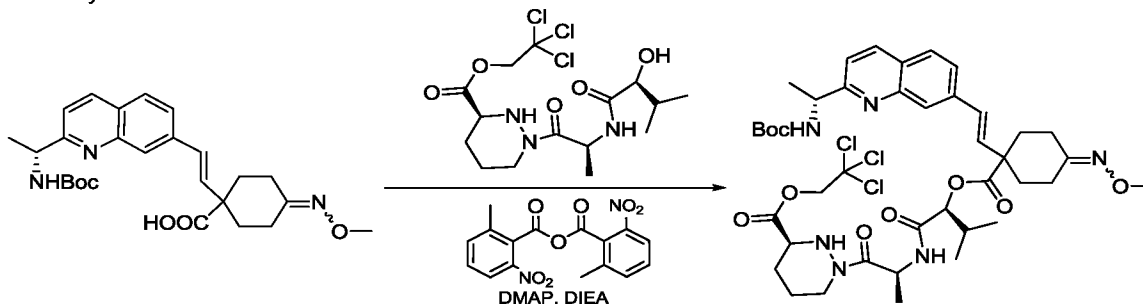
До суміші [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру 39a (1160 мг, 3,303 ммоль), вінілової кислоти (833 мг, 4,953 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (149 мг, 0,664 ммоль) та (o-Tol) $_3\text{P}$ (203 мг, 0,667 ммоль) у діоксані (18 мл) додавали NEt_3 (1,65 мл, 11,838 ммоль) та нагрівали отриману суміш при 100 °C впродовж 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Суміш фільтрували через шар целіт та розводили фільтрат етилацетатом, а потім промивали водою (x 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) дві органічні фракції промивали водою (x 1), об'єднували, сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 1033 мг (71%) Продукту 83a. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d): δ 8,23 (s, 1H), 8,14 (br d, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (br, 1H), 6,87 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,81 – 2,58 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,55 (br, 3H), 1,40 (s, 9H). РХМС (m/z) 439,0 [M + H], Tr = 0,87 хвил.

Сполука 83b



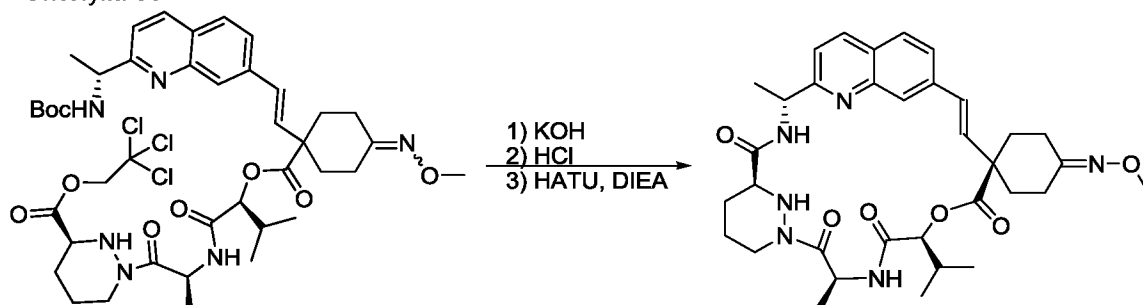
Розчин сполуки 83а (150 мг, 0,342 ммоль) у MeOH (2 мл) та воді (2 мл) перемішували при КТ, додаючи одночасно метоксиламіну гідрохлорид (70 мг, 0,838 ммоль) та 1 н. KOH (0,7 мл). Через 1 год. при КТ суміш розводили етилацетатом та промивали 10% лимонною кислотою (х 1) та водою (х1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (х 1), дві органічні фракції промивали водою (х 1), об'єднували, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням для елюювання гексанів – етилацетату, у результаті чого отримували 144 мг (90%) Продукту 83b. РХМС (m/z) 468,0 [M + H], Tr = 0,98 хвил.

Сполука 83с



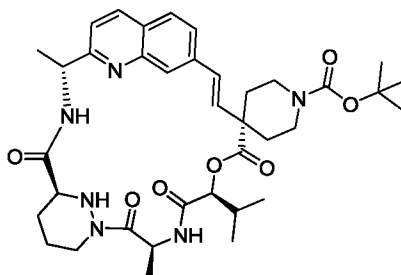
Суміш кислоти 83b (144 мг, 0,308 ммоль), сполуки 1е (162 мг, 0,374 ммоль), реагенту Шиїни (Shiina) (276 мг, 0,802 ммоль) та DMAP (107 мг, 0,876 ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (5 мл) при КТ. Через 3 хвил. додавали DIEA (0,15 мл, 0,861 ммоль) та перемішували отриману суміш при КТ впродовж 16 год. Суміш розводили етилацетатом та промивали водою (х 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (х 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 161 мг (59%) Продукту 83с у вигляді суміші ізомерів. РХМС (m/z) 881,3 [M + H], Tr = 1,37 хвил.

Сполука 83

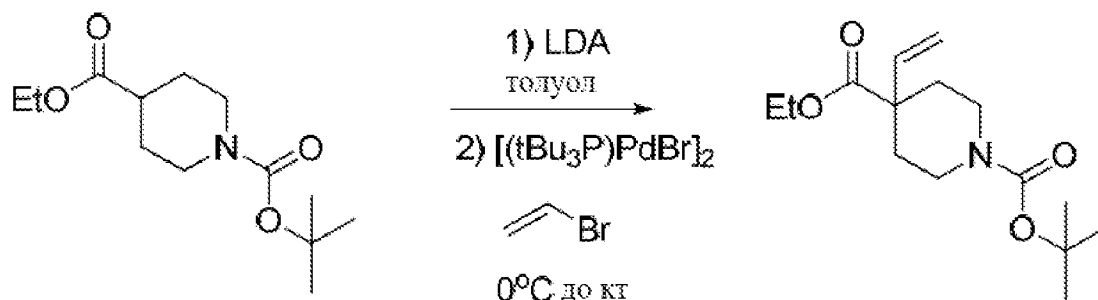


Суміш сполуки 83с (161 мг, 0,182 ммоль) у ТГФ (2 мл) та воді (2 мл) перемішували при 0 °С, додаючи 1Н KOH (0,19 мл). Після перемішування при 0 °С впродовж 1 год. суміш підкисляли з використанням 1н. HCl (0,20 мл), розводили водою та екстрагували етилацетатом (х 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (х 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок перемішували у CH₂Cl₂ (2 мл) та 4 н. HCl у діоксані (2 мл) при КТ впродовж 1 год. Після концентрування суміші та випарювання залишку разом з толуолом (х 2), розчин залишку та HATU (150 мг, 0,394 ммоль) у ДМФА (2,5 мл) та CH₂Cl₂ (50 мл) перемішували при 0 °С, додаючи одночасно DIEA (0,2 мл, 1,148 ммоль). Через 1,5 год. при 0 °С розчин концентрували, розводили етилацетатом, а потім промивали 5% розчином LiCl (х 2). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (х 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат. Частково очищений продукт далі очищали препаративною ВЕРХ, у результаті чого отримували 17,2 мг (23%) Сполуки 83 у вигляді одного ізомеру. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,40 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,87 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,30 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,12 – 5,01 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 13,8, 4,2 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 3,18 (dt, J = 15,0, 4,3 Гц, 1H), 2,68 (td, J = 13,0, 3,2 Гц, 1H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,11 (m, 5H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 1,83 – 1,62 (m, 3H), 1,60 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,51 (dd, J = 13,3, 9,6 Гц, 1H), 1,06 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 3H). РХМС (m/z) 633,5 [M + H], Tr = 1,05 хвил.

ПРИКЛАД 84, Сполука 84



Сполука 84а

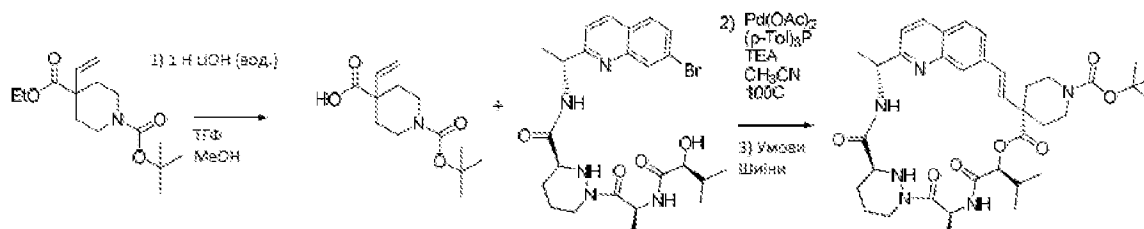


5

1-трет-бутил-4-етил-4-вінілпіперидин-1,4-дикарбоксилат 84а готували у відповідності з відомим способом, описаним для арилювання еноляту у Bercot, E. A. et al. у Organic Letters, 2008, 10, р. 5251-5254, використовуючи 1-трет-бутил-4-етил-піперидин-1,4-дикарбоксилат, з 12% виходом.

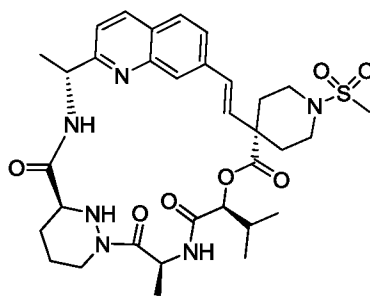
¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 5,76 (dd, J = 17,5, 10,7 Гц, 1H), 5,19 – 5,02 (m, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,80 – 3,59 (m, 2H), 3,02 (ddd, J = 13,8, 10,2, 3,3 Гц, 2H), 2,10 (dt, J = 13,6, 3,2, 1,6 Гц, 2H), 1,56 (ddd, J = 13,7, 10,1, 4,1 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (t, J = 7,1 Гц, 3H). РХМС [M+H]⁺ = 184,05 (-Boc). Tr = 2,43 хвил.

Сполука 84

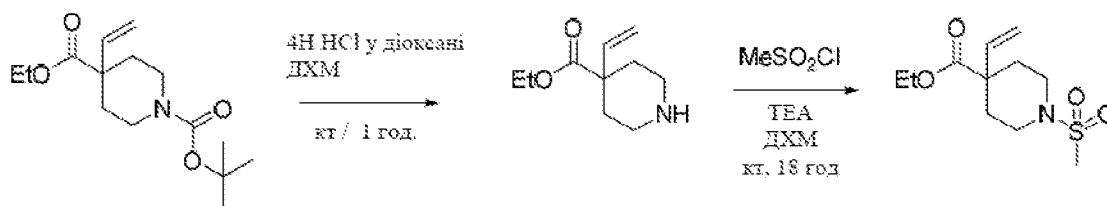


1-трет-бутил 4-етил піперидин-1,4-дикарбоксилат (282 мг) гідролізували до відповідної кислоти, яку далі використовували у реакції Хека, а потім у реакції Шиїни, з одержанням сполуки 84 (129 мг) у відповідності зі способом, описаним у Прикладі 36. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,41 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,28 – 8,18 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,86 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,15 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,96 – 3,80 (m, 2H), 2,79 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 2,47 – 2,15 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,7 Гц, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,32 – 1,16 (m, 10H), 1,04 (dd, J = 8,3, 6,7 Гц, 6H). РХМС [M+H]⁺ = 691,30; Tr = 2,02 хвил.

ПРИКЛАД 85, Сполука 85



Сполука 85a



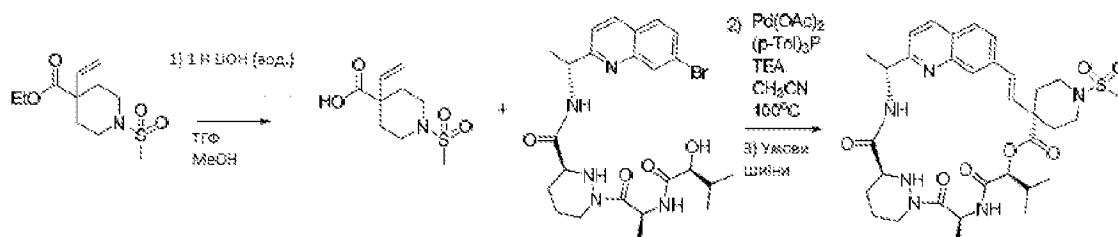
5

У відповідності з процедурою, описаною у Прикладі 84 видаляли групу N-Вос 1-трет-бутил 4-етил-4-вінілпіперидин-1,4-дикарбоксилату 84a (450 мг) видаляли шляхом обробки 4 н. розчину HCl у діоксані/ДХМ при КТ впродовж 1 год. у результаті чого отримували етил 4-вінілпіперидин-4-карбоксилат. Здійснювали реакцію етил 4-вінілпіперидин-4-карбоксилату з MsCl з

10

TEA(триетилацетатом) у ДХМ при КТ впродовж 18 год. у результаті чого отримували етил 1-(метилсульфоніл)-4-вінілпіперидин-4-карбоксилат 85a (409 мг, 98% вихід). РХМС $[M+H]^+ = 249,90$ (-Вос); Tr = 1,96 хвил.

Сполука 85



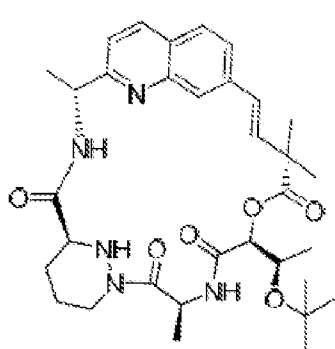
15

Сполуку 85a (409 мг) гідролізували до відповідної кислоти та піддавали матеріал реакції сполучення по Хеку та використовували реакцію лактонізації в умовах Шиїни, для одержання сполуки 85 (34 мг), як описано у Прикладі 84. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,85 – 7,74 (m, 2H), 7,70 – 7,58 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 132,8, 16,3 Гц, 2H), 5,79 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,05 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 18,6, 5,4 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,53 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 2,34 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 2,30 – 2,09 (m, 2H), 2,04 – 1,82 (m, 3H), 1,64 (dd, J = 10,8, 6,5 Гц, 1H), 1,57 (dd, J = 10,6, 7,0 Гц, 6H), 1,49 (dd, J = 9,7, 5,2

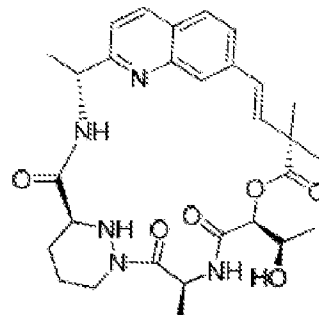
25

Гц, 1H), 1,45 – 1,18 (m, 2H), 1,02 (dd, J = 17,8, 6,7 Гц, 6H). РХМС $[M+H]^+ = 669,49$; Tr = 0,95 хвил.

ПРИКЛАД 86 та ПРИКЛАД 87 – Сполуки 86 та 87



86



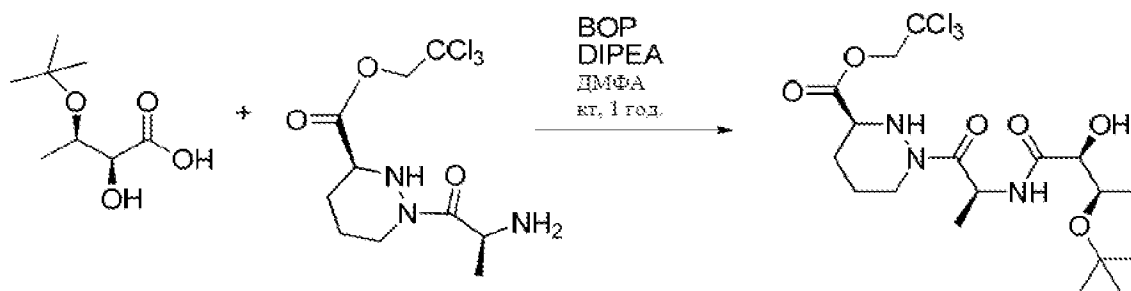
87

Сполука 86а



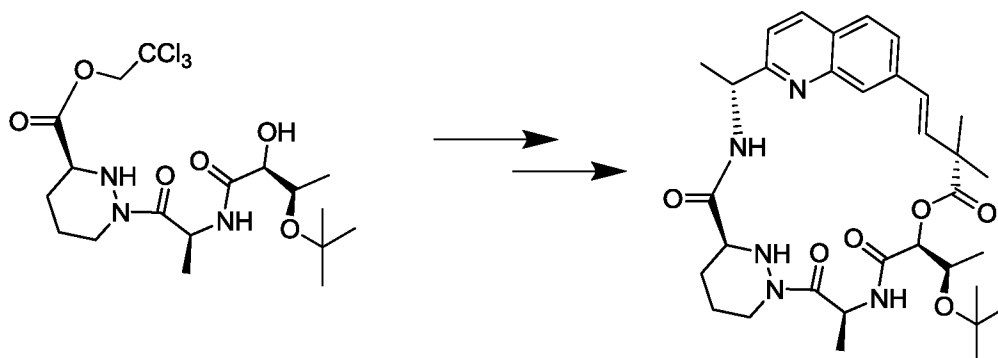
Реагент t-бутил-L-треонін (постачений Sigma-Aldrich, Inc.) (1 г, 5,7 ммоль) у розчині вода (7 мл)/ацетон (14 мл)/серна кислота (7,2 мл) охолоджували до 0°C. Додавали по краплям розчин нітриту натрію (1,18г, 17,1 ммоль) у воді (5 мл). Суміш перемішували та нагрівали до КТ впродовж ночі. Після видалення ацетону шляхом роторного випарювання двічі екстрагували залишок етилацетатом та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили за допомогою (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash на колонці з силікагелем з використанням MeOH/ДХМ. У результаті отримували 674 мг (67% вихід) (2S,3R)-3-трет-бутоксид-2-гідроксибутанової кислоти 86а. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 4,18 – 4,02 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,32 – 1,25 (m, 12H).

Сполука 86b



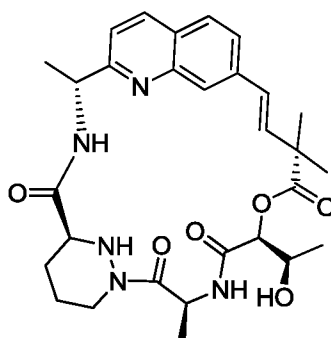
Здійснювали реакцію (2S,3R)-3-трет-бутоксид-2-гідроксибутанової кислоти 86а (337 мг, 1,9 ммоль) із зазначеним дипептидом, отриманим у результаті видалення групи N-Boc з 1d як описано у синтезі сполуки 1e (1,2 екв.) з DIPEA (2 мл), BOP (924 мг, 2,09 ммоль) у ДМФА при 0°C впродовж 30 хвил., та потім при КТ впродовж 30 хвил. Реакцію гасили 3% водним розчином LiCl. Цей розчин двічі екстрагували етилацетатом та промивали сольовим розчином. Органічний шар просушували (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash на колонці з силікагелем з використанням MeOH/ДХМ. Отримували 599 мг (64% вихід) цільового трипептиду 86b. РХМС [M+H]⁺ = 489,88(100%), T_r = 1,05 хвил.

Сполука 86



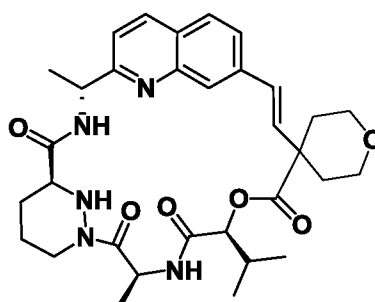
313 мг трипептиду 86b перетворювали у кінцеву сполуку 86, використовуючи послідовність синтезу, ідентичну описаній у Прикладі 84, у результаті отримували 7 мг Сполуки 86. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,57-6,35 (dd, J = 132,8, 16,3 Гц, 2H), 5,79 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,05 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 18,6, 5,4 Гц, 1H), 2,78 (s, 9H), 2,70 – 2,63 (m, 1H), 2,27 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 1,90 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 10,6, 7,0 Гц, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (m, 12H). РХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 608,25; Tr = 1,17 хвил.

Сполука 87

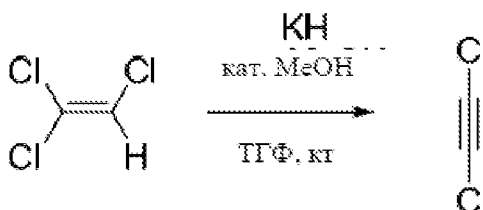


17 мг сполуки 87 отримували як побічний продукт у синтезі 86, описаному вище. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,94 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,54-6,31 (dd, J = 132,8, 16,3 Гц, 2H), 5,76 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,33 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,05 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 18,6, 5,4 Гц, 1H), 2,70 – 2,63 (m, 1H), 2,27 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 1,90 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 10,6, 7,0 Гц, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (m, 12H). РХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 552,31; Tr = 0,90 хвил.

ПРИКЛАД 88, Сполука 88



Сполука 88а: 1,2-дихлорацетилен



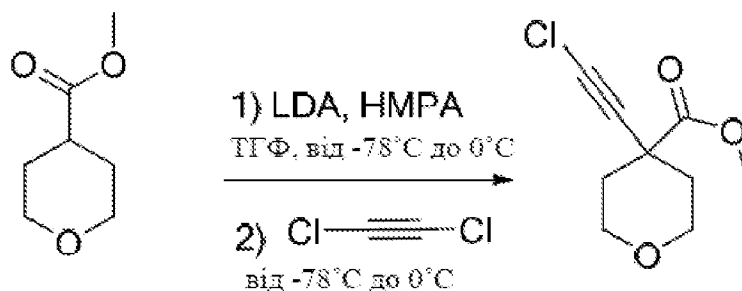
У висушену у печі, продуту аргонном колбу поміщали гідроксид калію, що не містить масла, (з 1740 мг приблизно 30% дисперсії у мінеральному маслі, приблизно 13 ммоль), безводний тетрагідрофуран (10 мл) та гексан (1 мл). Колбу знову продували аргонном та додавали

5

трихлоретилен (900 мкл, 1,32 г, 10 ммоль), а потім сухий метанол (10 мкл, 7,9 мг, 0,25 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж двох годин. Після закінчення цього часу додавали гексан (10 мл) та отриманий розчин відразу використовували на наступному етапі.

Сполука 88b: 4-хлорацетилен-тетрагідропіран-4-карбонової кислоти метиловий ефір

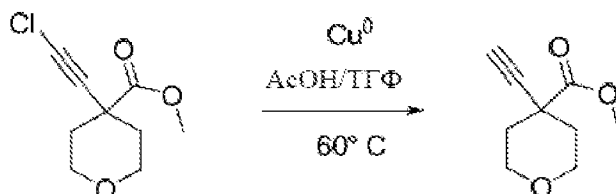
10



У висушену у печі, продуту аргонном колбу додавали тетрагідрофуран (50 мл) та охолоджували розчин у ванні з льодом. Додавали 1,8 М розчин діізопропіламіду літію (7,2 мл, 13 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/гептан/етилбензол. Отриманий розчин охолоджували до -78° С та обробляли по краплям метилтетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилатом (Sigma-Aldrich) (1,20 мл, 1,30 г, 9 ммоль), а потім гексаметилфосфорамідом (1,56 мл, 1,61 г, 9 ммоль). Отриманий розчин нагрівали 0° С, перемішували впродовж 20 хвил., охолоджували до -78° С та обробляли по краплям попередньо охолодженим (0°C) розчином 1,2-дихлорацетилену (приблизно 10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78° С впродовж 30 хвилин, а потім давали їй нагрітися до кімнатної температури. Через 4 години при кімнатній температурі реакційну суміш вливали у колотий лід та екстрагували діетиловим ефіром (200 мл) (для підтримання розділення додавали 5 мл сольового розчину). Органічну фазу відділяли та промивали водою (200 мл). Цю водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (100 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували через 2 см шар силікагелю (шар силікагелю промивали 50 мілілітрами етилацетату), а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (градієнт від 0 до 15% етилацетату у ізогексанах), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,22 г, 67%) у формі безбарвного масла. $R_f = 0,48$, 30% етилацетат у ізогексанах, фосфомолібденова кислота у етанолі. $PXMC (m/z) 203,2 / 205,3 [M+H]^+$ Tr = 3,12 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 мм, 3,5 хвил., 2мл/хвил., 5–100% ацетонітрил/вода, 0,1% градієнт модифікатора оцтової кислоти). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,79-3,65 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Сполука 88с: 4-ацетилен-тетрагідропіран-4-карбонової кислоти метиловий ефір

35



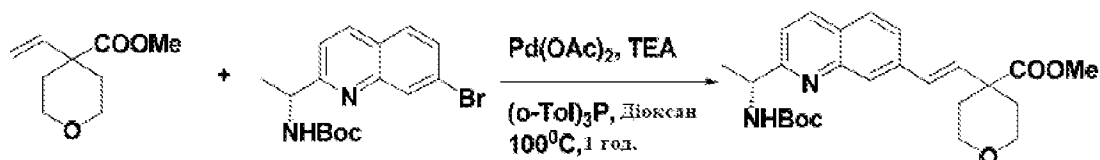
4-хлорацетилен-тетрагідропіран-4-карбонової кислоти метиловий ефір (1,01 г, 5 ммоль) та порошок міді (1,6 г, 25 ммоль) суспендували у тетрагідрофурані (100 мл). Додавали оцтову кислоту (15 мл) та реакційну суміш нагрівали до 60° С впродовж 3 годин. Після закінчення цього часу реакційну суміш виливали на воду (порошок міді відфільтровували за допомогою фільтрувального паперу) та екстрагували діетиловим ефіром (3 x 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду амонію (3 x 50 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (2 x 50 мл) та водою (50 мл). Цю водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл) та сушили

40

45

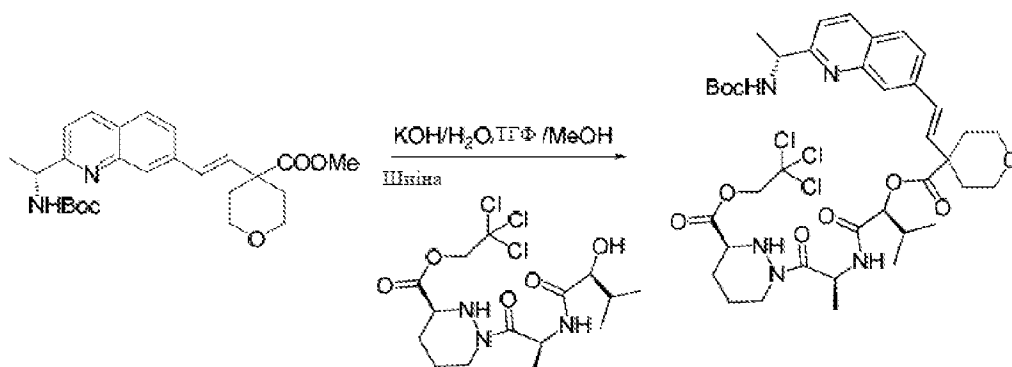
над сульфатом магнію, фільтрували через 2 см шар силікагелю (шар силікагелю промивали 50 мілілітрами етилацетату) та концентрували при зниженому тиску. Після сушки у високому вакуумі впродовж одного дня виділяли зазначену у заголовку сполуку (0,84 г, кількісний вихід) у формі безбарвного масла. $R_f = 0,37$, 30% етилацетат у ізогексанах, фосфомолібденова кислота у етанолі. PXMC (m/z) 169,0 [M+H]⁺. Tr = 2,43 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 мм, 3,5 хвил., 2 мл/хвил., 5–100% ацетонітрил/вода, 0,1% градієнт модифікатору оцтової кислоти), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,80-3,67 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Сполука 88d



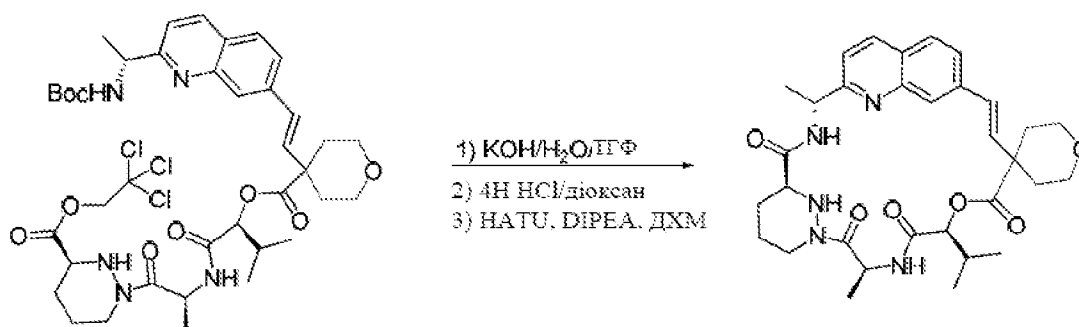
До суміші метил 4-вінілтетрагідро-2H-піран-4-карбоксилату (отриманого у результаті гідрогенування 88с з каталізатором Ліндлара), (0,726 г, 4,27 ммоль), триетиламіну (1,29 г, 12,81 ммоль) та [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру 39а (1,5 г, 4,27 ммоль) у безводному діоксані (30 мл) додавали ацетат паладію (0,19 г, 0,85 ммоль) та три-о-толифосфін (0,26 г, 0,85 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 2 годин та розводили етилацетатом (100 мл). Неочищений матеріал промивали водою та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:0 до 0:1, у результаті чого отримували сполуку 88а (1,1 г, 59 %). PXMC (m/z) 441,2 [M+H]⁺. Tr = 2,21 хвил.

Сполука 88е



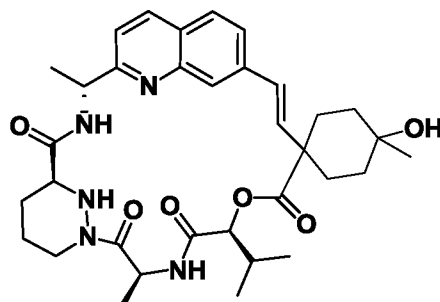
До розчину сполуки 88d (1,0 г, 2,27 ммоль) у ТГФ (10 мл) та MeOH (5 мл) додавали 1 Н КОН у воді (11,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 2 годин та підкисляли шляхом додавання 1 Н НСІ у воді (11,4 мл). Після екстрагування етилацетатом (2 × 100 мл), сушки над Na₂SO₄ та концентрування неочищену кислоту використовували без подальшого очищення. Зазначену вище неочищену кислоту (0,328 г, 0,77 ммоль), сполуку 1е (0,398, 0,92 ммоль), 4-DMAP (0,225 г, 1,85 ммоль), DIPEA (0,239 г, 1,85 ммоль) та реагент Шиїни (0,632 г, 1,84 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Отриманий після концентрування неочищений матеріал розводили етилацетатом (100 мл), промивали насиченим NH₄Cl та сушили над Na₂SO₄. Отриманий після концентрування залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:0 до 0:1, у результаті чого отримували сполуку 88е (0,55 г, 85 %). PXMC (m/z) 841,2 [M+H]⁺. Tr = 2,56 хвил.

Сполука 88

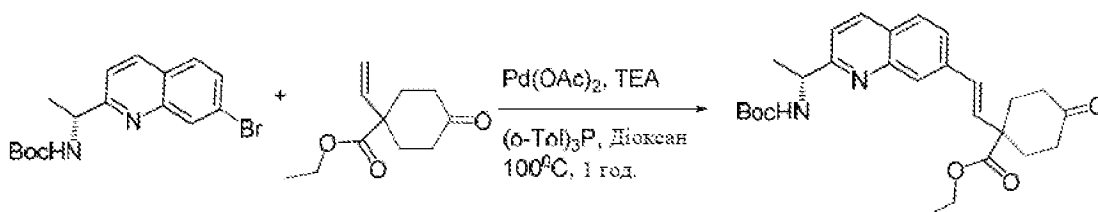


До розчину сполуки 88e (0,70 г, 0,83 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали 1 Н КОН у воді (0,83 мл). Реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин та підкисляли шляхом додавання 1 н. НСІ у воді (0,83 мл). Після концентрування неочищений матеріал розчиняли у 4 н. НСІ у діоксані (2 мл) та перемішували впродовж 1 год. Після концентрування та випарювання разом з толуолом (3х) неочищений зазначений вище матеріал розчиняли у ДХМ (800 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,54 г, 4,2 ммоль), DMAP (каталітична кількість) та 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (0,63 г, 1,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Після концентрування неочищений матеріал очищали препаративною ВЕРХ, у результаті чого отримували сполуку 88 (0,22 г, 45%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,81 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,54 – 8,30 (m, 1H), 8,11 – 7,78 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,21 (dd, J = 8,1, 1,0 Гц, 1H), 5,09 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,92 (ddq, J = 19,0, 12,0, 4,0, 3,4 Гц, 2H), 3,71 – 3,40 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,17 (m, 3H), 2,08 – 1,74 (m, 4H), 1,76 – 1,44 (m, 7H), 1,00 (dd, J = 24,1, 6,7 Гц, 6H). РХМС (m/z) 592,3 [M+H]. Тг = 2,15 хвил.

ПРИКЛАД 89, Сполука 89

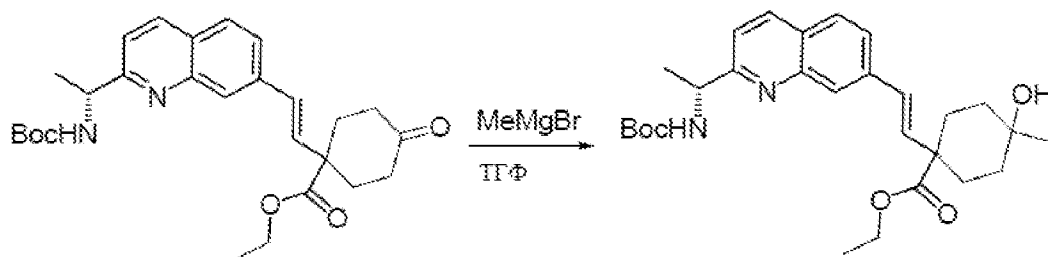


Сполука 89a



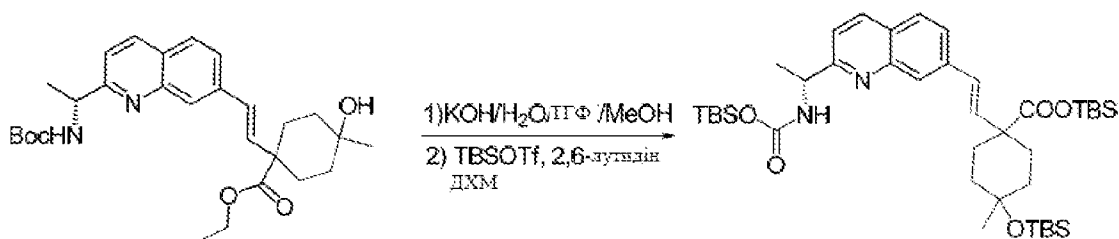
До суміші [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру 39a, (0,50 г, 1,42 ммоль), триетиламіну (0,43 г, 4,26 ммоль) та вініл-циклогексанону етоксиефіру, отриманого у Small Molecules, Inc. (0,279 г, 1,42 ммоль) у безводному діоксані (15 мл) додавали ацетат паладію (0,063 г, 0,28 ммоль) та три-о-толілфосфін (0,085 г, 0,28 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C впродовж 3 годин та розводили етилацетатом (50 мл). Неочищену суміш промивали водою та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:0 до 0:1, у результаті чого отримували сполуку 89a (0,30 г, 45 %). РХМС (m/z) 467,2 [M+H]. Тг = 2,39 хвил.

Сполука 89b



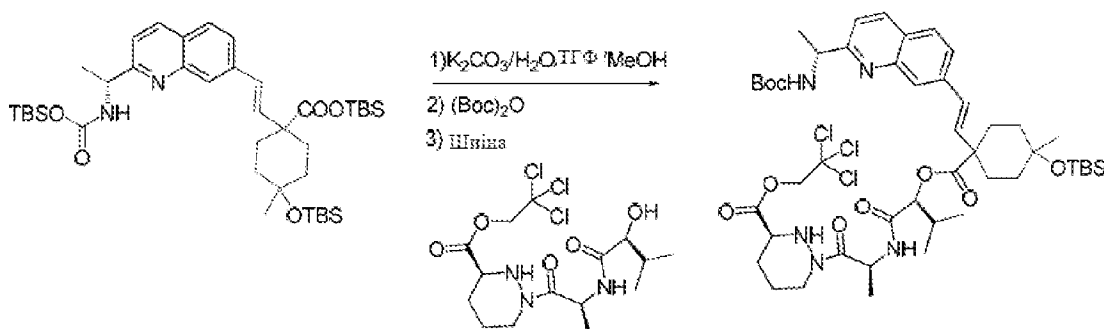
До розчину сполуки 89a (0,3 г, 0,64 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл), охолодженого до -78°C , по краплям додавали метил-бромід магнію (3,0 М розчин у ефірі, 0,43 мл). Суміш перемішували при -78°C впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (30 мл) та гасили насиченим NH_4Cl (2 мл). Після розділення шарів органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат від 1:0 до 1:1 у результаті чого отримували зазначену у назві сполуку 89b (0,17 г, 56%) у вигляді суміші 1:1 цис/транс. РХМС (m/z) 483,3 $[\text{M}+\text{H}]$. Тг = 2,36 хвил.

Сполука 89c



До розчину сполуки 89b (0,17 г, 0,353 ммоль) у ТГФ (2 мл) та метанолі (1 мл) додавали 1 н. розчин KOH у воді (1,76 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. додавали до реакційної суміші 1 н. HCl (1,76 мл). Потім концентрували неочищений матеріал у високому вакуумі впродовж ночі. Зазначений вище неочищений матеріал та 2,6-лутидин (0,227 г, 2,12 ммоль) розчиняли у ДХМ (5 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0°C , додавали до реакційної суміші по краплям TBSOTf (0,280 г, 1,06 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години та концентрування, неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:0 до 1:1 у результаті чого отримували сполуку 89c (0,150 г, 58%). РХМС (m/z) 741,4 $[\text{M}+\text{H}]$. Тг = 3,56 хвил.

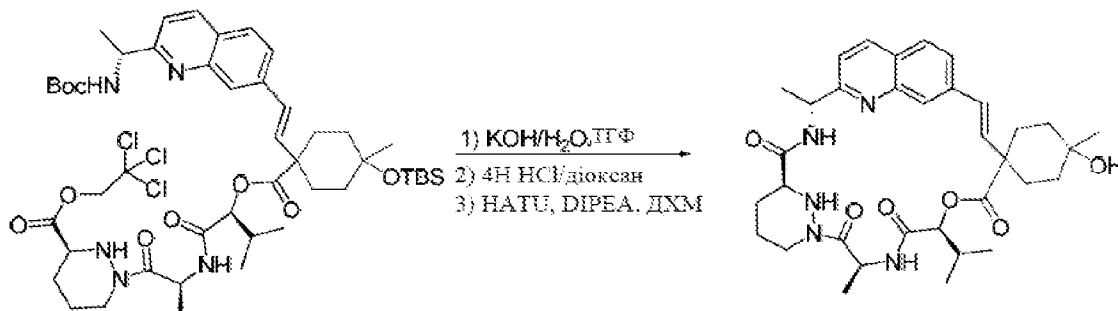
Сполука 89d



Готували розчин 89c (0,15 г, 0,20 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) та метанолі (1 мл) та додавали 1М вод. Розчин карбонату калію (0,8 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. До реакційного розчину додавали ди-трет-бутил бікарбонат (0,44 г, 0,20 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 1 год., та підкисляли до $\text{pH} = 4$ шляхом додавання 1 н. HCl у воді. Після концентрування та випарювання разом з толуолом (3х) отримували неочищену кислоту. Неочищену зазначену вище кислоту, сполуку 1e (0,104 г, 0,24 ммоль), DMAP (0,06 г, 0,48 ммоль), DIPEA (0,02 г, 0,48 ммоль) та реагент Шиїни (0,138 г, 0,40 ммоль) розчиняли у ДХМ (10

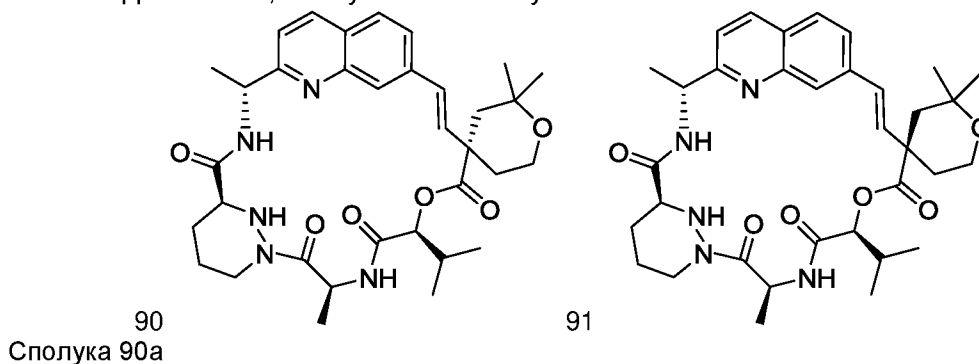
мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування неочищений матеріал розводили етилацетатом (100 мл), промивали насиченим NH_4Cl та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:0 до 0:1, у результаті отримували сполуку 89d (0,07 г, 35 %). РХМС (m/z) 983,5 [M+H]. Tr = 2,98 хвил.

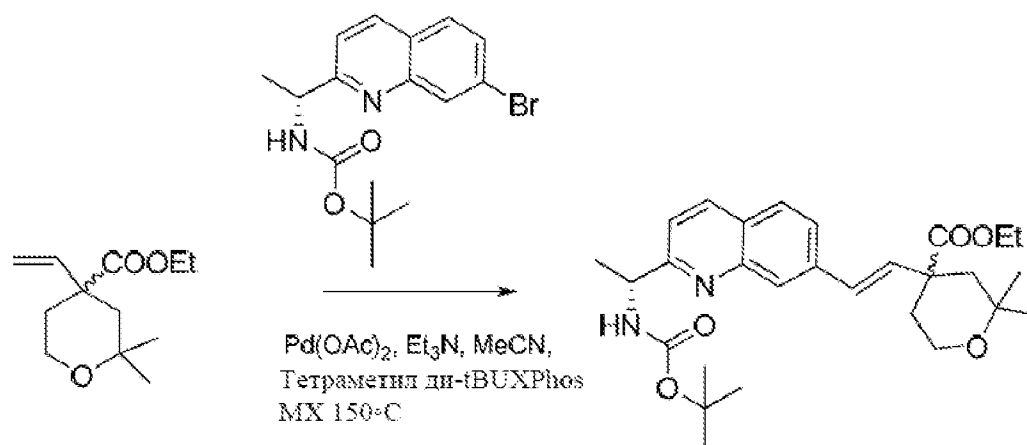
Сполука 89



До розчину сполуки 89d (0,06 г, 0,061 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали 1 N KOH у воді (0,061 мл). Реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин та підкисляли шляхом додавання 1N HCl у воді (0,1 мл). Після концентрування неочищений матеріал розчиняли у 4 н. HCl/діоксан (3 мл) та перемішували впродовж 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування та випарювання разом з толуолом (3х), зазначений вище неочищений матеріал розчиняли у ДХМ (20 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,039 г, 0,31 ммоль), DMAP (каталітична кількість) та 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (0,028 г, 0,073 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Після концентрування неочищений матеріал очищали препаративною ВЕРХ, у результаті чого отримували сполуку 89 (0,006 г, 16%) у вигляді однієї сполуки. Інший ізомер був не повністю чистим. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,93 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 5,27 (dd, J = 27,9, 7,0 Гц, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,58 (dd, J = 9,0, 3,7 Гц, 1H), 3,06 (d, J = 39,1 Гц, 1H), 2,32 – 1,77 (m, 11H), 1,81 – 1,50 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,9 Гц, 4H), 0,95 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Гц, 3H). РХМС (m/z) 620,3 [M+H]. Tr = 2,12 хвил.

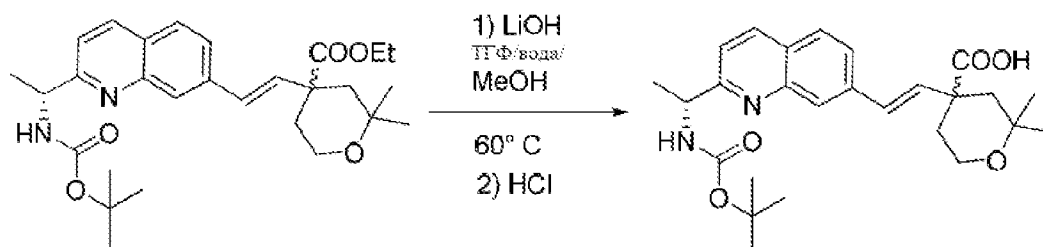
ПРИКЛАДИ 90 та 91, Сполука 90 та Сполука 91





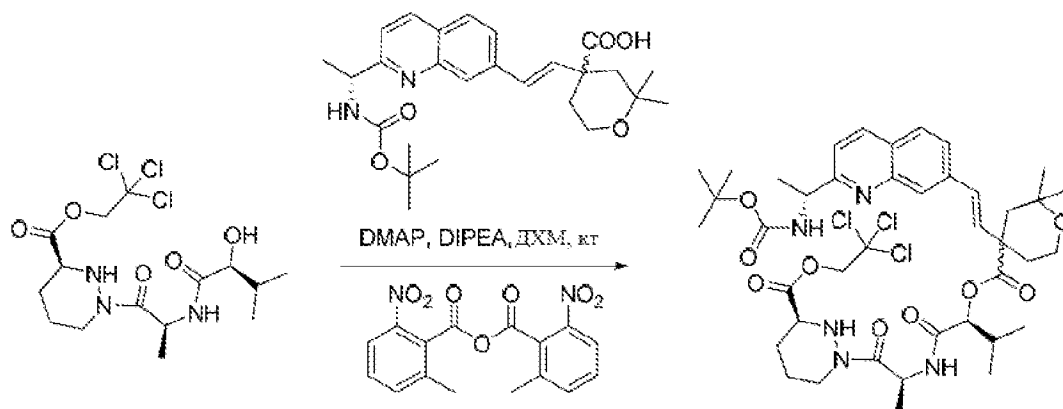
До розчину (R)-трет-бутил 1-(7-бромхінолін-2-іл)етилкарбамату 39a (740 мг, 2,1 ммоль) у безводному ацетонітрилі (25 мл) додавали ацетат паладію (II) (95 мг, 0,42 ммоль), зазначений олефіновий диметилпіранетоксикарбоновий ефір (670 мг, 3,16 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл (202 мг, 0,42 ммоль) та триетиламін (630 мг, 6,3 ммоль), потім суміш нагрівали під дією мікрохвиль при 150 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали набивку фільтру тетрагідрофураном (20 мл). Фільтрат випарювали, потім додавали воду (50 мл) та екстрагували органічні речовини етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, у результаті чого отримували неочищений залишок. Його піддавали хроматографії на силікагелі (градієнт від 0 до 70% етилацетат у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 90a (170 мг, 17%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,20–6,10 (m, 1H), 5,01–4,89 (m, 1H), 4,25–4,09 (m, 2H), 3,91–3,69 (m, 2H), 2,41–2,14 (m, 2H), 1,80–1,61 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,32–1,21 (m, 6H), 1,15 (s, 3H). PXMC (m/z) 483,2 [M+H], Tr = 4,28 хвил.

Сполука 90b:



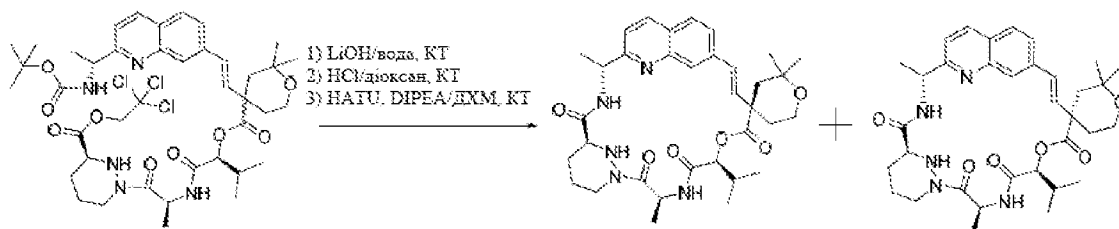
Розчин сполуки 90a (160 мг, 0,33 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода/ метанол (10 мл, 4:1:1) обробляли гідроксидом літію (12 мг, 0,50 ммоль). Після перемішування при 60° C впродовж 6 годин реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл), додавали 1 М хлороводневу кислоту (0,5 мл, 0,5 ммоль) та швидко екстрагували суміш дихлорметаном (2 x 50 мл). Органічні речовини об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат випарювали, у результаті чого отримували сполуку 90b (110 мг, 73%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,17–6,15 (m, 1H), 5,21–4,94 (m, 1H), 3,92–3,72 (m, 2H), 2,43–2,15 (m, 2H), 1,82–1,63 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). PXMC (m/z) 455,2 [M+H], Tr = 3,35 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 мм, 6 хвил., 2 мл/хвил., 5–100% ацетонітрил/вода, 0,1% градієнт модифікатору оцтової кислоти).

Сполука 90c



У висушену у печі, продукту аргоном колбу поміщали ангідрид 2-метил-6-нітробензойної
кислоти (125 мг, 0,36 ммоль), 4-диметиламінопіридин (62 мг, 0,51 ммоль), сполуку 90b (110 мг,
0,24 ммоль) та безводний дихлорметан (10 мл). У отриманий розчин додавали N,N-діізопропілетиламін (66 мг, 0,51 ммоль) та перемішували цю реакційну суміш при кімнатній
температурі впродовж 10 хвилин. По краплям за допомогою шприца додавали сполуку 1e (157
мг, 0,36 ммоль) у вигляді розчину у безводному дихлорметані (5 мл). Після перемішування
впродовж 12 годин при кімнатній температурі переносили реакційну суміш у ділільну лійку та
промивали водою (20 мл, 10 мл сольового розчину додавали для підтримання розділення).
Водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали
сольовим розчином (20 мл) та сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували
при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40%
етилацетат + метанол (4/1) у ізогексанах), у результаті чого отримували сполуку 90c (201 мг,
96%) у формі білої твердої речовини після випарювання. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,28 (d, J
= 8,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H),
6,93–6,81 (m, 1H), 6,67–6,51 (m, 1H), 5,51–5,34 (m, 2H), 5,03 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 4,86 (d, J = 12,1
Гц, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 3,91–3,83 (m, 3H), 2,49–2,33 (m, 2H), 2,30–2,20 (m, 1H), 2,17–
2,07 (m, 3H), 2,02–1,85 (m, 2H), 1,83–1,65 (m, 2H), 1,53 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (d, J =
6,9 Гц, 3H), 1,04 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 0,88 (d, J = 6,8 Гц, 6H). РХМС (m/z) 868,2/870,2 [M+H]⁺. Tr =
3,22 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 мм, 3,5 хвил., 2 мл/хвил., 5–100%
ацетонітрил/вода, 0,1% градієнт модифікатора оцтової кислоти).

Сполуки 90 та 91



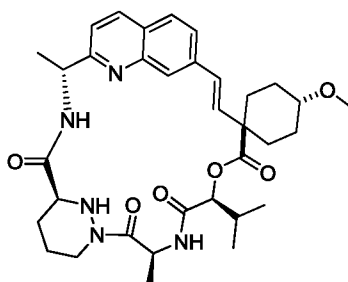
До сполуки 90c (195 мг, 0,22 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали розчин гідроксиду
літію (6 мг, 0,53 ммоль) у воді (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж
2 годин додавали 1М хлороводневу кислоту (0,25 мл 1М розчину у воді, 0,25 ммоль) та
концентрували реакційну суміш при зниженому тиску, а залишок розділяли між дихлорметаном
(50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар збирали, концентрували при зниженому тиску та
сушили у високому вакуумі впродовж одного дня. Залишок обробляли 4М хлороводнем у 1,4-
діоксані (5 мл, 20 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 4 годин.
Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли у N,N-
диметилформаміді (5 мл) та додавали отриманий розчин у продукту аргоном колбу, що містить
2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (128 мг,
0,34 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (144 мг, 1,12 ммоль) та дихлорметан (100 мл). Реакційну
суміш знову продували аргоном та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин.
Отриману реакційну суміш промивали водою (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили
над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали
хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40% етилацетат у ізогексанах), у результаті чого

отримували спочатку Сполуку 90 (27 мг, 19%), а потім після випарювання Сполуку 91 (17 мг, 12%) у вигляді білої твердої речовини.

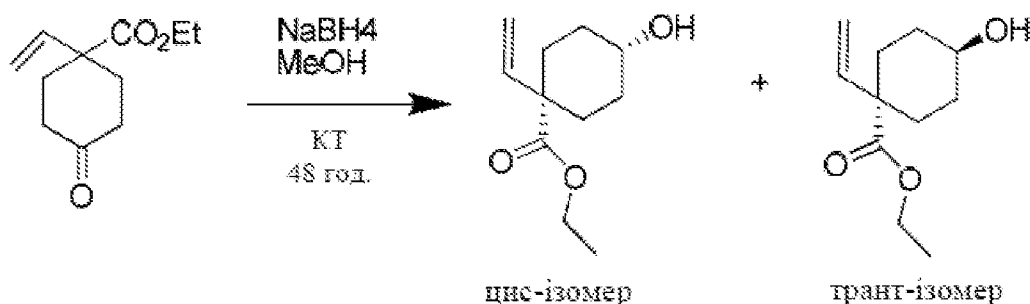
Сполука 90: ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,08 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Гц, 1H), 6,91–6,69 (m, 2H), 5,92–5,73 (m, 1H), 5,36–5,22 (m, 1H), 4,42–4,26 (m, 1H), 4,01–3,83 (m, 2H), 3,83–3,73 (m, 1H), 3,71–3,62 (m, 1H), 3,55–3,42 (m, 1H), 2,53–2,41 (m, 1H), 2,33–2,26 (m, 1H), 2,13–2,05 (m, 1H), 2,00–1,87 (m, 2H), 1,81 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,79–1,61 (m, 4H), 1,44–1,38 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,30–1,24 (m, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,11–1,02 (m, 3H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). РХМС (m/z) 620,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Tr = 3,45 хвил.

Сполука 91: ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,27 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 5,82 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,24 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,16–5,05 (m, 1H), 4,53–4,40 (m, 1H), 3,91–3,82 (m, 2H), 3,67–3,57 (m, 1H), 2,72 (td, $J = 12,9, 3,3$ Гц, 1H), 2,54–2,44 (m, 1H), 2,40 (dd, $J = 13,8, 1,9$ Гц, 1H), 2,34–2,16 (m, 2H), 2,02–1,92 (m, 1H), 1,90–1,79 (m, 1H), 1,78–1,70 (m, 2H), 1,68–1,52 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H). РХМС (m/z) 620,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Tr = 3,47 хвил. (5 мк колонка Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 мм, 6 хвил., 2 мл/хвил., 5–100% ацетонітрил/вода, 0,1% градієнт модифікатору оцтової кислоти).

ПРИКЛАД 92 – Сполука 92



Сполука 92а

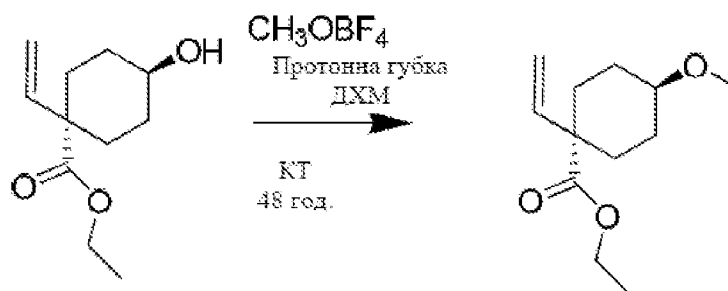


Комерційно поставний етил-4-оксо-1-вінілциклогексанкарбоксилат (наданий Small Molecules, Inc.), (3,0 г, 15,29 ммоль) у MeOH (80 мл) у колбі, оснащений крапельною лійкою, додавали по краплям розчин NaBH_4 (697 мг, 18,35 ммоль) у MeOH (80 мл) при 0°C . Суміш перемішували при 0°C впродовж 10 хвил. та при КТ впродовж 48 год. Після гасіння насиченим розчином NH_4Cl суміш екстрагували етилацетатом та один раз промивали сольовим розчином. Органічний шар просували (Na_2SO_4) та концентрували. Розділяли цис- та транс- ізомери за допомогою CombiFlash на колонці з силікагелем, використовуючи EtOAc/гексан як елюенти. Після ТШХ з EA/HEX=1/3, R_f транс-ізомеру = 0,5, R_f цис-ізомеру = 0,4. Вихід: для транс-ізомеру 92а складав 425 мг, для цис-ізомеру складав 864 мг, суміш цис/транс - 468 мг. Загальний вихід (цис+транс) складав 1,76 г, 59%.

Для транс-ізомеру 92а: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d): δ 5,84 – 5,71 (m, 1H), 5,23 – 5,11 (m, 2H), 4,11 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,79 (tq, $J = 6,8, 3,6$ Гц, 1H), 1,90 (ddd, $J = 11,7, 8,2, 4,2$ Гц, 4H), 1,71 (ddt, $J = 11,9, 7,8, 3,7$ Гц, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

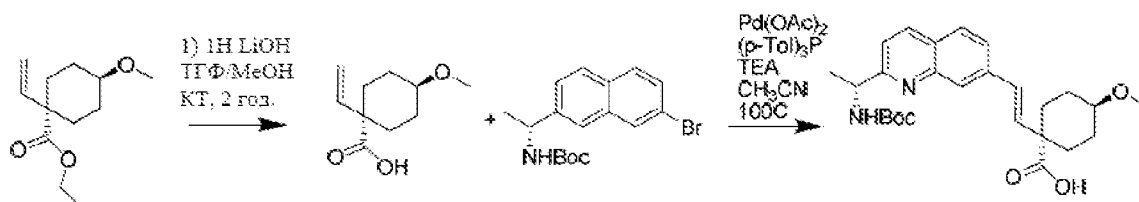
Для цис-ізомеру: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d): δ 5,78 (dd, $J = 17,5, 10,6$ Гц, 1H), 5,13 – 5,00 (m, 2H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,61 (dt, $J = 13,2, 6,4$ Гц, 1H), 2,38 – 2,22 (m, 2H), 1,89 (dt, $J = 10,7, 5,2$ Гц, 2H), 1,47 – 1,29 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Сполука 92b



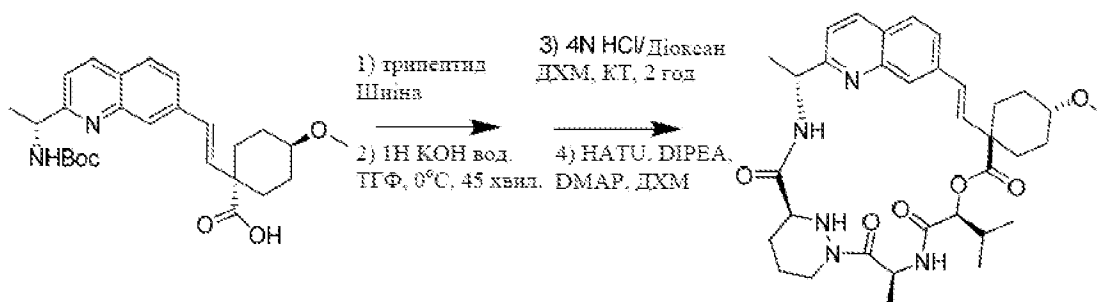
До сполуки 92а (1R,4R)-етил 4-гідрокси-1-вінілциклогексанкарбоксилату (425 мг, 2,13 ммоль), що приймає участь у реакції, у ДХМ (10 мл) додавали CH_3OBF_4 (1,66 г, 10,7 ммоль) та «Протонну губку» (2,3 г, 10,7 ммоль) та перемішували при КТ впродовж 24 год. Після фільтрації через шар целіту промивали фільтрат насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар просушували (Na_2SO_4), концентрували та очищали за допомогою системи CombiFlash на колонці з силікагелем з використанням EtOAc/гексана як елюенти. У результаті отримували 223 мг (49% вихід) (1R,4R)-етил-4-метокси-1-вініл-циклогексанкарбоксилату 92b. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 5,87 – 5,68 (m, 1H), 5,20 – 4,99 (m, 2H), 4,23 – 3,95 (m, 2H), 3,36 – 3,19 (m, 4H), 1,87 (pd, J = 13,5, 5,6 Гц, 4H), 1,75 – 1,54 (m, 4H), 1,29 – 1,14 (m, 3H).

Сполука 92с



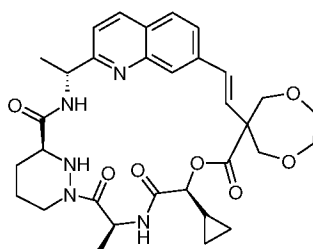
Використовуючи 223 мг (1,05 ммоль) сполуки 92b, здійснювали реакцію Хека для одержання (1R,4R)-етил 1-((E)-2-(7-((R)-1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)нафталін-2-іл)вініл)-4-метоксициклогексанкарбоксилату, також як у Прикладі 74, використовуючи замість етил 4-оксо-1-вінілциклогексанкарбоксилат, у результаті чого отримували 424 мг (89% вихід) Проміжної сполуки 92с. РХМС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,10$

Сполука 92

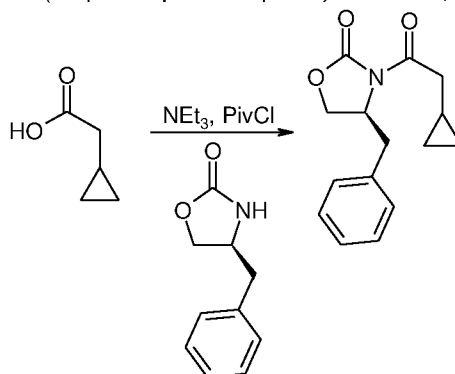


Сполуку 92 готували з використанням багатоетапного синтезу, починаючи з 424 мг (0,92 ммоль) сполуки 92с, при цьому етерифікація з 1е, селективний гідроліз та наступне видалення N-Бос давали проміжну сполуку, з якої отримували макроціалічну сполуку 92 (36 мг) із 6,2% загальним виходом після обробки HATU/DIPEA у ДХМ/ДФВ з використанням лактонізації та кінцевого очищення, описаних у Прикладі 90. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,21 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,40 (dd, J = 124,5, 16,3 Гц, 2H), 5,78 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,09 – 4,99 (m, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,66 (td, J = 13,0, 3,3 Гц, 1H), 2,29 – 2,09 (m, 3H), 2,05 – 1,78 (m, 6H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,62 – 1,39 (m, 8H), 1,26 (m, 3H), 1,02 (dd, J = 19,3, 6,7 Гц, 6H). РХМС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 620,63$.

ПРИКЛАД 93, Сполука 93.

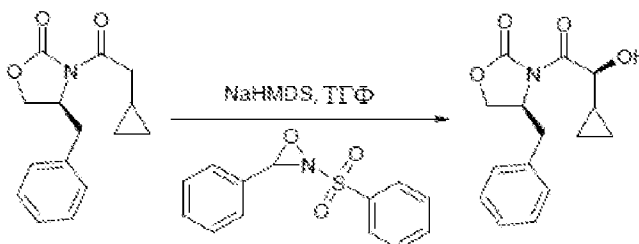


Сполука 93а. (S)-4-Бензил-3-(2-циклопропіл-ацетил)-оксазолідин-2-он



Охолоджений ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) розчин циклопропілоцтової кислоти (5,13 г, 51,250 ммоль) у
 5 безводному тетрагідрофурани (150 мл) обробляли послідовно триетиламіном (21,4 мл, 153,75
 ммоль) та триметилацетилхлоридом (6,9 мл, 56,375 ммоль). Після перемішування при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$
 впродовж 1 год. суміш обробляли (S)-4-бензил-оксазолідин-2-оном (9,99 г, 56,375 ммоль) та
 хлоридом літію (2,39 г, 56,375 ммоль). Суміші давали повільно нагрітисся до кімнатної
 10 температури та після перемішування при кімнатній температурі впродовж 22 год., розділяли
 реакційну суміш між дихлорметаном та напівнасиченим хлоридом амонію. Водний шар
 екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор
 фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі
 з використанням картриджа Isolute 100г з елюванням безперервним градієнтом
 15 ізогексани/етилацетат від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку
 сполуку (11,63 г, 87%) у формі безбарвного масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,19-0,32 (m, 2H),
 0,56-0,69 (m, 2H), 1,10-1,24 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 2H), 2,96 (dd, $J = 16,9, 6,9$ Гц, 1H), 3,34 (dd, $J =$
 13,2, 3,3 Гц, 1H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,66-4,77 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H). РХМС (m/z) 282,1 $[\text{M}+\text{Na}]$,
 Тг = 2,78 хвил.

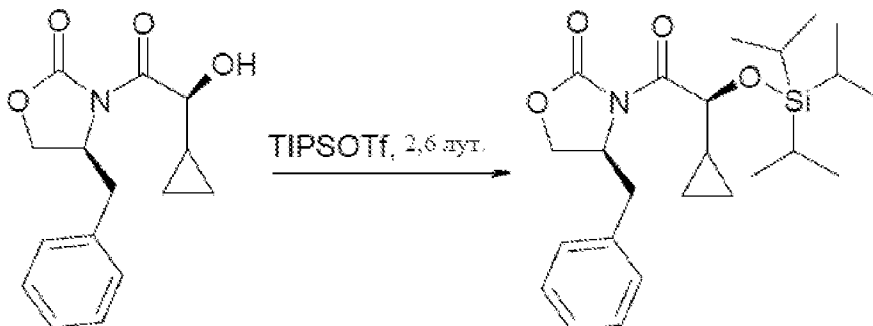
Сполука 93b. (S)-4-Бензил-3-((S)-2-циклопропіл-2-гідрокси-ацетил)-оксазолідин-2-он



Охолоджений ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) розчин біс(триметилсиліл)аміду натрію (0,6 М у толуолі, 65 мл, 38,918
 ммоль) розводили безводним тетрагідрофураном (100 мл) та обробляли розчином (S)-4-
 25 бензил-3-(2-циклопропіл-ацетил)-оксазолідин-2-ону (9,174 г, 35,380 ммоль) у безводному
 тетрагідрофурани (50 мл). Після перемішування при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 45 хвил. суміш обробляли
 розчином 2-бензолсульфоніл-3-феніл-оксазиридину (11,064 г, 42,456 ммоль) у безводному
 тетрагідрофурани (50 мл). Після перемішування при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 55 хвил. реакцію гасили
 30 оцтовою кислотою (10,1 мл, 176,9 ммоль) та давали суміші нагрітисся до кімнатної температури.
 Суміш гасили розчином бікарбонату натрію (300 мл) та виливали на суміш
 дихлорметан/ізогексани (3:1, 400 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном та органічні
 речовини об'єднували, промивали насиченим тиосульфатом натрію, хлороводною кислотою
 (1 М, 300 мл), водою та фільтрували через сепаратор фаз. Леткі речовини видаляли під
 вакуумом, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute

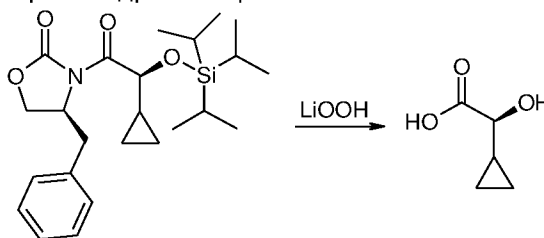
100г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 7:3, а потім хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100 г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (7,922 г, 81%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,42-0,65 (m, 4H), 1,25-1,38 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 13,4, 9,6 Гц, 1H), 3,35 (dd, J = 13,4, 3,4 Гц, 1H), 3,44 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,21-7,41 (m, 5H). РХМС (m/z) 298,1 [M+Na], T_r = 2,27 хвил.

Сполука 93с. (S)-4-Бензил-3-((S)-2-циклопропіл-2-триізопропілсиланілокси-ацетил)-оксазолідин-2-он



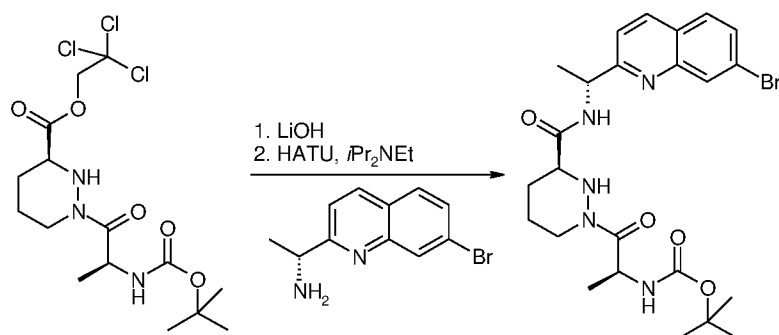
Охолоджений (0 °C) розчин (S)-4-бензил-3-((S)-2-циклопропіл-2-гідрокси-ацетил)-оксазолідин-2-ону (4,137 г, 15,026 ммоль) у дихлорметані (60 мл) обробляли послідовно 2,6-лутидином (3,5 мл, 30,052 ммоль) та триізопропілсиліл трифторметансульфонатом (6,1 мл, 22,539 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 год. реакцію гасили буфером з pH 4 (фталат). Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/діетиловий ефір від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (5,28 г, 81%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,40-0,49 (m, 2H), 0,53-0,62 (m, 1H), 0,63-0,71 (m, 1H), 1,02-1,18 (m, 21H), 1,20-1,34 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 13,1, 10,5 Гц, 1H), 3,49 (dd, J = 13,1, 3,4 Гц, 1H), 4,17-4,27 (m, 2H), 4,63-4,73 (m, 1H), 5,58 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H).

Сполука 93d. (S)-Циклопропіл-гідрокси-оцтова кислота



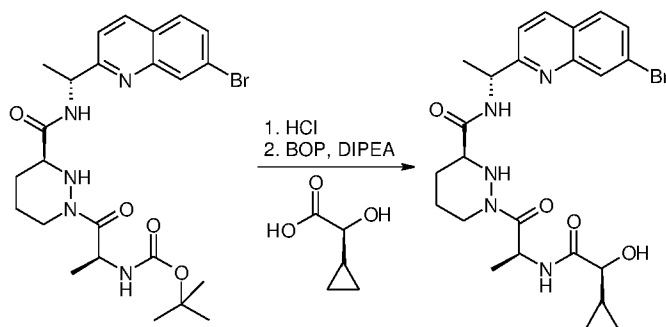
Охолоджений (0 °C) розчин (S)-4-бензил-3-((S)-2-циклопропіл-2-триізопропілсиланілокси-ацетил)-оксазолідин-2-ону (2,260 г, 5,235 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (60 мл, 5:1) обробляли послідовно перекисом водню (30% водний розчин, 2,7 мл, 26,173 ммоль) та моногідрату гідроксиду літію (439,2 мг, 10,470 ммоль). Після перемішування при 0 °C впродовж 4 год. реакцію гасили концентрованою хлороводною кислотою (~ 8 мл) та метабісульфітом натрію (9,9 г). Водний шар екстрагували сумішшю тетрагідрофуран/етилацетат (2 х). Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 25г з елюванням безперервним градієнтом дихлорметан/метанол від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (298,3 мг, 49%) у вигляді безбарвних голок. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,45-0,71 (m, 4H), 1,14-1,29 (m, 1H), 3,87 (d, J = 6,9 Гц, 1H).

Сполука 93е. ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-тетрагідро-піридазин-1-іл]-1-метил-2-оксо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



Охолоджений (0 °C) розчин 2,2,2-трихлоретилового ефіру (S)-1-((S)-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (3,007 г, 6,948 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (60 мл, 5:1) обробляли моногідратом гідроксиду літію (874,4 мг, 20,844 ммоль). Після перемішування при 0 °C впродовж 40 хвилин реакцію зупиняли хлороводною кислотою (1 М, 50 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2 х). Органічні речовини об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Решту трихлоретанолу видаляли азеотропуванням з толуолом (3 х) для одержання (S)-1-((S)-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти у формі білої твердої речовини, яку потім об'єднували з (R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етиламінгідрохлоридом (1,998 г, 6,948 ммоль) та суспендували у безводному ацетонітрилі (60 мл) та тетрагідрофурані (10 мл). Суспензію охолоджували до 0 °C та обробляли послідовно N,N-діізопропілетиламіном (6 мл, 34,740 ммоль) та 3-оксид гексафторфосфатом 1-[біс(диметиламіно)метилєн]-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]піридинію (3,699 г, 9,727 ммоль). Після повільного нагрівання до кімнатної температури та перемішування впродовж 16 год., реакцію зупиняли при 0 °C хлороводною кислотою (1 М, 70 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2 х). Органічні речовини об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100г з елюванням лінійним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 1:4, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,702 г, 99%) у формі білої піни. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,38 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,60-1,78 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 4,55 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 5,18-5,34 (m, 2H), 5,36-5,45 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H). PXMC (m/z) 536,1, 537,1 [M+H], Tr = 2,58 хвил.

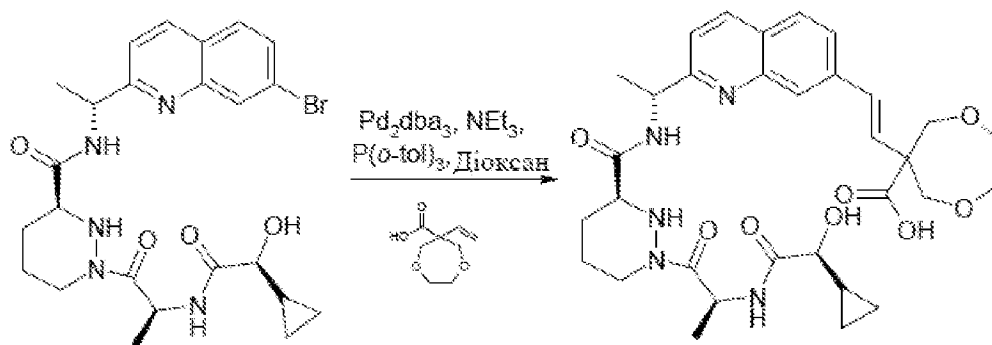
Сполука 93f. [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-амід (S)-1-[(S)-2-((S)-2-циклопропіл-2-гідроксиацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти



Охолоджений (0 °C) розчин трет-бутилового ефіру (S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-тетрагідро-піридазин-1-іл]-1-метил-2-оксо-етил)-карбамонової кислоти (802,2 мг, 1,501 ммоль) у дихлорметані (20 мл) обробляли розчином хлориду водню (1,9 мл, 7,505 ммоль, 4 М у 1,4-діоксані). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 год. леткі речовини видаляли під вакуумом. Залишкову воду видаляли азеотропуванням з толуолом для одержання гідрохлориду [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти у формі білої твердої речовини, яку потім об'єднували з (S)-циклопропілгідроксиоцтовою кислотою (174,3 мг, 1,501 ммоль) та сухим ацетонітрилом (20 мл). Цю суспензію охолоджували до 0 °C та обробляли послідовно N,N-діізопропілетиламіном (0,79 мл, 4,503 ммоль) та гексафторфосфатом (бензотриазол-1-

ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію (796,6 мг, 1,801 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування впродовж 16 год. реакцію зупиняли при 0 °C хлороводною кислотою (1 М, 40 мл) та розводили дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Основний водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням безперервним градієнтом дихлорметан/метанол від 1:0 до 95:5, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (393,0 мг, 49%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,43-0,72 (m, 4H), 1,03-1,15 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,62-3,75 (m, 2H), 3,80 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 5,28 (уявн. пентет, J = 6,7 Гц, 1H), 5,49 (уявн. пентет, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H). PXMC (m/z) 534,0 [M+H], Tr = 2,07 хвил.

Сполука 93g. 6-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-Циклопропіл-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-[1,4]діоксепан-6-карбонова кислота



Розчин [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду (S)-1-[(S)-2-((S)-2-циклопропіл-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (244 мг, 0,459 ммоль), 6-вініл-[1,4]діоксепан-6-карбонової кислоти 57d (79 мг, 0,459 ммоль), триетиламіну (140 мг, 1,92 мкл, 1,38 ммоль) та три(о-толіл)фосфіну (28 мг, 0,092 ммоль) у 1,4-діоксані (9 мл) дегазували азотом впродовж 5 хвил., а потім нагрівали до 50 °C у атмосфері азоту при перемішуванні. Додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (42 мг, 0,046 ммоль) та суміш нагрівали до 80 °C впродовж 45 хвил., а потім давали охолонути. Суспензію фільтрували та випаровували у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. PXMC (m/z) 624,2 [M+H], Tr = 1,58 хвил.

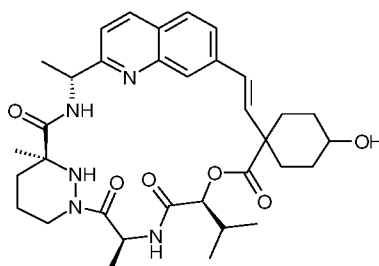
Сполука 93.



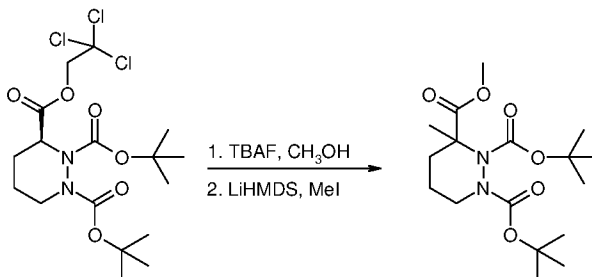
До перемішуваної суміші порошкоподібних 4 Å молекулярних сит (~1 г), ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (316 мг, 0,918 ммоль) та 4-(диметиламіно)-піридину (224 мг, 1,84 ммоль) у дихлорметані (138 мл), у атмосфері азоту, додавали розчин 93g у дихлорметані (10 мл) впродовж 3 год. за допомогою шприцевого насоса. Колбу, у якій спочатку містилася неочищена кислота, промивали дихлорметаном (1 мл) та отриманий розчин додавали до реакційної суміші

впродовж приблизно 20 хвил. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 год., відфільтровували через целіт та промивали послідовно льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином та фільтрували через гідрофобну фритту та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/ацетон від 1:1 до 1:3, а потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 1:9 до 7:3 у результаті чого отримували, після розтирання з діетиловим ефіром, зазначену у заголовку сполуку (21 мг, 8% після 2 стадій) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,49-0,74 (m, 4H), 1,27-1,41 (m, 1H), 1,48-1,78 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,65 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 1H), 3,57-3,94 (m, 5H), 4,17 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 4,53 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 5,03-5,12 (m, 3H), 5,84 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 606,2 [M+H], Tr = 2,08 хвил.

ПРИКЛАД 94. Сполука 94.



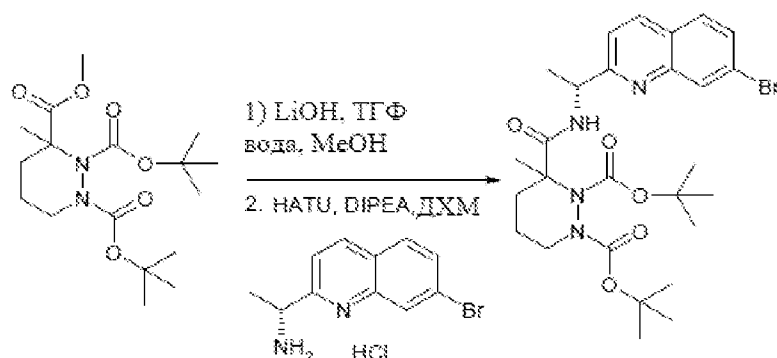
Сполука 94a. 3-Метиловий ефір 1,2-ди-трет-бутилового ефіру 3-метил-тетрагідропіридазин-1,2,3-трикарбонової кислоти



До розчину сполуки 3-(2,2,2-трихлоретил) ефір 1,2-ди-трет-бутилового ефіру (S)-тетрагідропіридазин-1,2,3-трикарбонової кислоти (5,0 г, 10,8 ммоль) у тетрагідрофурани/метанолі (50 мл, 1:1), що містить молекулярні сита з розміром пор 3 Å, при 0 °C додавали тетра-н-бутиламонійфторид (22 мл, 22 ммоль, 1 М у тетрагідрофурани). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 24 год. суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат випарювали. Залишок розділяли між діетиловим ефіром та насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Водний шар екстрагували діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували та отриманий розчин фільтрували через гідрофобну фритту та випарювали розчинник. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання ізогексани/етилацетат з 20:1 до 3:2, у результаті чого отримували 3-метиловий ефір 1,2-ди-трет-бутилового ефіру (S)-тетрагідропіридазин-1,2,3-трикарбонової кислоти (3,0 г, 82%) у формі безбарвного масла та у формі суміші ротамерів. РХМС (m/z) 345,1 [M+H], Tr = 2,78 хвил. Розчин 3-метилового ефіру 1,2-ди-трет-бутилового ефіру (S)-тетрагідропіридазин-1,2,3-трикарбонової кислоти (3,0 г, 8,72 ммоль) у тетрагідрофурани (20 мл) при -78 °C обробляли біс(триметилсиліл)амідом літію (13 мл, 13,0 ммоль, 1 М у тетрагідрофурани). Після перемішування при -78 °C впродовж 1 год. суміш обробляли йодометаном (1,4 мл, 22,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °C впродовж 1 год., а потім при 0 °C впродовж 1 год. та при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш повторно охолоджували до 0 °C та гасили водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 x) та отриманий органічний розчин пропускали через гідрофобну фритту та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт ізогексани/етилацетат від 4:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,62 г, 52%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,41-1,52 (m, 18H), 1,53-1,67 (m, 4H), 1,71-1,99 (m, 3H), 3,17-3,51 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 3H), 3,90-4,21 (m, 1H). РХМС (m/z) 359,0 [M+H], Tr = 2,90 хвил.

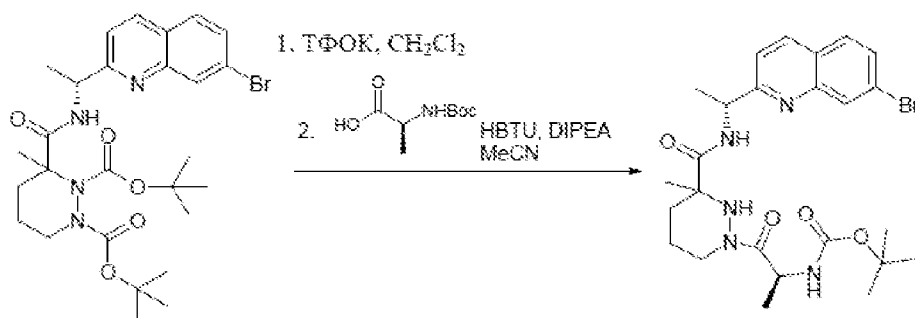
Сполука 94b. Ди-трет-бутиловий ефір 3-[(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил-карбамоїл]-3-

метилтетрагідропіридазин-1,2-дикарбонової кислоти



5 До розчину сполуки 3-метилового ефіру 1,2-ди-трет-бутилового ефіру 3-метилтетрагідропіридазин-1,2,3-трикарбонової кислоти (1,62 г, 4,52 ммоль) у тетрагідрофурани/воді/метанолі (50 мл, 5:1:1) при 0 °С додавали гідрат гідроксиду літію (2,2 г, 52,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год., а потім при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш нагрівали при 40 °С впродовж 19 год., потім охолоджували до кімнатної температури та розчинник випарювали. Залишок розділяли між етилацетатом та водою та підкисляли суміш до pH 5 хлороводною кислотою (1 М). Органічну фазу відділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розчиняли у толуолі та розчинник випарювали, у результаті чого отримували 1,2-ди-трет-бутиловий ефір 3-метил-тетрагідропіридазин-1,2,3-трикарбонової кислоти у вигляді жовтого масла (1,47 г, 95%). РХМС (m/z) 343,1 [M-H], Tr = 2,36 хвил. До розчину сполуки 1,2-ди-трет-бутилового ефіру 3-метилтетрагідропіридазин-1,2,3-трикарбонової кислоти (1,37 г, 4,0 ммоль) у дихлорметані (30 мл) при 0 °С додавали гідрохлорид (R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етиламіну (1,30 г, 4,5 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (2,8 мл, 16,0 ммоль), а потім (диметиламіно)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]тріазол[4,5-b]піридин-3-ілокси)метанімінієву сіль гексафторфосфату (1,81 г, 4,76 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном та промивали водою. Шари розділяли та водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту та випарювали розчинник. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елювання градієнт ізогексани/етилацетат від 20:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (929 мг, 40%) у вигляді жовтої піни та у формі суміші діастереоізомерів. РХМС (m/z) 577,3, 579,2 [M+H], Tr = 3,72 хвил.

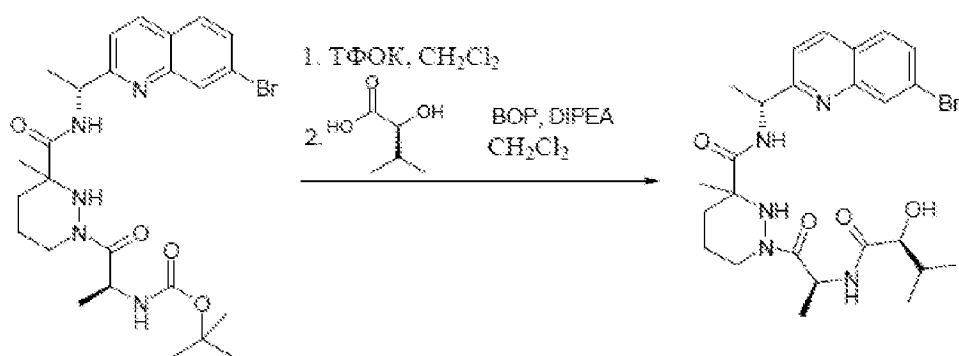
30 Сполука 94с. Трет-бутиловий ефір ((S)-2-{3-[(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-3-метилтетрагідропіридазин-1-іл}-1-метил-2-оксоетил)-карбамінової кислоти



35 До розчину сполуки ди-трет-бутилового ефіру 3-[(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-3-метилтетрагідропіридазин-1,2-дикарбонової кислоти (925 мг, 1,6 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при 0 °С додавали трифтороцтову кислоту (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 36 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок випарювали разом з толуолом (3 x), у результаті чого отримували соль біс-трифторацетату [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду 3-

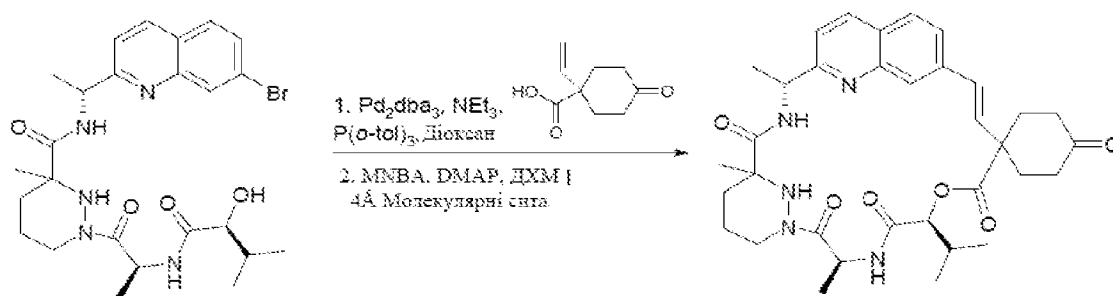
метил-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (1,6 ммоль) у формі світло-коричневої піни. РХМС (m/z) 377,3, 379,2 [M+H], Tr = 1,18 хвил. До розчину сполуки (S)-2-трет-бутоксикарбоніл-амінопропіонової кислоти (303 мг, 1,6 ммоль) у безводному ацетонітрилі (12 мл) при 0 °C додавали гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (915 мг, 2,41 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,5 мл, 8,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 15 хвилин, а потім обробляли розчином солі біс-трифторацетату [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду (1,6 ммоль) у безводному ацетонітрилі (8 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год. Розчинник випарювали, а залишок розділяли між дихлорметаном та водою. Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт ізогексани/етилацетат з 20:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (857 мг, 40% після 2 стадій) у формі коричневого масла та у формі суміші діастереоізомерів. РХМС (m/z) 548,0, 550,0 [M+H], Tr = 2,68 хвил.

Сполука 94d. [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-амід 1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метил-бутириламіно)-пропіоніл]-3-метилгексагідропіразин-3-карбонової кислоти



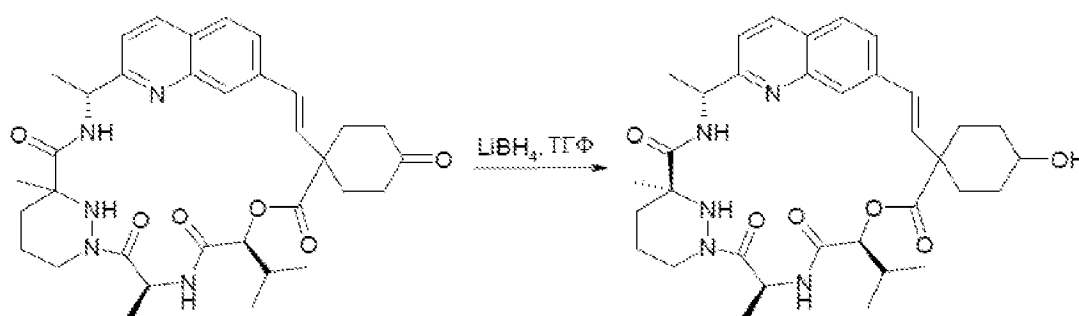
До розчину трет-бутиловий ефір ((S)-2-{3-[(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-3-метилтетрагідропіридазин-1-іл}-1-метил-2-оксо-етил)-карбамінової кислоти (1,92 г, 3,5 ммоль) у дихлорметані (15 мл) при 0 °C додавали трифтороцтову кислоту (3 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували впродовж 4 год. Реакційну суміш концентрували, а залишок випарювали разом з толуолом (3 x) у результаті чого отримували сіль трифторацетату [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду 1-((S)-2-амінопропіоніл)-3-метилгексагідропіразин-3-карбонової кислоти (3,5 ммоль) у формі коричневого масла. РХМС (m/z) 448,0, 450,0 [M+H], Tr = 1,22 хвил. Сіль трифторацетату [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду 1-((S)-2-амінопропіоніл)-3-метилгексагідропіразин-3-карбонової кислоти (3,5 ммоль) розчиняли у дихлорметані (20 мл) та отриманий розчин охолоджували до 0 °C. Додавали (S)-2-гідрокси-3-метилмасляну кислоту (458 мг, 3,8 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (5 мл, 28,0 ммоль) та гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію (1,86 г, 4,2 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год. Розчинник випарювали та залишок розчиняли у етилацетаті. Органічний розчин промивали лимонною кислотою (10%), насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт етилацетат/метанол від 1:0 до 20:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (745 мг, 39% в 2 етапах) у формі білої піни, що являє собою суміш 1:4 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 548,0, 550,0 [M+H], Tr = 2,21 хвил.

Сполука 94e.



Перемішуваний розчин [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду 1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-3-метилгексагідропіразин-3-карбонової кислоти (164 мг, 0,3 ммоль), 4-оксо-1-вінілциклогексанкарбонової кислоти (50 мг, 0,3 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (18 мг, 0,06 ммоль) та триетиламіну (91 мг, 0,13 мл, 0,9 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) дегазували азотом впродовж 15 хвил. Цей розчин нагрівали до 50 °С та додавали тріс(добензіліденацетон)дипаладій (0) (28 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували суміш через гідрофобну фриту та фільтрат випарювали, у результаті чого отримували неочищену 1-((E)-2-{2-[(R)-1-({1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-3-метилгексагідропіразин-3-карбоніл}-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-4-оксоциклогексан-карбонову кислоту (0,3 ммоль) у вигляді жовтої смоли та у формі суміші діастереоізомерів. РХМС (m/z) 636,2 [M+H], T_g = 1,65 хвил. Розчин ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (206 мг, 0,6 ммоль) та 4-(диметиламіно)-піридину (146 мг, 1,2 ммоль) у дихлорметані (200 мл), що містить молекулярні сита з розміром пор 4 Å (200 мг), перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Розчин неочищеної 1-((E)-2-{2-[(R)-1-({1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-3-метилгексагідропіразин-3-карбоніл}-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-4-оксоциклогексанкарбонової кислоти (0,3 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали по краплям впродовж 4 год. та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та отриманий розчин частково випарювали до об'єму ~30 мл. Цей розчин промивали льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та фільтрат випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елювання градієнт ізогексани/етилацетат з 1:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (77 мг, 41%) у формі білої твердої речовини та у формі суміші діастереоізомерів. РХМС (m/z) 618,2 [M+H], T_g = 2,38 хвил.

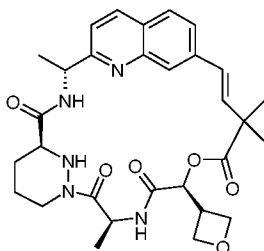
Сполука 94.



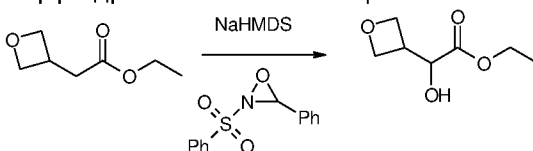
Розчин сполуки 94е (41 мг, 0,066 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (4 мл) перемішували при -78 °С у атмосфері азоту. Додавали розчин борогідриду літію (2 М у тетрагідрофурани, 0,15 мл, 0,23 ммоль) та реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 30 хвил. Додавали хлороводневу кислоту (2 М) та етилацетат та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Відділяли органічний шар та водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та фільтрат випарювали. Помаранчевий осад очищали за допомогою обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елювання суміш ацетонітрил (модифікований 0,1% мурашиною кислотою)/вода (модифікована 0,1% мурашиною кислотою) 3:7. Фракції, які містять продукт, об'єднували та випарювали. Залишок розчиняли у

етилацетаті та розчин промивали невеликим об'ємом насиченого розчину гідрокарбонату натрію та сольового розчину. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (12 мг, 29%) у формі білої твердої речовини, що являє собою суміш 9:1 діастереоізомерів. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) (піки основного діастереоізомеру) δ 1,04 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,10 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,59 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,65-1,80 (m, 3H), 1,95-2,25 (m, 4H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,56-2,71 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 5,14 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,74 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 620,2 [$M+H$], Tr = 2,17 хвил.

ПРИКЛАД 95: Сполука 95

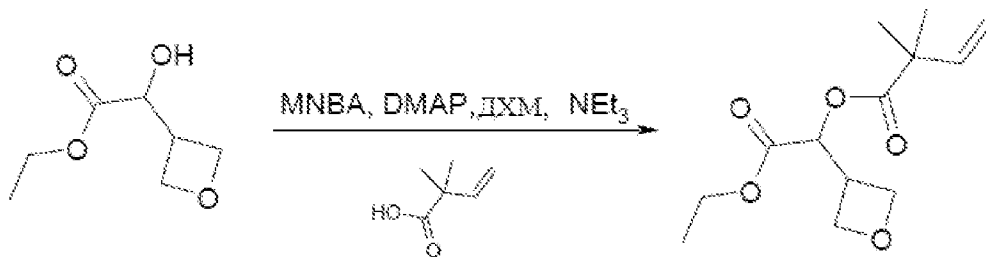


Сполука 95а. Етиловий ефір гідроксиоксетан-3-іл-оцтової кислоти



До перемішаного розчину етилового ефіру оксетан-3-іл-оцтової кислоти (отриманої від Activate Scientific GmbH) (1,04 г, 7,21 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (72 мл) при -78°C у атмосфері азоту додавали по краплям гексаметилдисилазид натрію (0,6 М у толуолі, 14,4 мл, 8,66 ммоль) у результаті чого отримували жовто-помаранчевий розчин. Реакційну суміш перемішували при -78°C впродовж 30 хвилин, а потім додавали впродовж 2 хвил. розчин 2-(фенілсульфоніл)-3-фенілоксазирдину (2,83 г, 10,8 ммоль) у тетрагідрофурани (7 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C впродовж 90 хвил., а потім за допомогою шприцу додавали насичений розчин хлориду амонію (10 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища, потім через 5 хвил. додавали насичений розчин хлориду амонію (10 мл), а потім перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1 год. Реакційну суміш нейтралізували до pH 7 хлороводною кислотою (2 М) та суміш, розведену водою, екстрагували етилацетатом (4 х). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та частково випарювали до об'єму приблизно ~ 10 мл. Суміш розводили дихлорметаном та твердий осад відфільтровували, фільтрат випарювали, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/діетиловий ефір від 1:0 до 1:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (688 мг, 60%) у формі білої смоли, ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,30 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,95 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,42 (dd, $J = 7,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,67-4,81 (m, 4H). РХМС (m/z) 161,2 [$M+H$] Tr = 0,72 хвил.

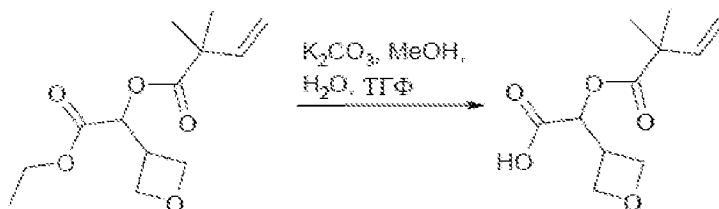
Сполука 95b. Етоксикарбонілокетан-3-іл-метиловий ефір 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти



До перемішаного розчину етилового ефіру гідроксиоксетан-3-іл-оцтової кислоти (330 мг, 2,06 ммоль), ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (1,42 г, 4,12 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (100 мг, 0,82 ммоль) у дихлорметані (4 мл) додавали розчин 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (294 мг, 2,58 ммоль) у дихлорметані (4 мл). Реакційну суміш

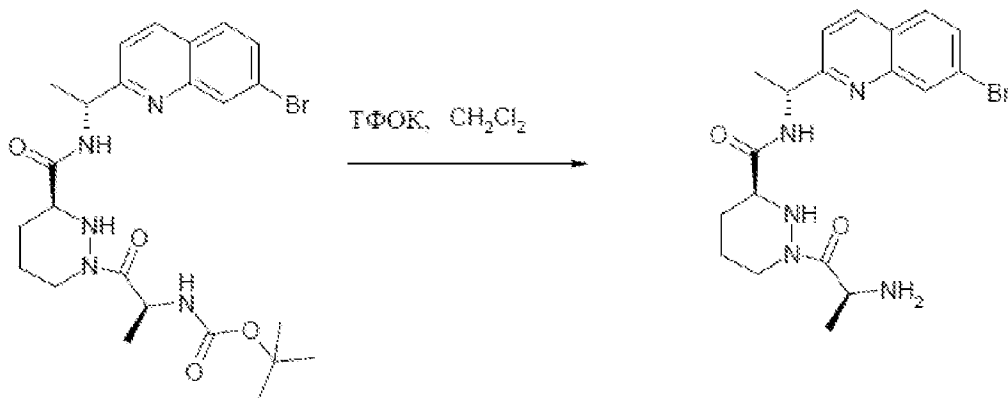
перемішували впродовж 4 год., а потім випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/діетиловий ефір 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (383 мг, 73%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,27 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,48-3,61 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,62-4,68 (m, 2H), 4,72-4,85 (m, 2H), 5,12-5,24 (m, 3H), 6,09 (dd, J = 17,5, 10,6 Гц, 1H). РХМС (m/z) 257,1[M+H], Tr = 2,31 хвил.

Сполука 95с. Карбоксиоксетан-3-іл-метиловий ефір 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти



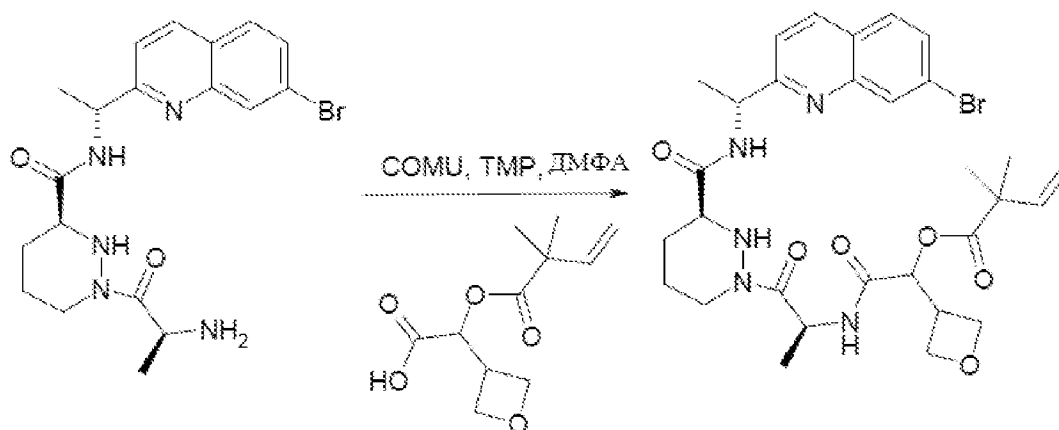
До перемішаного розчину етоксикарбонілоксетан-3-іл-метилового ефіру 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (207 мг, 0,808 ммоль) у тетрагідрофурани (81 мл) додавали розчин карбонату калію (123 мг, 0,888 ммоль) у воді (20,25 мл), а потім метанол (4,05 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником впродовж 7 год., а потім давали охолонути. Додавали хлороводневу кислоту (2 М, 400 мкл) (до pH 7) та розчинники випарювали. Залишок екстрагували дихлорметаном (2 х) та залишок відкидали. Підкисляли водною хлороводневою кислотою (2 М) до pH 5, екстрагували дихлорметаном (2 х), об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту та випарювали. До водного шару додавали хлороводневу кислоту (приблизно 5 крапель) та суміш екстрагували дихлорметаном (2 х), об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту, випарювали, об'єднували з попередніми речовинами, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (123 мг, 67%) у формі жовто-зеленого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,54-3,67 (m, 1H), 4,67-4,75 (m, 2H), 4,81-4,92 (m, 2H), 5,14 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 5,15-5,32 (m, 2H), 6,08 (dd, J = 17,5, 10,5 Гц, 1H), 9,30 (br s, 1H). РХМС (m/z) 229,1 [M+H] Tr = 1,67 хвил.

Сполука 95d. [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-амід (S)-1-((S)-2-амінопропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти



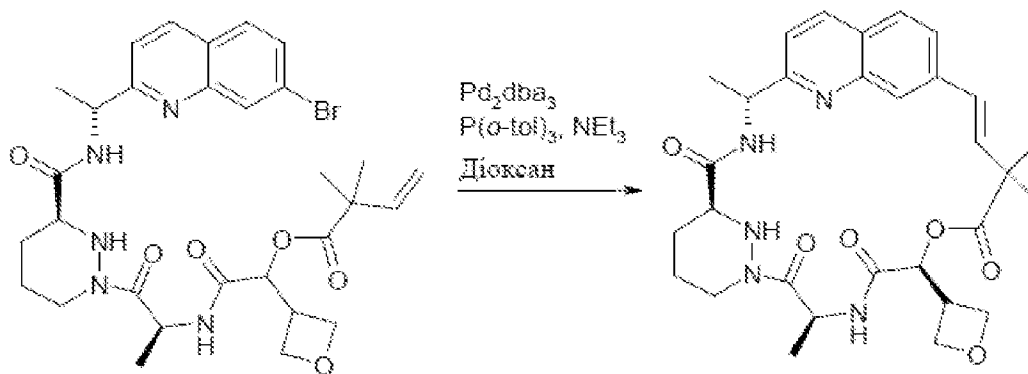
До перемішаного розчину [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду (S)-1-((S)-2-амінопропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (330 мг, 0,618 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при 0 °C додавали трифтороцтову кислоту (3,3 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж 1 години, а потім випарювали. Залишок розчиняли у дихлорметані та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (2 х), водні екстракти промивали дихлорметаном, об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту та випарювали, у результаті чого отримували жовту піну (232 мг), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Сполука 95e. ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-тетрагідро-піридазин-1-іл)-1-метил-2-оксоетилкарбамоїл)-оксетан-3-іл-метиловий ефір 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти



Перемішуваний розчин [(R)-1-(7-бромхінолін-2-іл)-етил]-аміду (S)-1-((S)-2-аміно-пропіоніл)-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (141 мг, 0,618 ммоль) та карбокси-оксетан-3-іл-метилового ефіру 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (315 мг, 0,725 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (10 мл) охолоджували до 0 °C у атмосфері азоту. Швидко додавали 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (261 мг, 313 мкл, 1,85 ммоль), а потім гексафторфосфат (1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси)диметиламіноморфолін-карбенію (371 мг, 0,865 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 15 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном та промивали насиченим розчином хлориду амонію (2 x), насиченим розчином бікарбонату натрію (2 x), органічний шар відфільтровували через розділювач фаз та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 1:0 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (167 мг, 42 %) у формі жовто-коричневої піни, що являє собою суміш діастереоізомерів у співвідношенні приблизно 1:1. РХМС (m/z) 644,2, 646,1[M+H], Tr = 2,63 хвил.

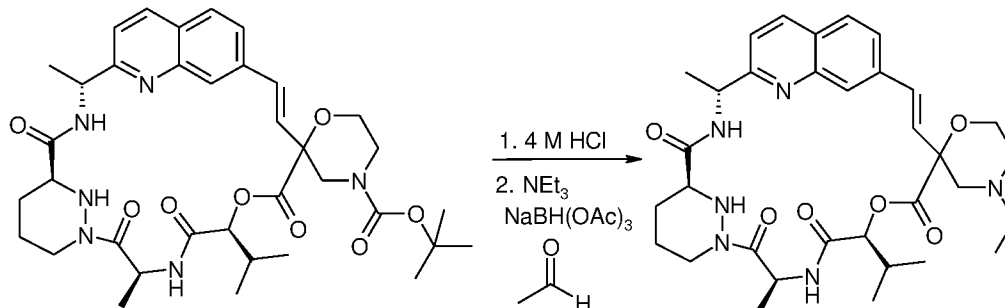
Сполука 95.



Розчин ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-тетрагідропіридазин-1-іл)-1-метил-2-оксоетилкарбамоїл)-оксетан-3-іл-метилового ефіру 2,2-диметилбут-3-єнової кислоти (167 мг, 0,259 ммоль), триетиламіну (79 мг, 108 мкл, 0,777 ммоль) та три(о-толіл)фосфіну (16 мг, 0,052 ммоль) у 1,4-діоксані (86 мл) дегазували азотом впродовж 10 хвил., а потім нагрівали до 50 °C при перемішуванні у атмосфері азоту. Додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (24 мг, 0,026 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 90 хвил., а потім додавали ще три(о-толіл)фосфіну (32 мг, 0,104 ммоль) та тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (48 мг, 0,052 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 2 год., та додавали ще три(о-толіл)фосфіну (16 мг, 0,52 ммоль) та тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (24 мг, 0,026 ммоль). Після нагрівання при 80 °C впродовж 1,5 год. додавали ще три(о-толіл)фосфіну (16 мг, 0,52 ммоль) та тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (24 мг, 0,026 ммоль). Після нагрівання при 80 °C впродовж 30 хвил., суміш охолоджували та фільтрували через целіт, а фільтрат випарювали. Залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода з 1:9 до 7:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (15,6 мг, 11%) у формі жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,46 (s,

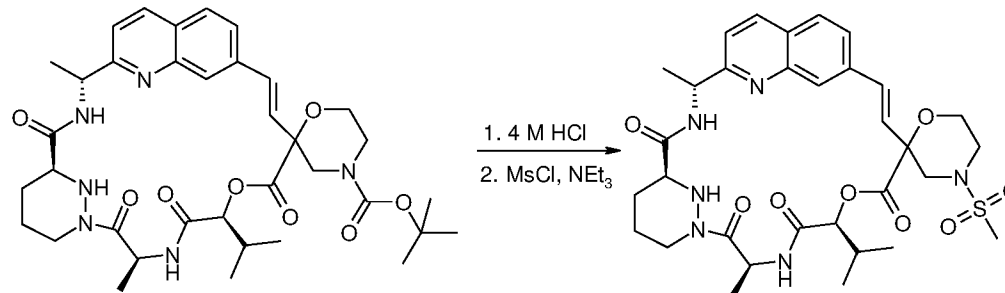
3H), 1,50-1,73 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,64 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,64 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 4,72-4,82 (m, 4H), 5,09 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,75 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 5,82 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 564,2 [M+H], Tr = 2,16 хвил.

ПРИКЛАД 96. Сполука 96.



Охолоджений (0 °C) розчин Сполуки 45 (63,0 мг, 0,091 ммоль) у дихлорметані (10 мл) обробляли розчином хлороводню (4 М) у 1,4-діоксані (0,12 мл, 0,455 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 6 днів, додавали дихлорметан (10 мл) та хлороводень (4 М) у 1,4-діоксані (0,12 мл, 0,455 ммоль). Після перемішування впродовж 4 год. при кімнатній температурі леткі речовини видаляли під вакуумом та видаляли залишкову воду азеотропуванням з толуолом, у результаті чого отримували білу тверду речовину, яку суспендували у дихлорметані (5 мл) та обробляли суміш послідовно триетиламіном (0,02 мл, 0,136 ммоль) та ацетальдегідом (0,01 мл, 0,182 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. реакційну суміш обробляли триацетоксиборогідридом натрію (38,6 мг, 0,182 ммоль). Після перемішування впродовж 1 год. при кімнатній температурі реакційну суміш гасили декількома краплями насиченого бікарбонату натрію та фільтрували через сепаратор фаз. Леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 5:95 до 3:7 з 0,1% мурашиної кислоти як модифікатором. Після випарювання летких речовин білу тверду речовину розділяли між етилацетатом та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічні речовини фільтрували через сепаратор фаз, а леткі речовини видаляли під вакуумом, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (8,3 мг, 15% в 2 етапах) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,02-1,18 (m, 9H), 1,22-1,33 (m, 1H), 1,51-1,73 (m, 7H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,11 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,16-2,36 (m, 3H), 2,39-2,57 (m, 2H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 3,54-3,67 (m, 2H), 3,87-4,02 (m, 2H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,99 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,05-5,14 (m, 2H), 5,79 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 6,13 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 621,3 [M+H], Tr = 1,20 хвил.

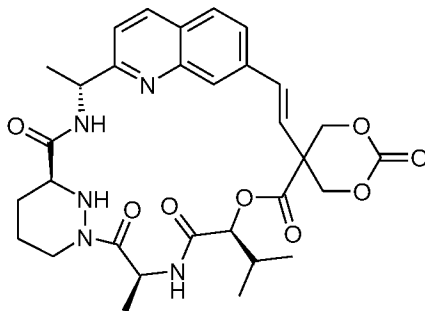
ПРИКЛАД 97. Сполука 97.



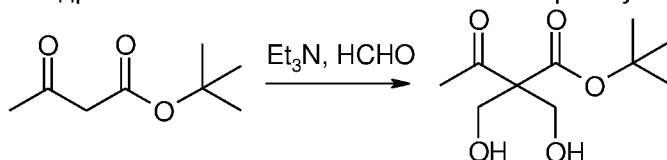
Охолоджений (0 °C) розчин Сполуки 45 (85,3 мг, 0,123 ммоль) у дихлорметані (10 мл) обробляли розчином хлороводню (4 М) у 1,4-діоксані (0,31 мл, 1,231 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 днів додавали ще хлороводень (4 М) у 1,4-діоксані (0,3 мл, 1,2 ммоль). Після перемішування впродовж 1,5 год. при кімнатній температурі, леткі речовини видаляли під вакуумом видаляли залишкову воду азеотропуванням з толуолом, у результаті чого отримували білу тверду речовину, яку суспендували у дихлорметані (5 мл), та обробляли суміш послідовно триетиламіном (0,04 мл, 0,246 ммоль) та метансульфонілхлоридом (0,01 мл, 0,148 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. реакційну суміш обробляли триацетоксиборогідридом натрію

(38,6 мг, 0,182 ммоль). Після перемішування впродовж 1 год. при кімнатній температурі реакційну суміш гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини об'єднували та фільтрували через сепаратор фаз. Леткі речовини видаляли під вакуумом, а залишок очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту ацетонітрил/вода від 5:95 до 1:0, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (14,7 мг, 18% у 2 етапах) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,05-1,12 (m, 6H), 1,52-1,73 (m, 8H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,01 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 3,51-3,68 (m, 2H), 3,83-3,94 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 5,02 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 5,10 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Гц, 1H). РХМС (m/z) 671,3 [M+H], Tr = 2,07 хвил.

ПРИКЛАД 98. Сполука 98.

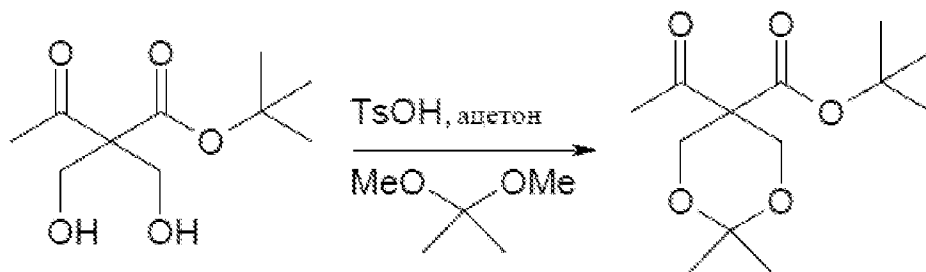


Сполука 98а. 2,2-біс-гідроксиметил-3-оксо-масляної кислоти трет-бутиловий ефір



Розчин 3-оксо-масляної кислоти трет-бутилового ефіру (15,8 г, 100 ммоль) та водного формальдегіду (37% розчин у воді, 18 мл, 230 ммоль) у 1,4-діоксані (50 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали по краплям розчин триетиламіну (505 мг, 0,7 мл, 5 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) та перемішували реакційну суміш при 40 °С впродовж 1 год., а потім при кімнатній температурі впродовж 20 год. Випарювали більшу частину розчинника, додавали воду та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Фільтрували органічний розчин через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 7:3 до 1:1, у результаті чого отримували 2,2-біс-гідроксиметил-3-оксо-масляної кислоти трет-бутиловий ефір (8,67 г, 40%) у формі прозорого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ 1,38 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 3,81-3,86 (m, 4H), 4,77 (t, J = 5,1 Гц, 2H). РХМС (m/z) 217,0 [M-H], Tr = 1,45 хвил.

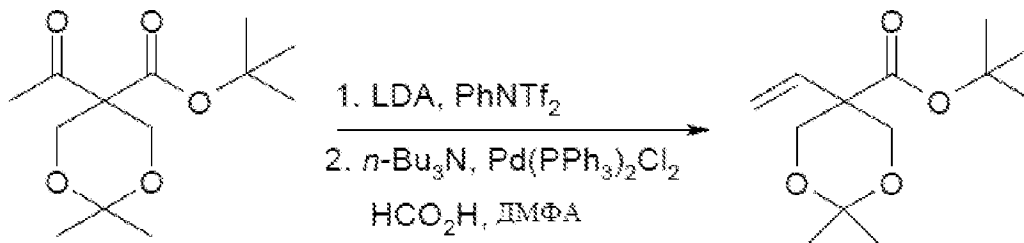
Сполука 98b. 5-ацетил-2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-карбоновий кислоти трет-бутиловий ефір



Суміш 2,2-біс-гідроксиметил-3-оксо-масляної кислоти трет-бутилового ефіру (8,67 г, 40 ммоль), ацетону (30 мл, 400 ммоль), 2,2-диметоксипропану (41,6 г, 50 мл, 400 ммоль) та 4-толуолсульфонові кислоти гідрату (152 мг, 0,8 ммоль) перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинник частково випарювали до об'єму ~ 20 мл. Додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином. Фільтрували органічний шар через

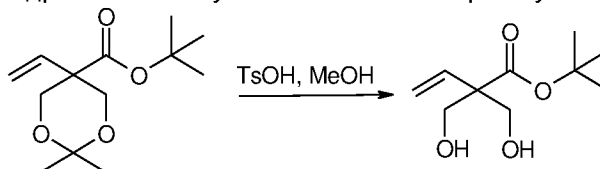
гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 9:1 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (7,82 г, 75%) у формі прозорого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,39 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 6,36 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,05$, $J_{\text{AB}} = 11,8$ Гц, 4H). РХМС (m/z) 281,2 [M+Na], Tr = 2,44 хвил.

Сполука 98с. 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір



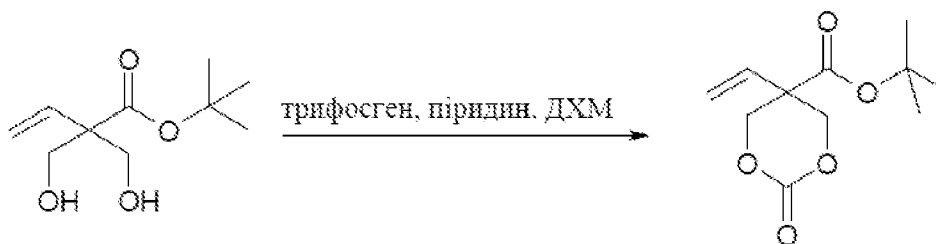
Розчин N,N-діізопропіламіну (1,51 г, 2,1 мл, 15 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (30 мл) перемішували при -78°C у атмосфері азоту. додавали по краплям н-бутиллітій (2,5 М у гексанах, 5,6 мл, 14 ммоль) та перемішували реакційну суміш при -78°C впродовж 30 хвил. додавали Розчин 5-ацетил-2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (2,58 г, 10 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) та перемішували реакційну суміш при -78°C впродовж 15 хвил. Додавали розчин N-феніл-(біс-трифторметансульфонатаміду) (3,93 г, 11 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) та перемішували реакційну суміш при -78°C впродовж 15 хвил. Видаляли охолоджуючу ванну та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Розчинник випарювали та додавали діетиловий ефір (50 мл). Цей розчин охолоджували до 5°C та промивали холодним розчином гідроксиду натрію (1 М, 3 x 30 мл) та сольовим розчином. Органічний розчин відділяли, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали розчинник, у результаті чого отримували 2,2-диметил-5-(1-трифторметансульфонілокси-вініл)-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (3,84 г, 10 ммоль) у вигляді жовтого масла. Розчин 2,2-диметил-5-(1-трифторметансульфонілокси-вініл)-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (3,84 г, 10 ммоль) та три-н-бутиламіну (5,55 г, 7 мл, 30 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали біс(трифенілфосфін)паладію (II) дихлорид (350 мг, 0,5 ммоль) та мурашину кислоту (920 мг, 0,77 мл, 20 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при 60°C впродовж 90 хвил. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та етилацетат та додавали воду. Органічні екстракти промивали водою (5 x) та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 9:1, а потім хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 19:1 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,09 г, 45%) у формі прозорого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,41 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 3,82 (d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 4,25 (d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 5,25 (d, $J = 17,2$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 5,73 (dd, $J = 17,2, 11,7$ Гц, 1H).

Сполука 98d. 2,2-біс-гідроксиметил-бут-3-енова кислота трет-бутиловий ефір



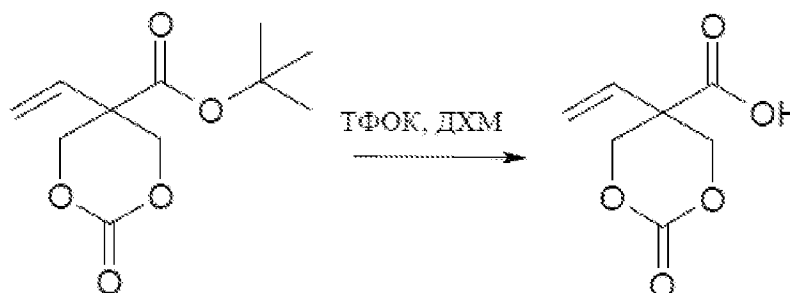
Розчин 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (969 мг, 4 ммоль) та гідрату 4-толуолсульфонової кислоти (76 мг, 0,4 ммоль) у метанолі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Розчинник випарювали, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 4:1 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (660 мг, 82%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 1,38 (s, 9H), 3,54-3,68 (m, 4H), 4,56 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 5,12 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J = 18,3$ Гц, 1H), 5,80 (dd, $J = 18,3, 10,5$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 225,2 [M+Na], Tr = 1,47 хвил.

Сполука 98е. 2-Оксо-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір



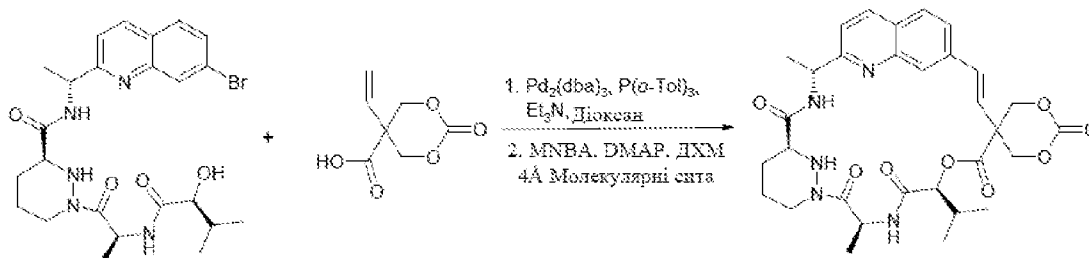
Розчин 2,2-біс-гідроксиметил-бут-3-енової кислоти трет-бутиловий ефір (202 мг, 1 ммоль) та піридин (0,5 мл, 6 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при -78°C у атмосфері азоту. Додавали по краплям розчин трифосгену (150 мг, 0,5 ммоль) у дихлорметані (2,5 мл) та перемішували реакційну суміш при -78°C впродовж 1 год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин та додавали насичений розчин хлориду амонію. Органічний шар відділяли, промивали хлороводною кислотою (1 М), насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 4:1 до 3:2, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (204 мг, 89%) у формі прозорої смоли. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 4,38 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 5,39 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5,77 (dd, J = 17,4, 10,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 229,1 [M+H], Tr = 2,04 хвил.

Сполука 98f. 2-Оксо-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонова кислота



Розчин 2-оксо-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, 0,88 ммоль) у дихлорметані (4 мл) перемішували при 0°C . Додавали трифтороцтову кислоту (2 мл) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 3 год. Розчинник випарювали, а залишок розтирали з сумішшю діетиловий ефір/ізогексани (1:1), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (135 мг, 90%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -DMCO) δ 4,51 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 4,67 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 5,38 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5,83 (dd, J = 17,6, 10,7 Гц, 1H), 13,5-14,0 (br s, 1H). РХМС (m/z) 173,2 [M+H], Tr = 0,62 хвил.

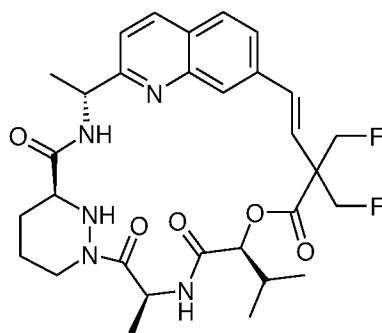
Сполука 98.



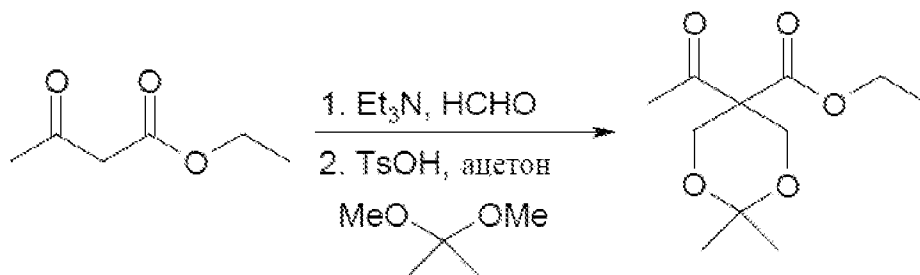
Перемішуваний розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (164 мг, 0,3 ммоль), 2-оксо-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти (57 мг, 0,33 ммоль), три(o-толіл)фосфіну (18 мг, 0,06 ммоль) та триетиламіну (91 мг, 0,13 мл, 0,9 ммоль) у 1,4-діоксані (10

мл) дегазували азотом впродовж 15 хвил. Цей розчин нагрівали до 50 °С та додавали тріс(добензиденацетон)дипаладій (0) (28 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С впродовж 45 хвил. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували суміш через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищену 5-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл}-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-2-оксо-[1,3]діоксан-5-карбонову кислоту (0,3 ммоль) у вигляді жовтої смоли. РХМС (m/z) 626,2 [M+H], Tr = 1,67 хвил. Розчин ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (206 мг, 0,6 ммоль) та 4-(диметиламіно)-піридину (146 мг, 1,2 ммоль) у дихлорметані (200 мл), що містить 4 Å молекулярні сита (200 мг), перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали по краплям впродовж 4 год. розчин неочищеної 5-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл}-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-2-оксо-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти (0,3 ммоль) у дихлорметані (5 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та частково випарювали розчин до об'єму ~ 50 мл. Цей розчин промивали льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт етилацетат/метанол від 1:0 до 5:1, потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елюювання суміш ацетонітрил/вода 7:13. Фракції, які містять продукт, об'єднували та випарювали більшу частину органічного розчинника. Отриманий водний розчин екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували, фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (3,1 мг, 2%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃CN): δ 0,96 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,04 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,41-1,49 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,55 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,59-1,64 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 1H), 4,19 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,59 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,85-4,91 (m, 2H), 5,06-5,10 (m, 1H), 5,23 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 6,26 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,85 (br d, J = 5,0 Гц, 1H). РХМС (m/z) 608,2 [M+H], Tr = 2,01 хвил.

ПРИКЛАД 99, Сполука 99.

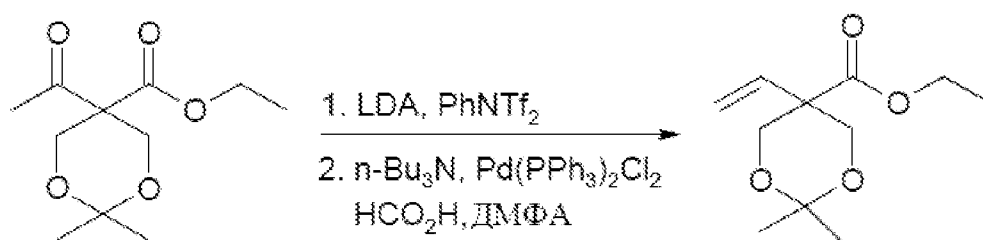


Сполука 99а. 5-ацетил-2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти етиловий ефір



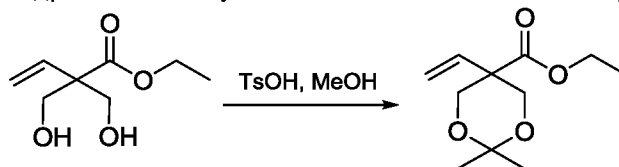
Сполуку 99а отримували за тим же способом, що і 5-ацетил-2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір, використовуючи етилацетоацетат замість 3-оксо-масляної кислоти трет-бутилового ефіру, з 31% виходом у 2 етапах. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,23 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,30 (ABq, Δδ_{AB} = 0,04, J_{AB} = 11,9 Гц, 4H).

Сполука 99b. 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти етиловий ефір



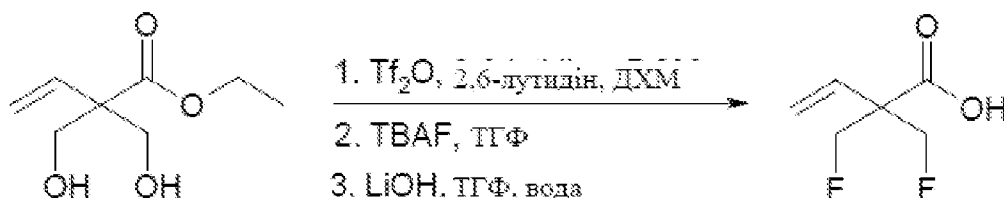
5 Сполуку 99b отримували за тим же способом, що і 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір, використовуючи 5-ацетил-2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти етиловий ефір замість 5-ацетил-2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-карбонової
10 кислоти трет-бутилового ефіру, з 50% виходом у 2 етапах. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,31 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 4,10 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,44$, $J_{\text{AB}} = 11,9$ Гц, 4H), 4,26 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 5,24 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 5,24 (dd, J = 17,4, 10,9 Гц, 1H). РХМС (m/z) 237,0 [M+Na], Tr = 2,14 хвил.

Сполука 99c. 2,2-біс-гідроксиметил-бут-3-енової кислоти етиловий ефір



15 Сполуку 99c отримували за тим же способом, що і 2,2-біс-гідроксиметил-бут-3-енової кислоти трет-бутиловий ефір, використовуючи 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти етиловий ефір замість 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, з 78% виходом. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) δ 1,17 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 3,59-3,71 (m, 4H), 4,06 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4,65 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 5,13 (d, J = 18,5 Гц, 1H), 5,15 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 5,80 (dd, J = 18,5, 10,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 197,1 [M+Na], Tr = 0,96 хвил.

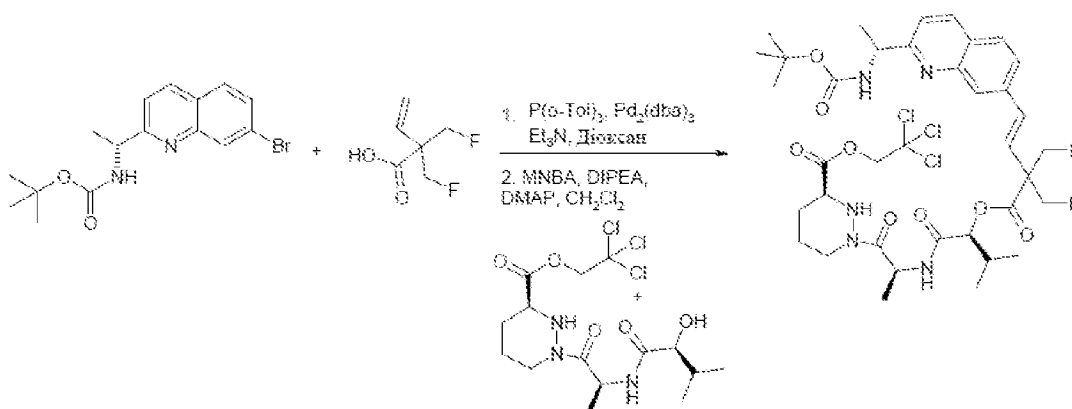
20 Сполука 99d. 2,2-біс-фторметил-бут-3-енова кислота



25 До розчину 2,2-біс-гідроксиметил-бут-3-енової кислоти етилового ефіру (338 мг, 1,9 ммоль) та 2,6-лутидину (813 мг, 0,88 мл, 7,6 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при -78°C у атмосфері азоту додавали по краплям ангідрид трифторметансульфонової кислоти (1,07 г, 0,66 мл, 3,8 ммоль), нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Цей розчин промивали льодяною хлороводневою кислотою (1 М) та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищений 2,2-біс-трифторметансульфонілоксиметил-бут-3-енової кислоти етиловий ефір (1,9 ммоль) у вигляді помаранчевого масла, яке відразу використовували на наступному етапі. Розчин 2,2-біс-трифторметансульфонілоксиметил-бут-3-енової кислоти етилового ефіру (1,9 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали тетра-н-бутиламонію фторид (1 М у тетрагідрофурані, 4,75 мл, 4,75 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 2 год.
35 Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у дихлорметані та промивали розчин насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір від 19:1 до 4:1, у результаті чого отримували 2,2-біс-фторметил-бут-3-енової кислоти етиловий ефір (1,9 ммоль), з домішкою розчиннику, у формі прозорого масла. Розчин неочищеного 2,2-біс-фторметил-бут-3-енової
40

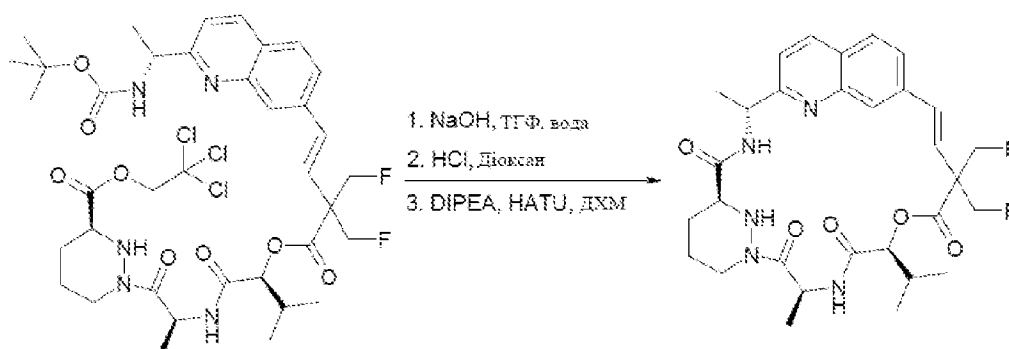
кислоти етилового ефіру (1,9 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (240 мг, 5,7 ммоль) у воді (2,5 мл) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 1 год., а потім при кімнатній температурі впродовж 24 год. Реакційну суміш підкисляли до pH 2 хлороводневою кислотою (2 М). Додавали воду та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (400 мг) у формі прозорого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) δ 4,54-4,83 (m, 4H), 5,33 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5,81 (dd, J = 17,8, 10,7 Гц, 1H), 13,0-13,5 (br s, 1H). РХМС (m/z) 149,2 [M-H], Tr = 1,45 хвил.

Сполука 99е. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-біс-фторметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретиловий ефір



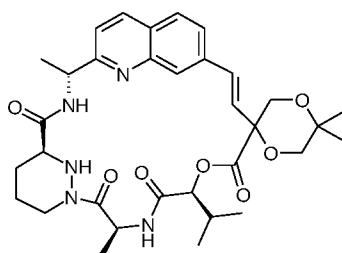
Розчин [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (105 мг, 0,3 ммоль), 2,2-біс-фторметил-бут-3-енової кислоти (50 мг, 0,33 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (18 мг, 0,06 ммоль) та триетиламіну (91 мг, 0,13 мл, 0,9 ммоль) у 1,4-діоксані (3 мл) дегазували азотом впродовж 15 хвил. Додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (28 мг, 0,03 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до 60 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували суміш через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищену (E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-біс-фторметил-бут-3-енову кислоту (0,3 ммоль) у вигляді жовтої смоли. РХМС (m/z) 421,1 [M+H], Tr = 2,27 хвил. Розчин неочищеної (E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-біс-фторметил-бут-3-енової кислоти (0,3 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (96 мг, 0,13 мл, 0,75 ммоль), 4-(диметиламіно)-піридину (73 мг, 0,6 ммоль) та ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (193 мг, 0,56 ммоль) у безводному дихлорметані (5 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (142 мг, 0,33 ммоль) у дихлорметані (2 мл) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном та промивали розчин льодяним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, льодяною хлороводневою кислотою (1 М), водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат від 2:1 до 0:1, у результаті чого отримували частково очищену зазначену у заголовку сполуку (26 мг, 10%) у вигляді жовтої смоли. РХМС (m/z) 834,3, 836,2 [M+H], Tr = 3,39 хвил.

Сполука 99.

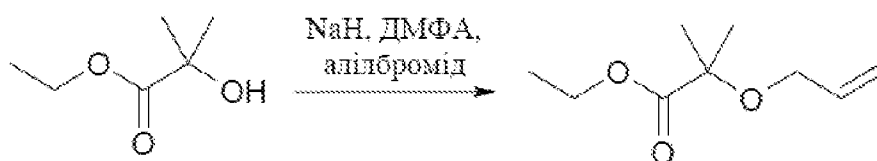


Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((R)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-біс-фторметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової
 5 кислоти 2,2,2-трихлоретилового ефіру (100 мг, 0,11 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали льодяний водний розчин гідроксиду натрію (0,1 М, 1,1 мл, 0,11 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 20 хвил. Додавали холодну хлороводневу кислоту (1 М) для підкислення суміші до pH 2 та випарювали розчинник. Залишок випарювали з сумішшю тетрагідрофуран/толуол (1:1, 3 х), а залишок розтирали з діетиловим ефіром (2 х), отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніл-аміноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-біс-фторметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонову
 10 кислоту (0,1 ммоль) у формі жовтої твердої речовини, яку без очищення використовували у наступній реакції. РХМС (m/z) 704,3 [M+H], T_r = 2,61 хвил. Суміш неочищеної (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-трет-бутоксикарбоніл-аміноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-біс-фторметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (0,1 ммоль) у хлороводневій кислоті (4 М у 1,4-діоксані, 2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Розчинник випарювали, а залишок випарювали разом з діетиловим ефіром (2 х), отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-аміноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-біс-фторметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлорид (0,1 ммоль) у вигляді білуватої
 20 твердої речовини, яку використовували без очищення у наступній реакції. РХМС (m/z) 604,3 [M+H], T_r = 1,53 хвил. Суспензію неочищеного (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-аміноетил)-хінолін-7-іл]-2,2-біс-фторметил-бут-3-еноїлокси)-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти гідрохлориду (0,1 ммоль) у дихлорметані (100 мл) перемішували при 0 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин N,N-діізопропілетиламіну (52 мг, 0,07 мл, 0,4 ммоль) у дихлорметані (5 мл) та отриманий розчин перемішували при 0 °C. Додавали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат метанаміній (76 мг, 0,2 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 18 год. Частково випарювали розчинник до об'єму ~ 30 мл. Цей розчин промивали льодяним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, льодяною хлороводневою кислотою (1 М) та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання градієнт ізогексани/етилацетат від 1:1 до 0:1, а потім хроматографією на силікагелі, використовуючи для елюювання суміш ізогексани/ацетон 3:2. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, отриману тверду речовину сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (4 мг, 7% в 3 етапах) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,01 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,49-1,55 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,64 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 1H), 3,59-3,63 (m, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,70-5,13 (m, 5H), 5,35 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,84 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 586,2 [M+H], T_r = 2,48 хвил.

ПРИКЛАДИ 100 та 101. Сполуки 100 та 101.



Сполука 100a. 2-алілокси-2-метил-пропіонової кислоти етиловий ефір

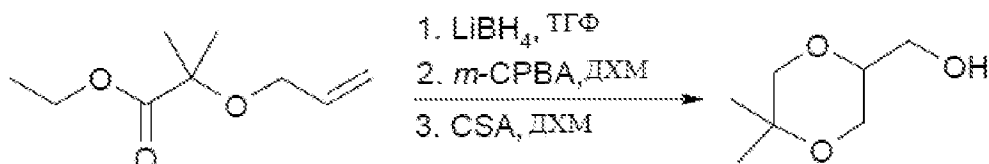


5

Розчин етилового ефіру 2-гідрокси-2-метил-пропіонової кислоти (2,64 г, 2,7 мл, 20 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали гідрид натрію (60% суспензія у маслі, 880 мг, 22 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 5 хвил. Додавали алілбромід (2,18 г, 1,6 мл, 18 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та акуратно додавали насичений розчин хлориду амонію для зупинки реакції. Додавали діетиловий ефір, органічний шар відділяли, промивали водою (3 х) та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту, а фільтрат випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір з 12:1 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (2,33 г, 67%) у формі прозорого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,31 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 6H), 3,95-3,98 (m, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 5,15-5,20 (m, 1H), 5,27-5,39 (m, 1H), 5,90-6,03 (m, 1H). РХМС (m/z) 195,2 [M+Na], Tr = 2,24 хвил.

Сполука 100b. (5,5-диметил-[1,4]діоксан-2-іл)-метанол

20

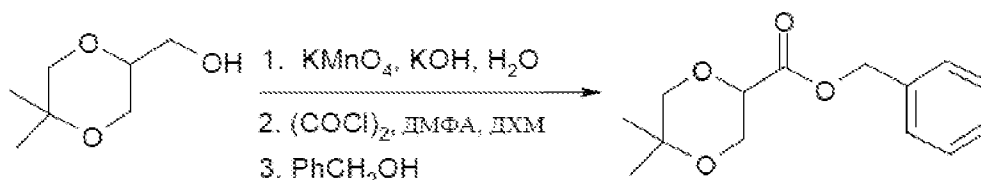


Розчин етиловий ефір 2-алілокси-2-метил-пропіонової кислоти (1,72 г, 10 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (40 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали порціями борогідрид літію (44 мг, 20 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та акуратно додавали насичений розчин хлориду амонію, а потім хлороводневу кислоту (2 М) для підкислення реакційній суміші до рН 2. Суміш екстрагували діетиловим ефіром, органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували 2-алілокси-2-метил-пропан-1-ол (10 ммоль), що використовувався на наступному етапі у неочищеному вигляді. РХМС (m/z) 153,2 [M+Na], Tr = 1,16 хвил. Суспензію 2-алілокси-2-метил-пропан-1-олу (10 ммоль) у дихлорметані (40 мл) перемішували при 0 °С. Додавали мета-хлорпербензойну кислоту (70% чистоти, що містить 20% води та 10% мета-хлорбензойної кислоти, 2,9 г, 12 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 24 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію та розчин тіосульфату натрію, та перемішували суміш при 0 °С впродовж 15 хвил. Органічний шар відділяли, а водний шар екстрагували дихлорметаном (4 х). Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували 2-метил-2-оксианілметокси-пропан-1-ол (10 ммоль), який використовували на наступному етапі у неочищеному вигляді. РХМС (m/z) 169,2 [M+Na], Tr = 0,72 хвил. Розчин 2-метил-2-

оксиранілметокси-пропан-1-олу (10 ммоль) у дихлорметані (50 мл) та рацемат камфор-10-сульфонової кислоти (765 мг, 3,3 ммоль) перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію та відділяли органічний шар. Водний шар екстрагували дихлорметаном, органічні екстракти об'єднували, фільтрували через

5 гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір з 2:3 до 1:4, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (826 мг, 57% в 3 етапах) у формі жовтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,02 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 3,23 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,30-3,50 (m, 6H), 4,68 (t, J = 5,4 Гц, 1H). РХМС (m/z) 169,2 [M+Na], T_г = 0,72 хвил.

10 Сполука 100с. Бензиловий ефір 5,5-диметил-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти

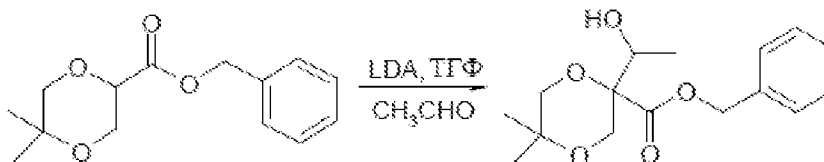


Розчин (5,5-диметил-[1,4]діоксан-2-іл)-метанолу (657 мг, 4,5 ммоль) у 1М розчині гідроксиду калію (6,7 мл, 6,7 ммоль) перемішували при 5 °С. Розчин перманганату калію (1,42 г, 9 ммоль) у воді (10 мл) додавали по краплям, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °С. Реакційну суміш перемішували при 5 °С впродовж 1 год., а потім при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали набивку фільтра водою та метанолом та випарювали фільтрат. Залишок підкисляли до рН 2 хлороводневою кислотою (2 М) та екстрагували суміш етилацетатом та хлороформом. Органічні екстракти об'єднували та промивали невеликим об'ємом сольового розчину. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищену 5,5-диметил-[1,4]діоксан-2-карбонову кислоту (694 мг, 4,5 ммоль) у формі воскоподібної твердої речовини. РХМС (m/z) 159,1 [M-H], T_г = 0,88 хвил. Розчин 5,5-диметил-[1,4]діоксан-2-карбонової

15 кислоти (750 мг, 4,7 ммоль), оксалілхлориду (600 мг, 0,4 мл, 4,7 ммоль) та N,N-диметилформаміду (2 краплі) у дихлорметані (15 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту впродовж 2 год. Додавали розчин бензинового спирту (508 мг, 0,5 мл, 4,7 ммоль) у дихлорметані (2 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 20 год. Додавали додатковий бензиловий спирт (0,5 мл, 4,7 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинник випарювали, а залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат з 9:1 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (870 мг, 74%) у формі

25 масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,19 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,43 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,88-3,92 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 8,2, 4,7 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,34-7,39 (m, 5H). РХМС (m/z) 273,1 [M+Na], T_г = 2,41 хвил.

30 Сполука 100d. Бензиловий ефір 2-(1-гідроксиетил)-5,5-диметил-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти

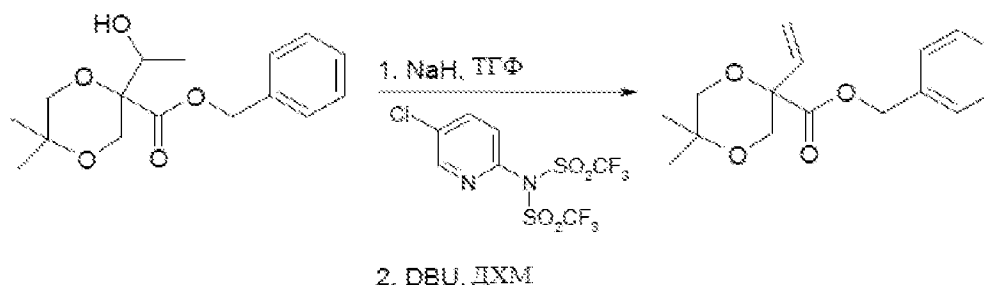


Розчин N,N-діізопропіламіну (530 мг, 0,73 мл, 5,25 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (4 мл) перемішували при -78 °С у атмосфері азоту. Додавали по краплям н-бутиллітій (2,1 мл, 5,25 ммоль, 2,5 М розчин у гексані) та перемішували реакційну суміш при -78 °С впродовж 30 хвил. Додавали розчин бензинового ефіру 5,5-диметил-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти (870 мг, 3,5 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл) додавали та перемішували реакційну суміш при -78 °С

45 впродовж 20 хвил. Додавали однією порцією ацетальдегід (462 мг, 0,6 мл, 10,5 ммоль). Видаляли охолоджуючу ванну та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали льодяну хлороводневу кислоту (2 М) для підкислення реакційній суміші до рН 2. Додавали хлорид натрію для

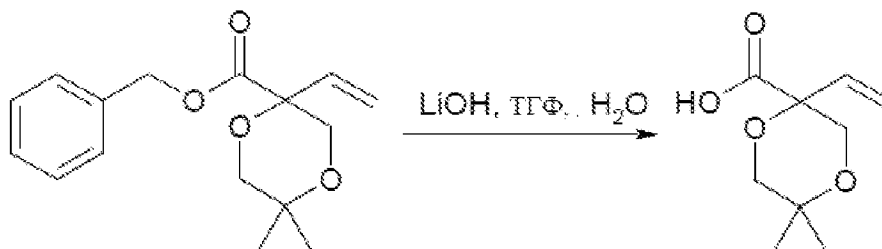
насичення водної фази та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фритту, а фільтрат випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат з 6:1 до 0:1, а потім хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат з 3:1 до 0:1 у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (400 мг, 40%) у формі масла та у вигляді суміші 2:1 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 295,1 [M+H], Tr = 2,11 хвил.

Сполука 100e. Бензиловий ефір 5,5-диметил-2-вініл-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти.



Суспензію гідриду натрію (80 мг, 2 ммоль, 60% суспензія у мінеральному маслі) у безводному тетрагідрофурані (3 мл) перемішували при -78 °C у атмосфері азоту. Додавали розчин бензинового ефіру 2-(1-гідроксиетил)-5,5-диметил-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти (400 мг, 1,36 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) та перемішували реакційну суміш при -78 °C впродовж 15 хвил. Додавали розчин N-(5-хлор-2-піридил)біс(трифторметансульфоніміду) (1,06 г, 2,7 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) та перемішували реакційну суміш при -78 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, а потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. Реакційну суміш охолоджували до 5 °C, акуратно додавали насичений розчин хлориду амонію та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фритту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат з 9:1 до 4:1, у результаті чого отримували неочищений бензиловий ефір 5,5-диметил-2-(1-трифторметансульфонілокси-етил)-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти (833 мг, 1,3 ммоль) у формі жовтого масла, що темніє при зберіганні, що являє собою суміш 2:1 діастереоізомерів, яку відразу використовували на наступному етапі. РХМС (m/z) 449,0 [M+H], Tr = 3,29 хвил. Розчин бензинового ефіру 5,5-диметил-2-(1-трифторметансульфонілокси-етил)-[1,4]діоксан-2-карбонової кислоти (833 мг, 1,3 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали 1,8-діазабіціклоундец-7-ен (790 мг, 0,8 мл, 5,2 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 72 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та підкисляли до pH 2 льодяною хлороводною кислотою (2 M). Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фритту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/діетиловий ефір з 9:1 до 3:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (189 мг, 52% після двох стадій) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,13 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,53 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,66 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,19-5,35 (m, 3H), 5,51 (dd, J = 17,4, 0,9 Гц, 1H), 5,80 (dd, J = 17,4, 10,7 Гц, 1H), 7,35-7,40 (m, 5H). РХМС (m/z) 277,1 [M+H], Tr = 2,81 хвил.

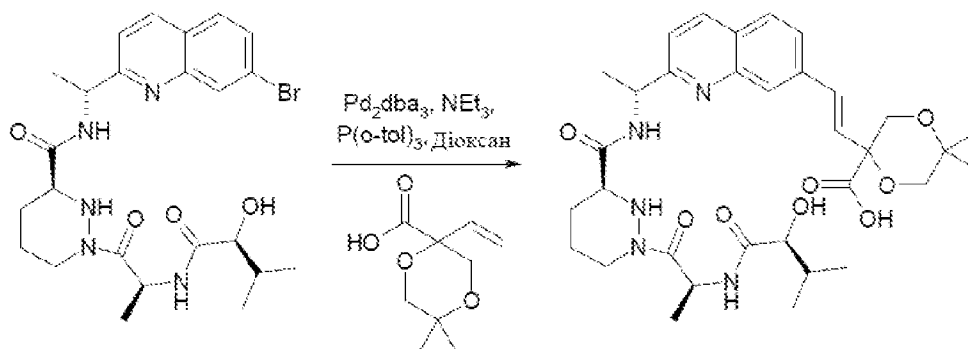
Сполука 100f. 5,5-диметил-2-вініл-[1,4]діоксан-2-карбонова кислота



До перемішаного розчину бензинового ефіру 5,5-диметил-2-вініл-[1,4]діоксан-2-карбонової

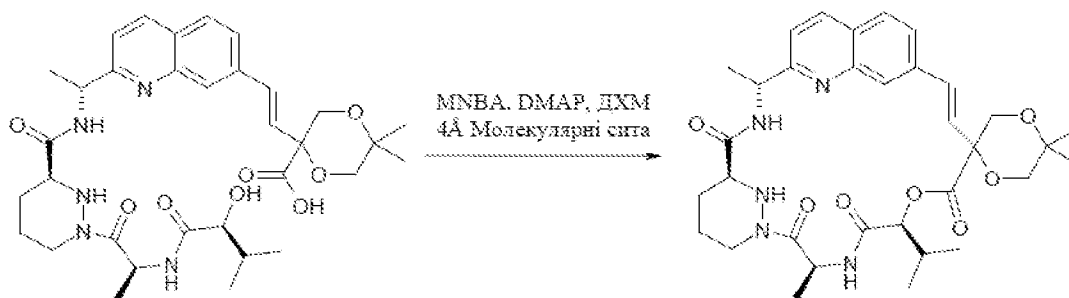
кислоти (189 мг, 0,684 ммоль) у тетрагідрофурані (7 мл) при 0 °С додавали розчин гідрату гідроксиду літію (34 мг, 0,821 ммоль) у воді (1,6 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин та давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували впродовж 19 год. Суміш розводили водою та промивали етилацетатом (2 х). Водний шар підкисляли до pH 5 хлороводною кислотою (2 М) та екстрагували етилацетатом (2 х). Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (69 мг, 54 %) у формі безбарвного масла. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,19 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,58 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 10,7, 0,9 Гц, 1H), 5,60 (dd, J = 17,4, 0,9 Гц, 1H), 5,84 (dd, J = 17,4, 10,7 Гц, 1H). PXMC (m/z) 185,2 [M-H], T_g = 1,32 хвил.

Сполука 100g. 2-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутирил-аміно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-5,5-диметил[1,4]діоксан-2-карбонова кислота



Суміш [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоної кислоти (198 мг, 0,371 ммоль), 5,5-диметил-2-вініл-[1,4]діоксан-2-карбоної кислоти (69 мг, 0,371 ммоль), триетиламіну (112 мг, 155 мкл, 1,11 ммоль) та три(о-толіл)фосфіну (23 мг, 0,074 ммоль) у 1,4-діоксані (7,5 мл) дегазували азотом впродовж 5 хвил., а потім нагрівали до 50 °С у атмосфері азоту при перемішуванні. Додавали тріс(добензіліденацетон)дипаладій (0) (34 мг, 0,037 ммоль) та нагрівали суміш до 80 °С впродовж 40 хвил., а потім давали охолонути до кімнатної температури. Суспензію фільтрували та випарювали у результаті чого отримували неочищену зазначену у заголовку сполуку (0,371 ммоль), яку безпосередньо використовували на наступній стадії. PXMC (m/z) 640,3 [M+H], T_g = 1,94 хвил.

Сполуки 100 та 101.



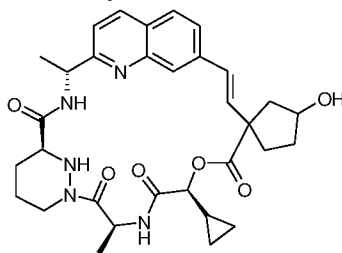
До перемішуваної суміші порошкоподібних молекулярних сит з розміром пор 4 Å (~1 г), ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (255 мг, 0,742 ммоль) та 4-(диметиламіно)-піридину (181 мг, 1,48 ммоль) у дихлорметані (111 мл), у атмосфері азоту, додавали розчин 2-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-5,5-диметил[1,4]діоксан-2-карбоної кислоти (0,371 ммоль) у дихлорметані (5 мл) впродовж 2,5 год. за допомогою шприцевого насосу. Колбу, у якій спочатку містилася неочищена кислота, промивали дихлорметаном (1 мл) та цей розчин додавали до реакційної суміші впродовж 30 хвил. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвил., фільтрували через целіт та промивали послідовно льодяним

насиченим розчином хлориду амонію (2 х) та льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію (2 х), пропускали через гідрофобну фриту та випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/ацетон від 1:0 до 1:1, а потім за допомогою обернено-фазовою ВЕРХ на колонці Agilent Eclipse XDB/C18 7 мікрон, 250 x 21,2 мм (швидкість потоку 20 мл/хвил.) з використанням суміші ацетонітрил/вода 9:11, у результаті чого отримували елюований першим більш полярний діастереоізомер (2,9 мг, 1% у 2 етапах) у формі білої твердої речовини та елюований другим менш полярний діастереоізомер (6,6 мг, 3 % у 2 етапах) у формі білої твердої речовини.

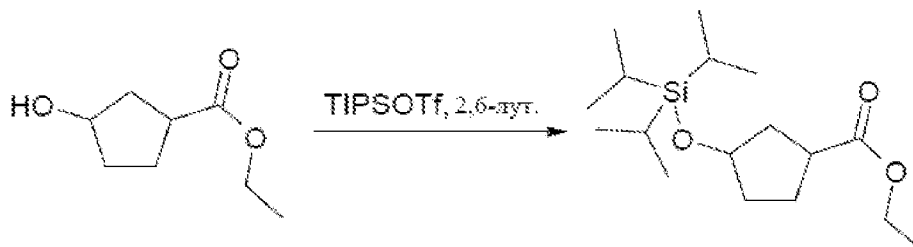
Елюований першим діастереоізомер. Сполука 100 ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,07 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,52-1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,18-2,39 (m, 2H), 2,68-2,80 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,73 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 5,11 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,83 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 622,2 [M+H], Tr = 2,48 хвил.

Елюований другим діастереоізомер. Сполука 101 ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,08 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,52-1,76 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,64 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 1H), 3,55-3,71 (m, 3H), 3,87 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H), 5,09 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,21 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,79 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 6,14 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 622,3 [M+H], Tr = 2,47 хвил.

ПРИКЛАДИ 102, 103, 104 та 105: Сполуки 102, 103, 104 та 105.

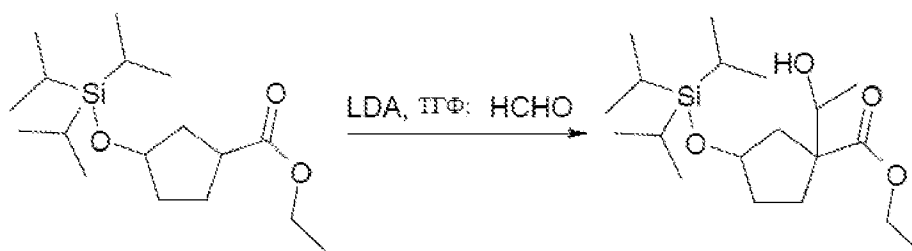


Сполука 102a. Етиловий ефір 3-триізопропілсиланілокси-циклопентанкарбонової кислоти



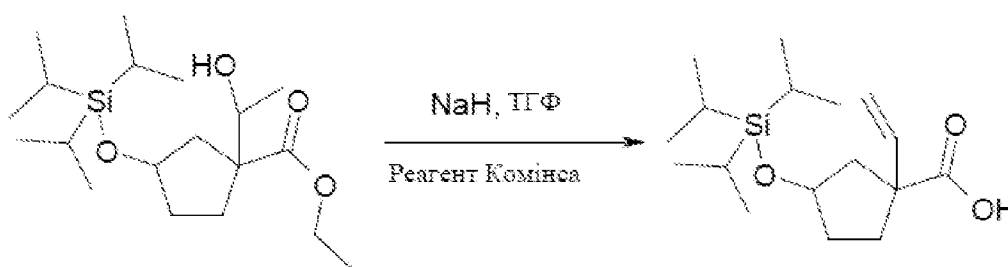
Розчин етилового ефіру 3-гідрокси-циклопентанкарбонової кислоти (отриманої як описано у міжнародній заявці РСТ 2008131946, 3,180 г, 20,1 ммоль) у дихлорметані (100 мл) обробляли послідовно 2,6-лутидином (4,7 мл, 40,2 ммоль) та триізопропілсилілтрифторметансульфонатом (8,1 мл, 30,15 ммоль). Після перемішування впродовж 3,5 год., реакцію зупиняли буфером з рН 4. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/діетиловий ефір від 1:0 до 9:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (6,15 г, 97%) у формі світло-жовтого масла, що являє собою суміш 3,5:1 діастереоізомерів. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,04-1,08 (m, 27H), 1,27 (t, J = 7,1 Гц, 4H), 1,70-2,00 (m, 5,2H), 2,04-2,21 (m, 2,6H), 2,66-2,79 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 0,3H), 4,14 (q, J = 7,1 Гц, 2,6H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 0,3H).

Сполука 102b. Етиловий ефір 1-(1-гідроксиетил)-3-триізопропілсиланілокси-циклопентанкарбонової кислоти



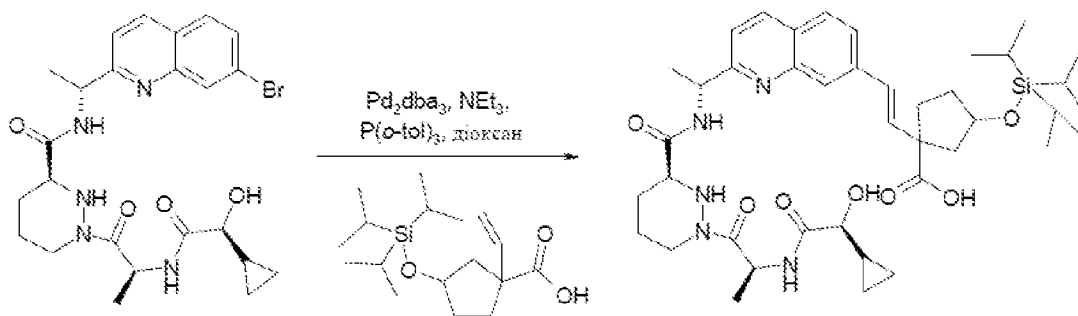
Охолоджений (-78°C) розчин N,N-діізопропіламіну (4,4 мл, 31,285 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (60 мл) обробляли н-бутиллітієм (2,5 М в гексанах, 11,7 мл, 29,329 ммоль). Після перемішування при -78°C впродовж 30 хвил., реакційну суміш обробляли розчином етилового ефіру 3-триізопропілсиланілокси-циклопентанкарбонової кислоти (6,15 г, 19,553 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20 мл). Після перемішування при -78°C впродовж 40 хвил., реакційну суміш обробляли чистим ацетальдегідом (3,3 мл, 58,659 ммоль). Видаляли охолоджуючу ванну та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 50 хвил., потім реакцію зупиняли при 0°C насиченим розчином хлориду амонію (100 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 х). Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (6,61 г, 94%) у формі світло-жовтого масла, що являє собою складну суміш діастереоізомерів.

Сполука 102с. 3-Триізопропілсиланілокси-1-вініл-циклопентанкарбонова кислота



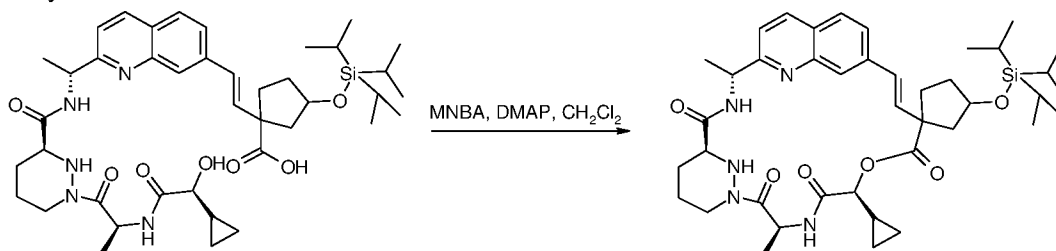
Охолоджену (-78°C) суспензію гідриду натрію (1,474 г, 36,868 ммоль, 60% суспензія у мінеральному маслі) у безводному тетрагідрофурані (60 мл) обробляли розчином 1-(1-гідроксиетил)-3-триізопропілсиланілоксициклопентанкарбонової кислоти етилового ефіру (6,61 г, 18,434 ммоль). Після перемішування при -78°C впродовж 10 хвил., реакційну суміш обробляли розчином N-(5-хлор-2-піридил)-біс(трифторметансульфоніміду) (13,2 г, 33,615 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20 мл). Видаляли охолоджуючу ванну та залишали реакційну суміш при кімнатній температурі перемішуватися впродовж 24 год. Додавали ще гідриду натрію (1,474 г, 36,868 ммоль, 60% суспензія у мінеральному маслі). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 5 год., додавали ще гідриду натрію (1,474 г, 36,868 ммоль, 60% суспензія у мінеральному маслі). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 17,5 год., реакцію гасили при 0°C насиченим розчином хлориду амонію (100 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 х). Водний шар підкисляли до pH 2 хлороводневою кислотою (2 М) та екстрагували дихлорметаном. Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100г з елюванням безперервним градієнтом ізогексани/етилацетат від 1:0 до 4:1, а потім хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 100 г з елюванням градієнтом ізогексани/діетиловий ефір від 1:0 до 4:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (876,9 мг, 15%) у формі світло-жовтого масла, що являє собою суміш 1:3 діастереоізомерів. РХМС (m/z) 311,2 [M-H], Tr = 4,05 хвил.

Сполука 102d. 1-((E)-2-[2-[(R)-1-[(S)-1-[(S)-2-[(S)-2-Циклопропіл-2-гідрокси-ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбініл]-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-3-триізопропілсиланілоксициклопентанкарбонова кислота



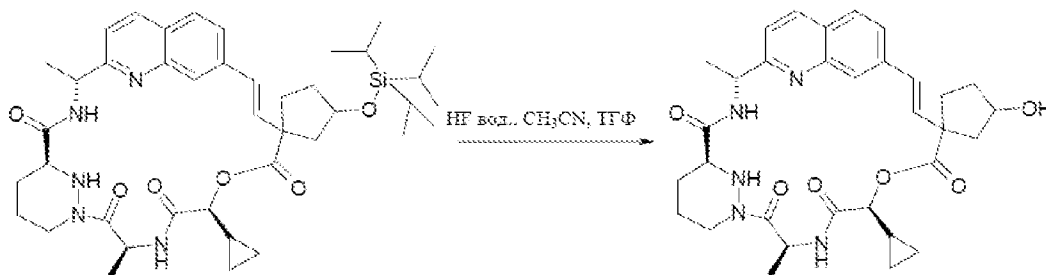
Кисень з розчину [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (S)-1-[(S)-2-((S)-2-циклопропіл-2-гідроксиацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (795,0 мг, 1,493 ммоль),
 3-триізопропілсиланілокси-1-вініл-циклопентанкарбонової кислоти (466,6 мг, 1,493 ммоль),
 три(о-толіл)фосфіну (91,0 мг, 0,299 ммоль) та триетиламіну (0,63 мл, 4,479 ммоль) у 1,4-діоксані
 (20 мл) витискували пропусканням через нього азоту впродовж 5 хвил. Потім реакційну суміш
 обробляли тріс(добензиліденацетон)дипаладієм (0) (136,7 мг, 0,149 ммоль). Після
 перемішування при 100 °С впродовж 40 хвил. реакційну суміш охолоджували до кімнатної
 температури та фільтрували через целіт. Тверду речовину промивали етилацетатом та
 видаляли леткі речовини під вакуумом з одержанням неочищеної зазначеної у заголовку
 сполуки (1,493 ммоль) у формі помаранчевої піни. РХМС (m/z) 764,4 [M-H], Tr = 3,53 хвил.

Сполука 102e.



Розчин неочищеної 1-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-циклопропіл-2-гідрокси-
 ацетиламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно)-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-3-
 триізопропілсиланілоксициклопентанкарбонової кислоти (1,493 ммоль) у сухому дихлорметані
 (20 мл) додавали за допомогою шприцевого насоса до розчину ангідриду 2-метил-6-
 нітробензойної кислоти (771,0 мг, 2,239 ммоль), 4-диметиламінопіридину (547,1 мг, 4,479
 ммоль) у сухому дихлорметані (500 мл), що містить молекулярні сита з розміром пор 4 Å,
 впродовж 4,5 год. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній
 температурі впродовж 2 год., потім фільтрували та частково видаляли леткі речовини під
 вакуумом. Органічні речовини промивали хлороводневою кислотою (0,5 М, 40 мл). Кислотний
 водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні речовини промивали насиченим
 розчином бікарбонату натрію. Основний водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані
 органічні речовини фільтрували на сепараторі фаз. Леткі речовини видаляли під вакуумом, а
 залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з
 елюванням безперервним градієнтом ізогексани/ацетон від 1:0 до 3:2, у результаті чого
 отримували зазначену у заголовку сполуку (459,6 мг, 41%) у формі білої твердої речовини, що
 являє собою складну суміш діастереоізомерів. РХМС (m/z) 746,5 [M+H], Tr = 4,35 хвил.

Сполуки 102, 103, 104 та 105.



Розчин сполуки 102е (459,6 мг, 0,616 ммоль) у ацетонітрилі/тетрагідрофурані (20 мл, 9:1) у 250 мл круглодонній тефлоновій колбі обробляли фтороводновою кислотою (48 мас% у воді, 1,3 мл, 30,8 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 17 год. фтороводневу кислоту додавали ще (48 мас% у воді, 1,3 мл, 30,8 ммоль) та після перемішування при кімнатній температурі впродовж 7 год. реакційну суміш повільно виливали у насичений розчин бікарбонату натрію (100 мл). Після закінчення барботування водний шар екстрагували дихлорметаном (2 х). Органічні речовини об'єднували, фільтрували через сепаратор фаз та видаляли леткі речовини під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням картриджа Isolute 50г з елюванням лінійним градієнтом ізогексани/ацетон від 1:0 до 2:3. Далі суміш очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ, використовуючи для елювання лінійним градієнтом води (модифікованої 0,1% трифтороцтовою кислотою)/ацетонітрилу (модифікованого 0,1% трифтороцтовою кислотою) від 9:1 до 3:2, збираючи фракції по 2 мл, у результаті отримували після випарювання чотирьох різних ізомерів у формі солей трифторацетату.

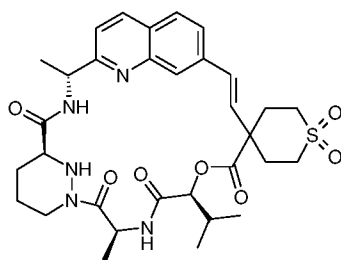
Сполука 102 (41,2 мг, 9,5%) у формі світло-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,46-0,56 (m, 1H), 0,58-0,72 (m, 3H), 1,23-1,36 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 7H), 1,69-1,85 (m, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,62-2,79 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,94 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,12 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,78-5,91 (m, 1H), 6,50 (app d, $J = 3,1$ Гц, 2H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 590,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 1,97 хвил.

Сполука 103 (31,2 мг, 7,2%) у формі світло-жовтої смоли. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,47-0,57 (m, 1H), 0,60-0,74 (m, 3H), 1,25-1,38 (m, 1H), 1,54-1,79 (m, 9H), 1,91-2,25 (m, 5H), 2,48-2,90 (m, 3H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 2H), 5,13 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,78-5,91 (m, 1H), 6,48, 6,55 (ABq, $J_{\text{AB}} = 16,3$ Гц, 2H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,83-7,96 (m, 2H), 8,43 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 590,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 1,88 хвил.

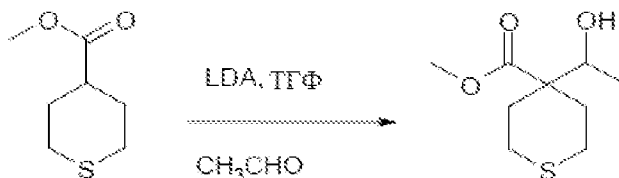
Сполука 104 (13,5 мг, 3,1%) у формі світло-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,44-0,57 (m, 1H), 0,61-0,71 (m, 3H), 1,28-1,40 (m, 1H), 1,54-1,81 (m, 9H), 1,91-2,13 (m, 4H), 2,17-2,29 (m, 1H), 2,43-2,59 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 5,78-5,91 (m, 1H), 6,47, 6,54 (ABq, $J_{\text{AB}} = 15,8$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,63-7,74 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,69-8,76 (m, 1H). РХМС (m/z) 590,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 1,93 хвил.

Сполука 105 (6,0 мг, 1,4%) у формі світло-жовтої смоли. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,45-0,55 (m, 1H), 0,59-0,72 (m, 3H), 1,27-1,44 (m, 1H), 1,54-1,84 (m, 9H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,01-2,27 (m, 4H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,62-2,81 (m, 2H), 3,57-3,66 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,96 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,11 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,78-5,90 (m, 1H), 6,39-6,62 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,80-7,92 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,66-8,74 (m, 1H). РХМС (m/z) 590,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 1,97 хвил.

ПРИКЛАД 106. Сполука 106.



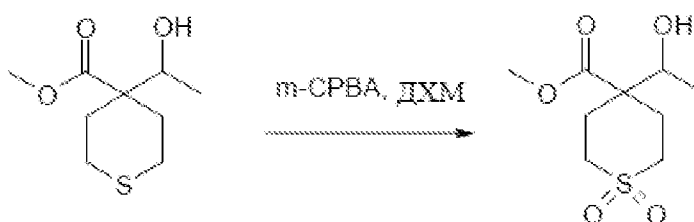
Сполука 106а. Метилловий ефір 4-(1-гідроксиетил)-тетрагідротіопіран-4-карбонової кислоти



Розчин N,N-діізопропіламіну (1,51 г, 2,1 мл, 15 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10 мл) перемішували при -78°C у атмосфері азоту. н-бутиллітій (6 мл, 15 ммоль, 2,5 М розчин у

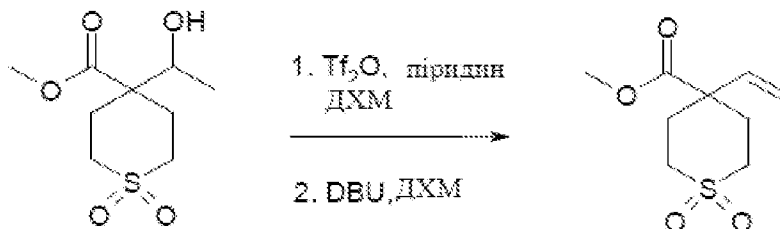
гексані) додавали по краплям та перемішували реакційну суміш при -78°C впродовж 30 хвил. Додавали розчин метилового ефіру тетрагідротіопіран-4-карбонової кислоти (1,60 г, 10 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл) та перемішували реакційну суміш при -78°C впродовж 20 хвил. Потім однією порцією додавали ацетальдегід (1,32 г, 1,7 мл, 30 ммоль). Видаляли охолоджуючу ванну та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та додавали льодяну хлороводневу кислоту (2 М) для підкислення реакційної суміші до рН 2. Додавали хлорид натрію до насичення водної фази та екстрагували суміш діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту пентан/діетиловий ефір з 3:1 до 1:3, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (1,77 г, 87%) у формі жовтого масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 0,96 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,46-1,73 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 2H), 2,43-2,57 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,85 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 227,1 [M+Na], Tr = 1,53 хвил.

Сполука 106b. Метилловий ефір 4-(1-гідроксиетил)-1,1-діоксогексагідротіопіран-4-карбонової кислоти



Розчин метилового ефіру 4-(1-гідроксиетил)-тетрагідротіопіран-4-карбонової кислоти (408 мг, 2 ммоль) у дихлорметані (10 мл) перемішували при 0°C . Додавали м-хлорпероксибензойну кислоту (70% чистоти, що містить 20% води та 10% м-хлорбензойної кислоти, 830 мг, 4,8 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 3 год. Додавали додаткову кількість м-хлорпероксибензойної кислоти (70% чистоти, яка містить 20% води та 10% м-хлорбензойної кислоти, 830 мг, 4,8 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 3 год. Додавали розчин тіосульфату натрію та насичений розчин гідрокарбонату натрію та екстрагували суміш дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та фільтрат випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат з 1:1 до 0:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (281 мг, 60%) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,99 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,90-2,30 (m, 4H), 2,92-3,11 (m, 4H), 3,64-3,71 (m, 4H), 5,12 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H). РХМС (m/z) 237,1 [M+H], Tr = 0,76 хвил.

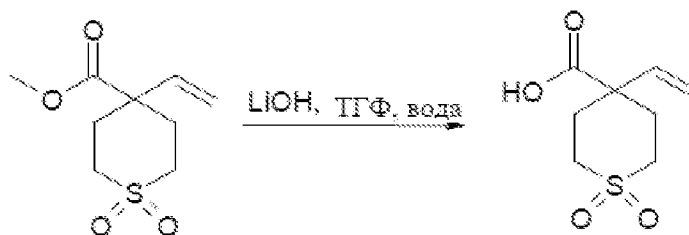
Сполука 106с. Метилловий ефір 1,1-діоксо-4-вініл-гексагідротіопіран-4-карбонової кислоти



Розчин метилового ефіру 4-(1-гідроксиетил)-1,1-діоксогексагідротіопіран-4-карбонової кислоти (281 мг, 1,2 ммоль) у дихлорметані (10 мл) перемішували при 0°C у атмосфері азоту. Додавали піридин (284 мг, 0,3 мл, 3,6 ммоль), а потім по краплям додавали ангідрид трифторметансульфонові кислоти (677 мг, 0,4 мл, 2,4 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 0°C впродовж 30 хвил. Додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію, органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином та фільтрували через гідрофобну фриту. Фільтрат випарювали до об'єму ~ 5 мл та цей розчин неочищеного метилового ефіру 1,1-діоксо-4-(1-трифторметансульфонілоксиетил)-гексагідротіопіран-4-карбонової кислоти (1,2

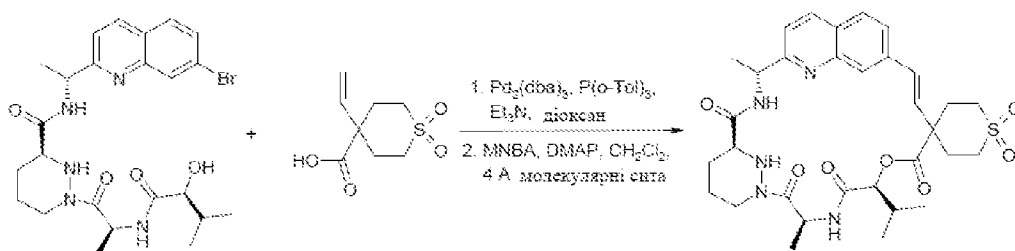
ммоль) відразу ж використовували на наступному етапі. РХМС (m/z) 368,9 [M+H], Tr = 2,27 хвил. Розчин неочищеного метилового ефіру 1,1-діоксо-4-(1-трифторметансульфонілоксиетил)-гексагідротіопіран-4-карбонової кислоти (1,2 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали 1,8-діазабіциклоундец-7-ен (0,6 мл, 3,6 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 45 хвил. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та підкисляли до pH 2 льодяною хлороводною кислотою (2 М). Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ізогексани/етилацетат з 4:1 до 1:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (182 мг, 70% після двох стадій) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,25-2,34 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 5,23 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,31 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5,82 (dd, J = 17,6, 10,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 219,1 [M+H], Tr = 1,33 хвил.

Сполука 106d. 1,1-Діоксо-4-вінілгексагідротіопіран-4-карбонова кислота



Розчин метилового ефіру 1,1-діоксо-4-вінілгексагідротіопіран-4-карбонової кислоти (174 мг, 0,8 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл) та метанол (0,5 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (134 мг, 3,2 ммоль) у воді (1 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та підкисляли до pH 2 хлороводною кислотою (2 М). Додавали хлорид натрію та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та фільтрат випарювали, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (163 мг, 100%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO) δ 2,03-2,12 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H), 2,96-3,13 (m, 4H), 5,23 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5,87 (dd, J = 17,6, 10,7 Гц, 1H), 12,9-13,1 (br s, 1H). РХМС (m/z) 227,1 [M+Na], Tr = 0,96 хвил.

Сполука 106.

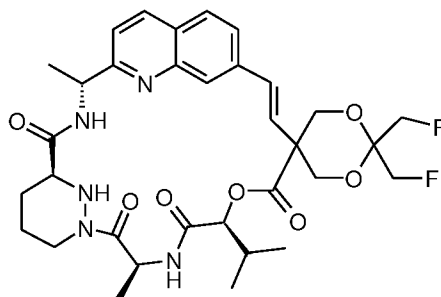


Перемішуваний розчин [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду 1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти (187 мг, 0,35 ммоль), 1,1-діоксо-4-вінілгексагідротіопіран-4-карбонової кислоти (79 мг, 0,38 ммоль), три(о-толіл)фосфіну (21 мг, 0,07 ммоль) та триетиламіну (106 мг, 0,15 мл, 1,05 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) дегазували азотом впродовж 15 хвил. Цей розчин нагрівали до 50 °C та додавали тріс(добензіліденацетон)дипаладій (0) (32 мг, 0,035 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували суміш через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат, у результаті чого отримували неочищену 4-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-((S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл)-аміно]-етил]-хінолін-7-іл}-вініл)-1,1-діоксогексагідротіопіран-4-карбонову кислоту (0,35 ммоль) у формі помаранчевого масла. РХМС (m/z) 658,2 [M+H], Tr = 1,57 хвил. Розчин ангідриду 2-метил-6-нітробензойної кислоти (241 мг, 0,7 ммоль) та 4-

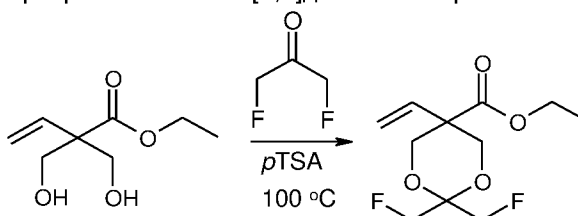
(диметиламіно)-піридину (170 мг, 1,4 ммоль) у дихлорметані (200 мл), що містить молекулярні сита з розміром пор 4 Å (200 мг), перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Розчин неочищеної 4-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоніл]-аміно)-етил]-хінолін-7-іл]-вініл)-1,1-

діоксогексагідротіопіран-4-карбонової кислоти (0,35 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали по краплям впродовж 4 год. та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 4 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та отриманий розчин випарювали до об'єму ~ 30 мл. Цей розчин промивали льодяним насиченим розчином хлориду амонію, льодяним насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали фільтрат. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи для елювання градієнт ізогексани/етилацетат/метанол з 1:1:0 до 0:1:0 до 0:9:1, а потім за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ, використовуючи для елювання градієнт ацетонітрилу (що містить 0,1% трифтороцтової кислоти)/води (яка містить 0,1% трифтороцтової кислоти) з 9:1 до 1:1. Фракції, які містять продукт, об'єднували та випарювали. Залишок розділяли між дихлорметаном та насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар відділяли та промивали сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та фільтрат випарювали, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (14 мг, 7% після двох стадій) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,05 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,62 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 1H), 2,17-3,25 (m, 11H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 5,09 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,33 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,85 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Гц, 1H). PXMC (m/z) 640,2 [M+H], T_r = 2,09 хвил.

ПРИКЛАД 107. Сполука 107.

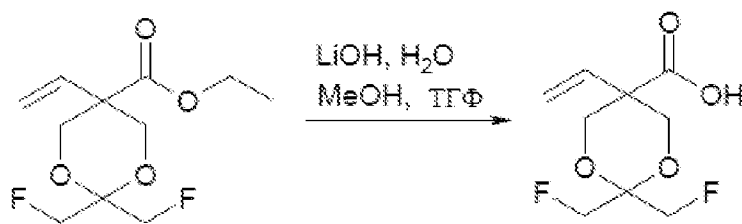


Сполука 107а. 2,2-біс-фторметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти етиловий ефір



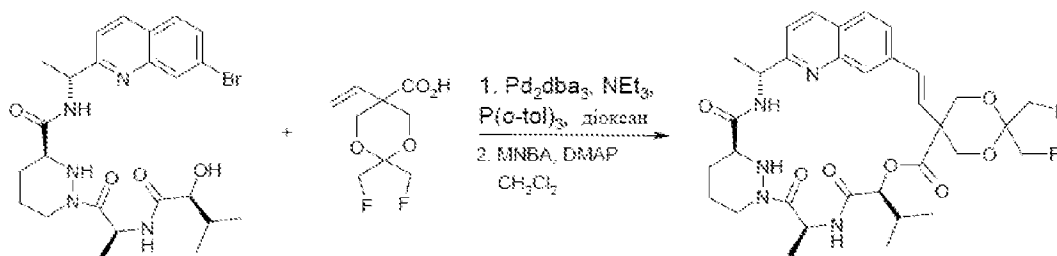
У посудину завантажували 2,2-біс-гідроксиметил-бут-3-енової кислоти етиловий ефір (0,88 г, 5,05 ммоль), 1,3-трифторацетон (0,95 г, 10,1 ммоль) та пара-толуол-4-сульфонової кислоти моногідрат (0,96 г, 5,05 ммоль). Сосуд герметизували та нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 100 °С впродовж 15 хвил. Отримане коричневе масло розділяли між дихлорметаном та водним розчином бікарбонату натрію. Фільтрували органічний шар через гідрофобну фриту та випарювали, у результаті чого отримували коричневе масло (0,98 г). Це масло очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші ізогексани/етилацетат 3:1, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (0,619 г, 74%) у формі безбарвного масла. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,31 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 3,96 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,34-4,69 (m, 6H), 5,22-5,35 (m, 2H), 5,67-5,79 (m, 1H).

Сполука 107b. 2,2-Біс-фторметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонова кислота



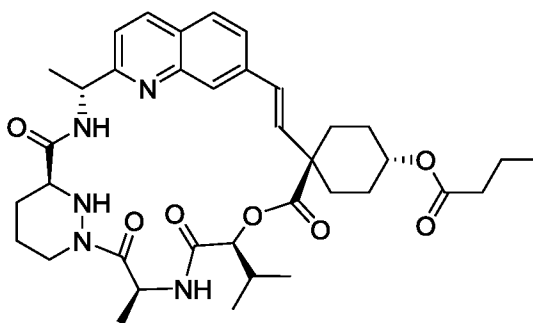
Розчин моногідрату гідроксиду літію (311 мг, 7,42 ммоль) у воді (8 мл) додавали до перемішаного розчину 2,2-біс-фторметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбоної кислоти етилового ефіру (619 мг, 2,47 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол (12 мл, 4:1). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год., а потім охолоджували до 0 °С, а потім підкисляли до pH 4 хлороводною кислотою (1 М). Суміш насичували хлоридом натрію, а потім екстрагували дихлорметаном (3 x 10 мл). Екстракт фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали, у результаті чого отримували зазначений у назві продукт (390 мг, 71%) у формі безбарвної смоли. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,00 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,35 - 4,73 (m, 6H), 5,30-5,43 (m, 2H), 5,68-5,81 (m, 1H).

ПРИКЛАД 107. Сполука 107.

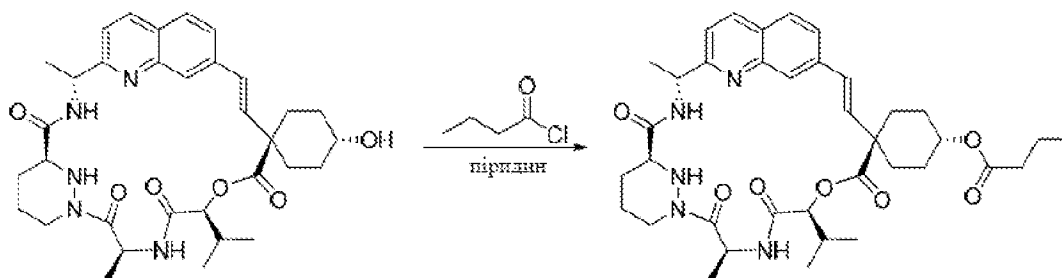


Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбоної кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (300 мг, 0,56 ммоль), 2,2-біс-фторметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбоної кислоти (125 мг, 0,56 ммоль), триетиламіну (234 мкл, 1,68 ммоль) та три(о-толіл)фосфіну (34 мг, 0,112 ммоль) у 1,4-діоксані (12 мл) продували азотом впродовж 10 хвил., після чого додавали тріс(дибензиліденацетон) дипаладій (0) (51 мг, 0,056 ммоль). Перемішувану реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт, потім випарювали, у результаті чого отримували помаранчеву піну. Цю піну розчиняли у дихлорметані (10 мл) та отриманий розчин додавали впродовж 5 год. за допомогою шприцевого насоса до розчину 2-метил-6-нітробензойного ангідриду (482 мг, 1,4 ммоль) та 4-(диметиламіно)піридину (350 мг, 2,8 ммоль) у дихлорметані (205 мл), що містить порошку 3 Å сит. Після закінчення додавання розчин перемішували впродовж 20 хвил., фільтрували, промивали водним розчином бікарбонату натрію (150 мл), потім фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали, у результаті чого отримували коричневу смолу, яку очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням градієнту вода/ацетонітрил від 4:1 до 0:1, а потім обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з використанням суміші вода (з 0,1% форміату амонію як модифікатору)/ацетонітрил 3:2, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (39 мг, 10%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,49-1,78 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,13-2,30 (m, 2H), 2,64-2,78 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,12-4,25 (m, 3H), 4,35-4,92 (m, 6H), 5,07 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,82 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 658,2 [M+H], Тг = 2,46 хвил.

ПРИКЛАД 108. Сполука 108.



Сполука 108

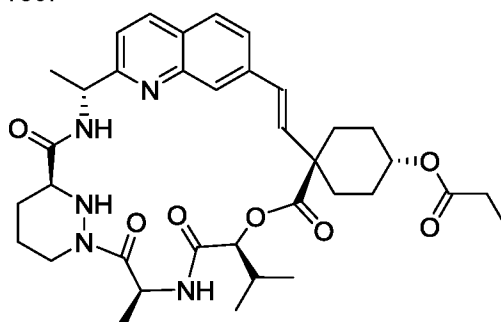


5

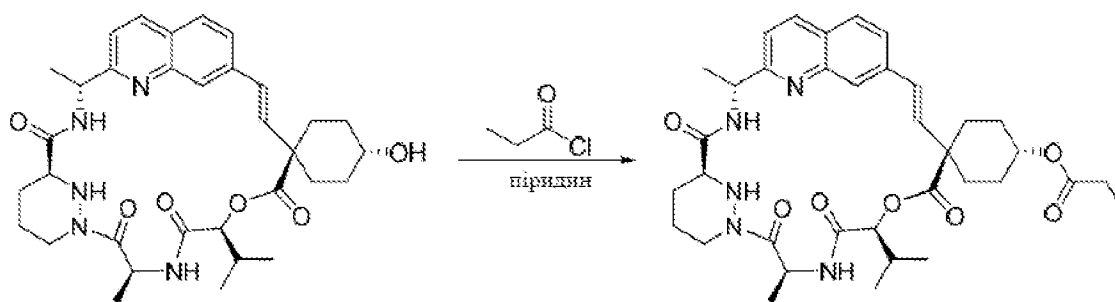
До розчину використовуваної у реакції сполуки 74 (7,5 мг, 0,012 ммоль) у піридині (3 краплі) додавали н-бутирилхлорид (1 крапля) при КТ. Через 1 год. при КТ суміш розводили етилацетатом, промивали 10% розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO₃ (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄, та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 4,6 мг (55%) Продукту - Сполуки 108. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,07 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,41 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,34 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,31 – 2,06 (m, 3H), 2,05 – 1,75 (m, 6H), 1,75 – 1,62 (m, 3H), 1,60 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,98 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

РХМС (m/z) 676,4 [M + H], Tr 1,77 хвил. (3 хвил. цикл).

ПРИКЛАД 109. Сполука 109.



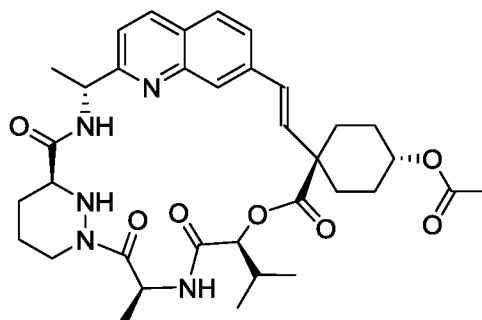
Сполука 109



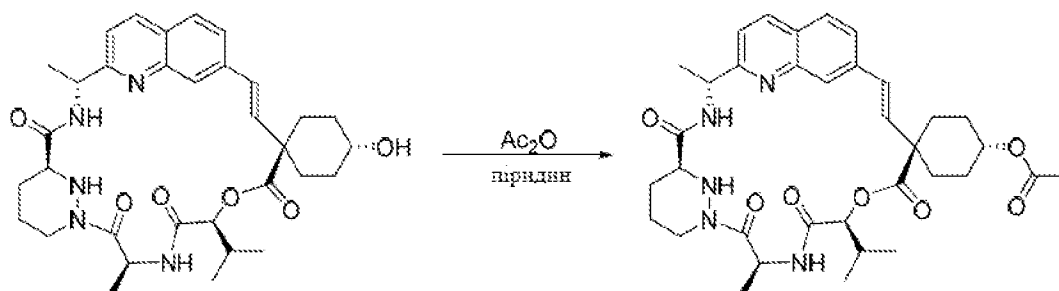
До розчину сполуки 74 (7,3 мг, 0,012 ммоль) у піридині (3 краплі) додавали пропіонілхлорид (2 краплі) при КТ. Через 5 хвил. додавали етилацетат (~1 мл) та обробляли ультразвуком для одержання суспензії. Через 20 хвил. суміш розводили етилацетатом, промивали 10% розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO_3 (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 6,0 мг (75%) Продукту - Сполуки 109. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,46 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,07 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 11,8, 3,0 Гц, 1H), 2,68 (td, J = 13,0, 3,1 Гц, 1H), 2,38 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,28 (dd, J = 24,6, 13,3 Гц, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 2,05 – 1,74 (m, 5H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,37 – 1,19 (m, 3H), 1,15 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,94 – 0,67 (m, 2H).

РХМС (m/z) 662,4 [M + H], Tr 1,65 хвил. (3 хвил. цикл).

ПРИКЛАД 110. Сполука 110.



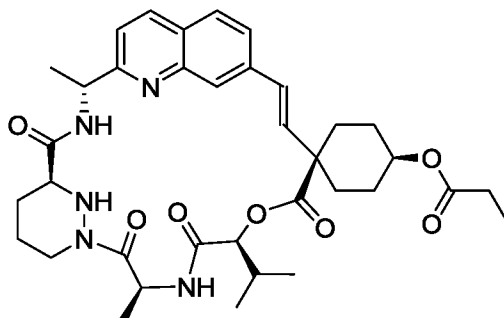
Сполука 110



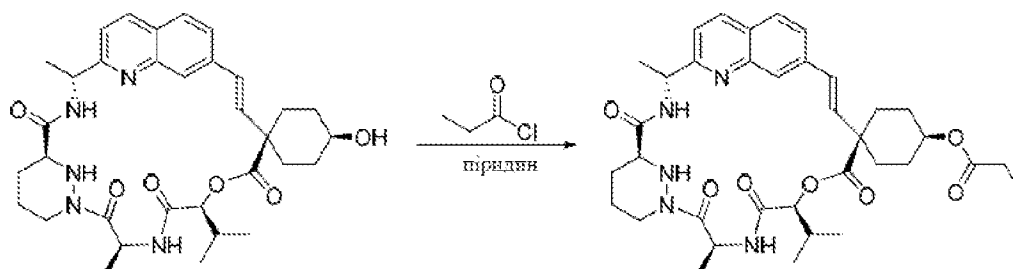
До розчину сполуки 74 (7,1 мг, 0,012 ммоль), що приймає участь у реакції, у піридині (3 краплі) додавали ангідрид оцтової кислоти (2 краплі) при КТ. Через 21 год. суміш розводили етилацетатом, промивали 10% розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO_3 (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 6,6 мг (87%) Продукту - Сполуки 110. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 8,5 Гц,

1H), 5,07 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 13,5, 4,3 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,68 (td, J = 13,0, 3,2 Гц, 1H), 2,39 – 2,20 (m, 2H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05 – 1,75 (m, 6H), 1,75 – 1,62 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,98 – 0,69 (m, 2H).

- 5 РХМС (m/z) 648,5 [M + H], Tr 1,54 хвил. (3 хвил. цикл).
ПРИКЛАД 111. Сполука 111.



Сполука 111



10

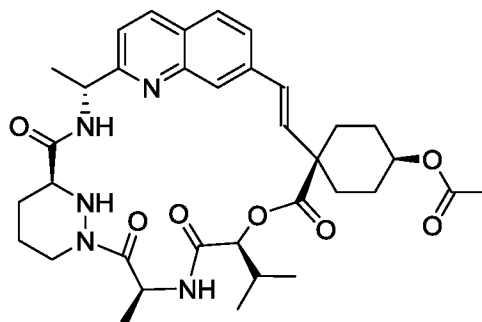
До розчину сполуки 75 (7,1 мг, 0,012 ммоль), що приймає участь у реакції, у піридині (3 краплі) додавали пропіонілхлорид (2 краплі) при КТ. Через 5 хвил. додавали етилацетат (~1 мл) та обробляли ультразвуком для одержання суспензії. Через 20 хвил. суміш розводили етилацетатом, промивали 10% розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO₃ (x 1). Після екстрагування водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 7,3 мг (94%) продукту Сполуки 111. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 4,78 (dt, J = 10,8, 6,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 11,7, 3,1 Гц, 1H), 2,68 (td, J = 12,9, 3,2 Гц, 1H), 2,58 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 2,42 – 2,11 (m, 4H), 2,10 – 1,87 (m, 3H), 1,80 – 1,63 (m, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,53 – 1,37 (m, 2H), 1,17 – 1,06 (m, 6H), 1,03 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,96 – 0,69 (m, 2H).

15

20

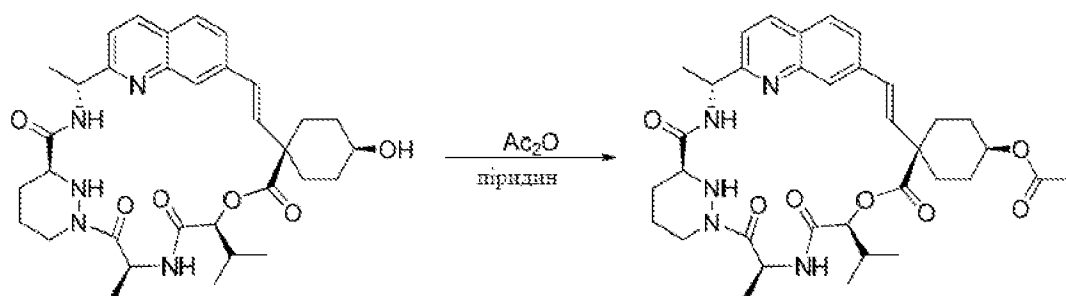
25

РХМС (m/z) 662,5 [M + H], Tr 1,66 хвил. (3 хвил. цикл).
ПРИКЛАД 112. Сполука 112.



Сполука 112

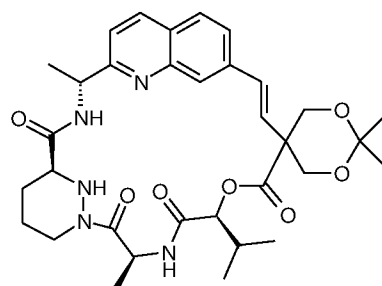
30



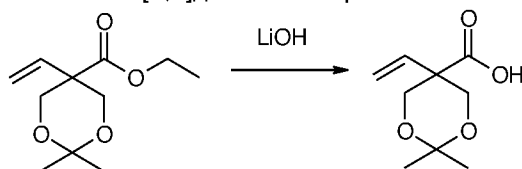
До розчину сполуки 75 (7,3 мг, 0,012 ммоль) у піридині (3 краплі) додавали ангідрид оцтової
кислоти (2 краплі) при КТ. Через 18 год. суміш розводили етилацетатом, промивали 10%
розчином лимонної кислоти (x 1) та насиченим розчином NaHCO_3 (x 1). Після екстрагування
водних фракцій етилацетатом (x 1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (MgSO_4) та
концентрували. Залишок очищали за допомогою системи CombiFlash з використанням як
елюенти суміші гексани-етилацетат, у результаті чого отримували 5,76 мг (73%) Продукту
Сполука 112. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,23 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Гц, 1H),
7,76 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 6,26 (d,
 J = 16,3 Гц, 1H), 5,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,77 (dt, J = 10,6, 6,1
Гц, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 3,64 – 3,51 (m, 1H), 2,68 (td, J = 13,0, 3,3 Гц, 1H), 2,58 (d, J = 14,6 Гц,
1H), 2,35 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,0, 7,9, 6,4 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H),
2,10 – 1,90 (m, 2H), 1,80 – 1,63 (m, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,54 – 1,39
(m, 2H), 1,07 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,03 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,89 (m, 2H).

РХМС (m/z) 648,4 [$M + H$], Tr 1,53 хвил. (3 хвил. цикл).

ПРИКЛАД 113. Сполука 113.

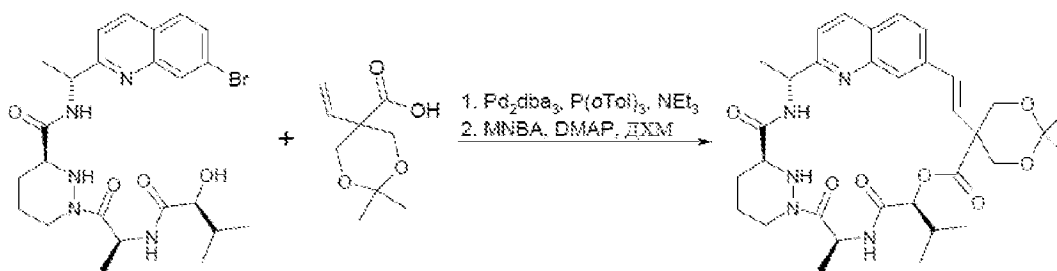


Сполука 113а. 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонова кислота



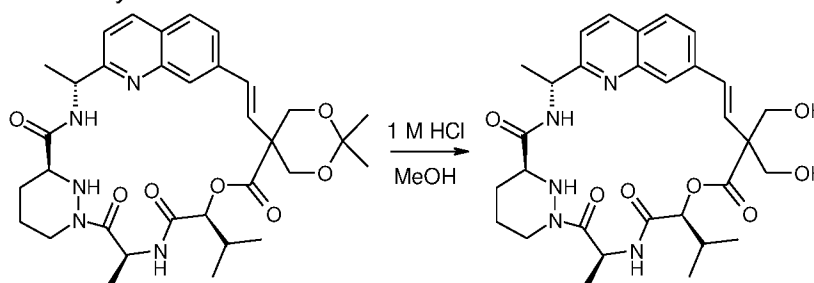
Розчин 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти етилового ефіру (150 мг, 0,7
ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) перемішували при 5 °С у атмосфері азоту. додавали розчин
моногідрату гідроксиду літію (59 мг, 1,4 ммоль) у воді (1 мл) та перемішували реакційну суміш
при 5 °С впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Додавали
метанол (0,5 мл) у результаті чого отримували прозорий розчин та перемішували реакційну
суміш при кімнатній температурі впродовж 22 годин. Розчинник випарювали. До залишку
додавали воду (2 мл) додавали та підкисляли розчин до рН 2 2М хлороводневою кислотою.
Додавали сольовий розчин та екстрагували суміш етилацетатом. Органічні екстракти
об'єднували, промивали сольовим розчином. Органічний екстракт відділяли, промивали водою
(x 5) та сольовим розчином. Органічний розчин фільтрували через гідрофобну фриту та
випарювали фільтрат, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку (117 мг,
90%) у формі безбарвного масла. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,44 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,91 (d, J
= 12,0 Гц, 2H), 4,32 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 5,30 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5,76 (dd,
 J = 17,8, 10,7 Гц, 1H). РХМС (m/z) 185,1 [$M - H$], Tr = 1,26 хвил.

Сполука 113.



Розчин (S)-1-[(S)-2-((S)-2-гідрокси-3-метилбутириламіно)-пропіоніл]-гексагідропіразин-3-карбонової кислоти [(R)-1-(7-бром-хінолін-2-іл)-етил]-аміду (228 мг, 0,426 ммоль), 2,2-диметил-5-вініл-[1,3]діоксан-5-карбонової кислоти (79 мг, 0,426 ммоль), триетиламіну (178 мкл, 1,28 ммоль) та три(о-толіл)фосфіну (26 мг, 0,085 ммоль) у 1,4-діоксані (9 мл) продували азотом впродовж 10 хвилин, після чого додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (39 мг, 0,042 ммоль). Перемішувану реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж 1 год. Суміш фільтрували та випарювали, у результаті чого отримували помаранчеву тверду речовину. Тверду речовину розчиняли у дихлорметані (8 мл) та отриманий розчин додавали впродовж 4,25 год. за допомогою шприцевого насоса до розчину ангідриду 2-метил-6-нітро-бензойної кислоти (366 мг, 1,07 ммоль) та 4-(диметиламіно)піридину (266 мг, 2,13 ммоль) у дихлорметані (156 мл), що містить порошок 4 Å сит. Після закінчення додавання суміші перемішували впродовж 30 хвилин, фільтрували, потім промивали водним розчином бікарбонату натрію (75 мл), фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали з одержанням жовтої смоли. Смоли очищали обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи для елюювання суміш вода/ацетонітрил 3:2, у результаті чого отримували 113 (53 мг, 20%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,11 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,58-1,77 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,64 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,14-2,29 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 4,03-4,16 (m, 2H), 4,29-4,37 (m, 1H), 4,39-4,51 (m, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 5,38 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,75-5,87 (m, 1H), 6,17 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 622,3 [M+H], Tr = 2,38 хвил.

ПРИКЛАД 114. Сполука 114.



Готували розчин Сполуки 113 (20 мг, 0,032 ммоль) у метанолі (1 мл) та додавали хлороводневу кислоту (1 М, 3 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, а потім нейтралізували шляхом додавання насиченого розчину бікарбонату натрію. Додавали хлорид натрію до насичення розчину. Водний шар екстрагували дихлорметаном, фільтрували через гідрофобну фриту та випарювали, у результаті чого отримували сполуку 114 (14 мг, 75%) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,04 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,49-1,77 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,65 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,08-2,28 (m, 2H), 2,64-2,77 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,93-4,16 (m, 4H), 4,37-4,46 (m, 1H), 5,06 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 5,32 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,81 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65-7,74 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H). РХМС (m/z) 582,5 [M+H], Tr = 1,60 хвил.

Біологічні приклади:

Інгібування активності пептидилпролізізомерази (ППІ-ази)

Аналіз ППІ-ази був оснований на процедурі, описаній у Janowski et al. (Anal. Biochem. 1997, 252, 299). Аналітичний буфер (1980 л розчину, що містить 35 мМ ГЕПЕС, pH 7,8, 50М ДТТ та 0,01% NP40) попередньо урівноважували до 10°C у кварцовій кюветі, оснащений верхньоприводною мішалкою. До зазначеного розчину додавали 10 л Сполуки у ДМСО (кінцева

концентрація: 0,5% ДМСО), а потім 5 л 2М базовий розчину циклофіліну А (кінцева концентрація: 5 нМ). Реакцію ініціювали додаванням 5 л 40 мМ тетрапептиду Succ-AAPF-pNA (кінцева концентрація 100М), розчиненого у розчині 0,5М LiCl у трифторетанолі. Після ініціювання реакції відслідковували поглинальну здатність пептидного субстрату при 330 нм протягом 5 хвилин за допомогою спектрофотометру Beckman Coulter DU800. Криві процесу апроксимували простою спадною експоненціальною функцією для розрахунку швидкостей. Значення IC₅₀ вираховували за допомогою апроксимації 4-параметричною логістичною функцією із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism.

Аналіз методом TR-FRET конкурентного зв'язування з циклофіліном А

Ефективність інгібітору вимірювали у аналізі конкурентного зв'язування з реєстрацією резонансного переносу енергії флюоресценції з часовим розділенням (TR-FRET). До реакційного буферу, що складається з 35 мМ ГЕПЕС рН 7,8, 100 мМ NaCl, 0,01% NP-40 (Pierce), 1 мМ ДТТ та 1% ДМСО, додавали наступне: 5 нМ циклофілін А, модифікований по N-кінцю 8-гістидиновою афінною міткою (СурА); 150 нМ циклоспорин А, модифікований лінкером, приєднаним до флуорофору Cy5 (CsA-Cy5); 1 нМ Eu-мічене антитіло до (6×His) (Perkin-Elmer); та тестуєму Сполуку у одній з декількох концентрацій. Загальний об'єм аналітичного розчину становив 100 л. Після інкубування впродовж 2 годин вимірювали TR-FRET із застосуванням планшет-рідери Perkin Elmer Envision (збудження при 340 нм, емісію вимірювали при 590 нм та 665 нм). Сигнал розраховували як відношення емісії при 665 нм до емісії при 590 нм. Значення IC₅₀ розраховували із застосуванням апроксимації 4-параметричною логістичною функцією.

У цьому аналізі було виявлено, що певні сполуки відповідно до даного винаходу, перераховані у таблиці 1, інгібують зв'язування циклофіліну. Значення IC₅₀ (TR-FRET) представлені у вигляді діапазонів, де А складає ≤ 100 нМ, В складає від 101 до 1000 нМ та С складає від 1001 до 10 000 нМ.

Противірусна активність

Противірусна активність сполуки може бути виміряна із застосуванням стандартних протоколів скринінгу: наприклад, клітинного імунологічного аналізу флавівірусів та клітинного аналізу цитопатичного ефекту флавівірусів, як описано у патентній публікації США № US 20130022573, повністю включений у даний документ шляхом посилання.

Один аспект даного винаходу відноситься до способів пригнічення вірусних інфекцій, що включають етап обробки/лікування зразку або суб'єкта, що можливо потребує такого пригнічення, композицією відповідно до даного винаходу. Противірусна активність сполуки відповідно до даного винаходу може бути виміряна із застосуванням відомих стандартних протоколів скринінгу.

Активність сполук відповідно до даного винаходу проти вірусу гепатиту С (ВГС) тестували на клітинах гепатомі людини лінії Huh-7, що несуть реплікон ВГС. Аналіз включав наступні етапи:

Етап 1 (одержання Сполуки та серійні розведення): Серійні розведення отримували у 100% ДМСО у 384-лунковому планшеті. Розчин, що містить Сполуку у 225-разовій концентрації відносно першої кінцевої концентрації серійних розведень готували у 100% ДМСО, та додавали по 15 мкл у раніше задані лунки у ряд 3 або 13 поліпропіленового 384-лункового планшета. Решту лунок 384-лункового планшета заповнювали 10 мкл 100% ДМСО, виключаючи ряди 23 та 24, куди додавали 10 мкл 500 мкМ інгібітору протеази ВГС (ITMN-191) у 100% ДМСО. Інгібітор протеази HCV використовували для контрольного 100% інгібування реплікації HCV. Потім планшет поміщали у пристрій Biomek FX Workstation для здійснення серійних розведень. Серійні розведення отримували впродовж 10 циклів 3-разового розведення, з 3 ряду по 12 ряд, або з 13 ряду по 22 ряд.

Етап 2 (підготовка планшета для клітинних культур та додавання Сполуки): У кожну лунку чорного поліпропіленового 384-лункового планшета на станції Biotek uFlow Workstation додавали по 90 мкл середовища для клітин, яке містить 1600 суспендованих клітин Huh-7 з репліконами ВГС розчин Сполуки у об'ємі 0,4 мкл переносили з планшета з серійними розведеннями у планшет для клітинних культур на станції Biomek FX Workstation. Концентрація ДМСО при кінцевих умовах аналізу становила 0,44%. Планшети інкубували впродовж 3 днів при 37°C, 5% CO₂ та 85% вологості.

Етап 3 (детекція цитотоксичності та інгібування вірусної реплікації): а) Оцінка цитотоксичності: середовище у 384-лунковому планшеті для клітинних культур аспірували за допомогою пристрою для відмивання планшетів Biotek EL405. Об'єм 50 мкл розчину, що містить 400 нМ кальцеїн АМ у 100% ФСБ, додавали у кожну лунку планшета за допомогою станції Biotek uFlow Workstation. Планшет інкубували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі до вимірювання люмінесцентного сигналу (емісія: 490 нм, збудження: 520 нм) планшет-рідером Perkin Elmer Envision.

б) Оцінка інгібування вірусної реплікації: розчин кальцеїну у ФСБ у 384-лунковому планшеті для клітинних культур аспірували за допомогою пристрою для відмивання планшетів Biotek EL405. Об'єм 20 мкл буферу для аналізу люциферази Dual-Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, кат. №E298B) додавали у кожну лунку планшета за допомогою станції Biotek uFlow Workstation. Планшет інкубували впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім у кожну лунку планшета додавали об'єм 20 мкл розчину, що містить суміш 1:100 субстрату Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, кат. №E313B) та буферу Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, кат. №E314B) за допомогою станції Biotek uFlow Workstation. Планшет інкубували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин до вимірювання люмінесцентного сигналу планшет-рідером Perkin Elmer Envision.

Етап 4 (обчислення): Відсоток цитотоксичності визначали за конверсією кальцеїну АМ у флуоресцентний продукт. Середній сигнал флуоресценції від контрольних лунок з ДМСО визначали як 100% нетоксичність. Індивідуальний сигнал флуоресценції від лунки, обробленої тестуємою Сполукою, ділили на середній сигнал від контрольних лунок з ДМСО, а потім множили на 100% для одержання відсотку життєздатності. Відсоток активності проти реплікації ВГС визначали за сигналом люмінесценції від експериментальної лунки, порівнянням з контрольними лунками з ДМСО. Фоновий сигнал визначали за середнім значенням сигналу люмінесценції від оброблених інгібітором протеази ВГС лунок, та отримане значення віднімали від сигналу від експериментальних лунок, а також контрольних лунок з ДМСО. Після 3-разових серійних розведень вираховували значення EC₅₀ та CC₅₀ підбором % інгібування при кожній концентрації за наступним рівнянням:

$$\% \text{ інгібування} = 100\% / [(EC_{50}/[I])^b + 1]$$

де b являє собою коефіцієнт Хіла. Див., для довідкової інформації, Hill, A. V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Hæmoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910). Відсоткові значення інгібування при конкретній концентрації, наприклад, 2 мкМ, також можуть бути виведені по формулі, приведеній вище.

При тестуванні було виявлено, що певні сполуки відповідно до даного винаходу пригнічують вірусну реплікацію відповідно до переліку у таблиці 1. А складає ≤ 1 мкМ, В складає від 1,1 до 10 мкМ та С складає від 10,1 до 100 мкМ.

При тестуванні було виявлено, що певні сполуки відповідно до даного винаходу пригнічують вірусну реплікацію відповідно до переліку у таблиці 1. Значення EC₅₀ представлені у вигляді % пригнічення реплікону підтипу 1b.

Таблиця 1

ПРИКЛАД	IC ₅₀ , визначена у аналізі TR-FRET	EC ₅₀	% інгібування реплікону 1b 1 мкМ
1	A	A	97
2	A	A	98
3	A	A	89
4	A	A	100
5	A	A	93
6	A	A	94
7	A	A	94
8	A	A	95
9	A	A	100
10	A	A	92
11	A	A	96
12	A	A	100
13	A	A	100
14	A	A	100
15	A	A	98
16	A	B	20
17	B	B	39

ПРИКЛАД	IC ₅₀ , визначена у аналізі TR-FRET	EC ₅₀	% інгібування реплікону 1b 1 мкМ
18	A	A	100
19	A	A	100
20	B	A	88
21	B	A	71
22	A	A	91
23	A	A	97
24	A	A	83
25	A	A	98
26	B	A	68
27	A	A	92
28	A	A	99
29	A	A	99
30	A	A	84
31	A	A	88
32	B	B	56
33	A	A	97
34	A	A	91
35	A	A	88
36	A	A	99
37	A	A	98
38	A	A	99
39	B	B	16
40	A	A	99
41	A	A	98
42	A	A	96
43	A	A	99
44	B	A	86
45	A	-	-
46	-	-	-
47	A	A	100
48	A	A	100
49	A	A	100
50	A	A	100
51	A	A	100
52	A	A	100
53	A	A	99
54	B	A	77
55	A	A	100
56	A	A	99
57	A	A	100
58	A	-	-
59	A	A	99
60	A	A	96
61	B	B	46
62	A	A	84

ПРИКЛАД	IC ₅₀ , визначена у аналізі TR-FRET	EC ₅₀	% інгібування реплікону 1b 1 мкМ
63	A	A	100
64	A	A	100
65	A	A	99
66	A	A	97
67	B	A	67
68	A	A	93
69	A	A	100
70	C	A	57
71	A	A	96
72	C	B	-6
73	A	A	97
74	A	A	100
75	A	A	100
76	A	A	69
77	B	A	56
78	A	A	99
79	C	B	3
80	A	A	99
81	A	A	100
82	A	A	99
83	A	A	100
84	C	B	10
85	A	A	98
86	B	A	93
87	A	A	61
88	A	A	100
89	A	A	82
90	A	A	99
91	A	A	100
92	A	A	100
93	A	A	98
94	A	A	94
95	A	A	88
96	A	A	91
97	A	A	96
98	A	A	90
99	A	A	100
100	A	A	100
101	A	A	98
102	A	B	13
103	A	A	90
104	A	A	56
105	B	B	2
106	A	A	95
107	A	A	100

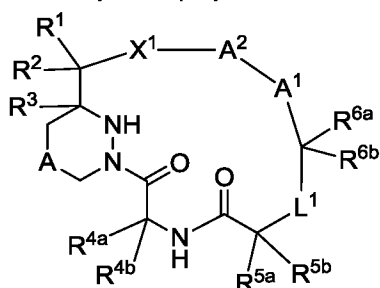
ПРИКЛАД	IC ₅₀ , визначена у аналізі TR-FRET	EC ₅₀	% інгібування реплікону 1b 1 мкМ
108	A	A	99
109	A	A	99
110	A	A	100
111	A	A	99
112	A	A	100

Конкретні спостережувані фармакологічні та біохімічні відповіді можуть варіюватися у відповідності з та в залежності від конкретної вибраної сполуки або від того, чи присутні фармацевтичні носії, а також від застосовуваних типів складу та способу введення, та такі очікувані варіації або відмінності у результатах передбачені при здійсненні даного винаходу.

Хоча у даному тексті показані та детально описані конкретні варіанти реалізації даного винаходу, винахід не обмежується ними. Представлені вище детальні описи приведені як приклади даного винаходу та їх не слід розглядати як яке-небудь обмеження винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули I

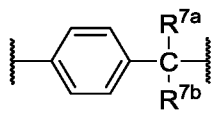


Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів,

де:

A являє собою CH₂;



A¹ являє собою (C₁-C₅)алкілен, (C₂-C₅)алкенілен або

де

(C₁-C₅)алкілен або (C₂-C₅)алкенілен необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з метилу, метокси та гідроксильної групи;

A² являє собою -CH(R⁸)-хінолілен, -CH(R⁸)-ізохінолілен або -CH(R⁸)-фенілен;

L¹ являє собою -O-C(O)-;

X¹ являє собою зв'язок, -O-, -NH- або -N(CH₃)-;

R¹ та R², взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють -C(=O)-;

R³ являє собою H або CH₃;

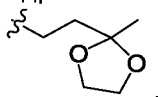
R^{4b} являє собою H та R^{4a} являє собою CH₃, CH₂OCH₃ або CH₂OH;

R^{5b} являє собою H або D та R^{5a} являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₅)циклоалкіл, оксетаніл або тетрагідропіраніл,

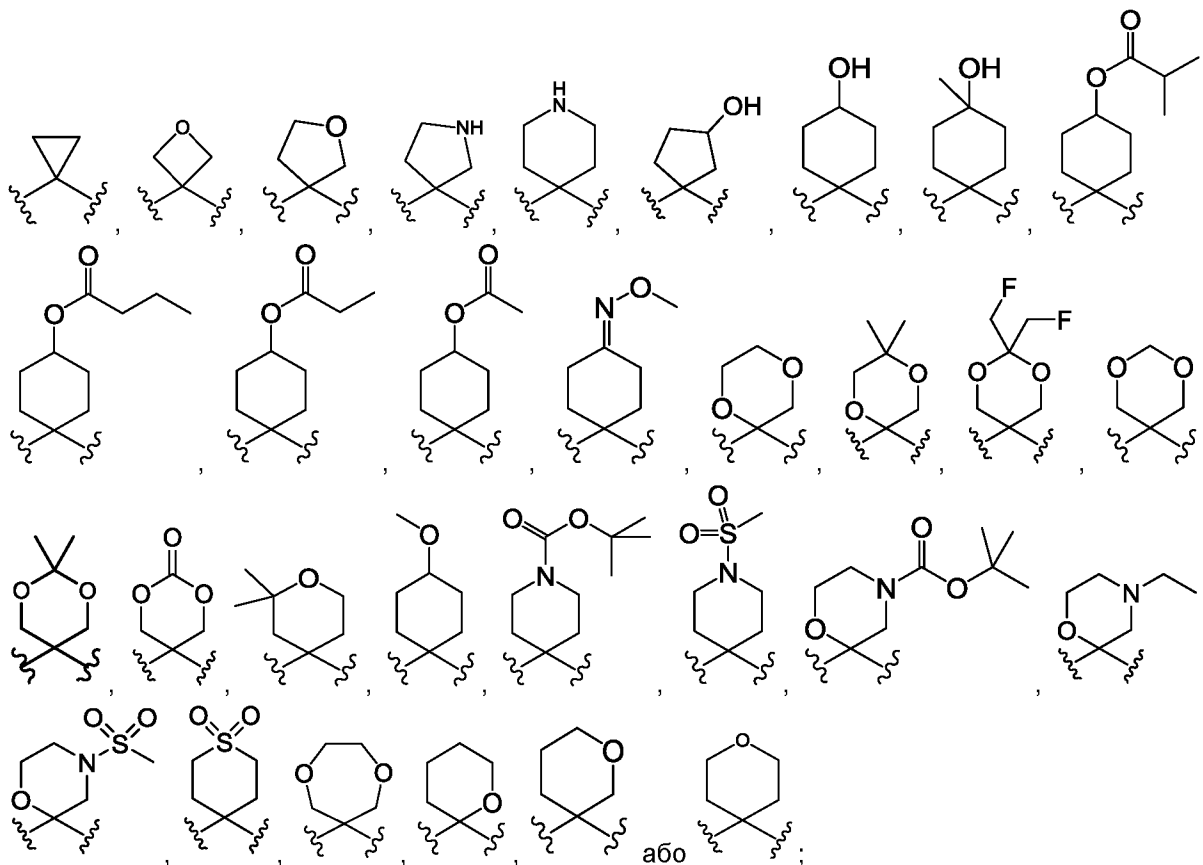
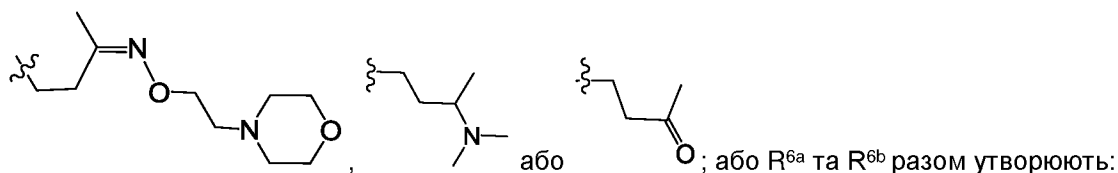
де

(C₁-C₈)алкіл або (C₃-C₅)циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, гідроксильної групи та (C₁-C₈)алкокси;

R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, гідроксил або (C₁-C₈)алкіл, де (C₁-C₈)алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, (C₁-C₄)алкоксигрупи, гідроксиметилу, метоксиметилу, дифторметоксиметилу,



трифторметоксиметилу,



кожен з R^{7a} та R^{7b} являє собою H; та

кожен R⁸ незалежно являє собою H або CH₃.

2. Сполука за п. 1, де A¹ являє собою етенілен, пропенілен, бутенілен, етилен, пропілен або

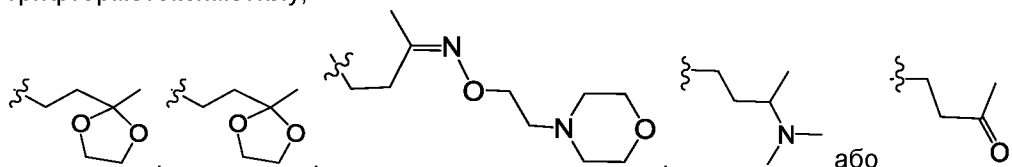
3. Сполука за п. 1, де R⁸ являє собою метил.

4. Сполука за п. 1, де R³ являє собою H.

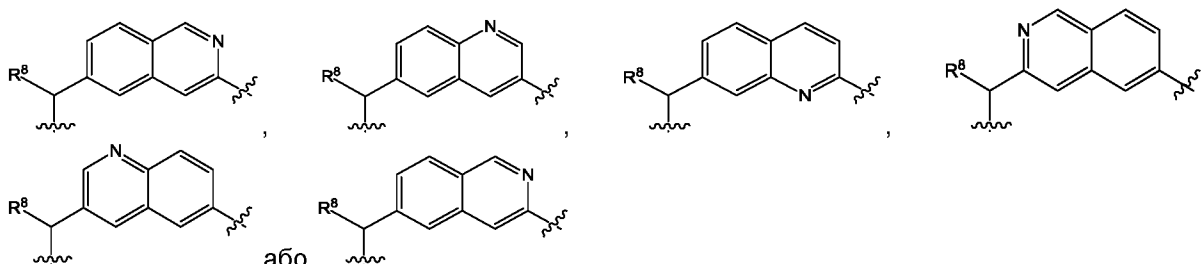
5. Сполука за п. 1, де R³ являє собою H, R^{4a} являє собою метил та R^{5a} являє собою ізопропіл.

6. Сполука за п. 1, де R³ являє собою H, R^{4a} являє собою метил, R^{5b} являє собою H та R^{5a} являє собою ізопропіл, A² являє собою CH(R⁸)-хінолілен, -CH(R⁸)-ізохінолілен та R⁸ являє собою метил.

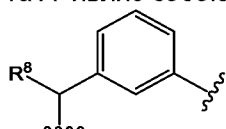
7. Сполука за п. 1, де R^{6b} являє собою H та R^{6a} являє собою H, гідроксил або (C₁-C₈)алкіл, де (C₁-C₈)алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, (C₁-C₄)алкоксигрупи, гідроксиметилу, метоксиметилу, дифторметоксиметилу, трифторметоксиметилу,



8. Сполука за п. 1, де R^{4a} являє собою метил, R^{5a} являє собою ізопропіл, R⁸ являє собою метил та A² являє собою

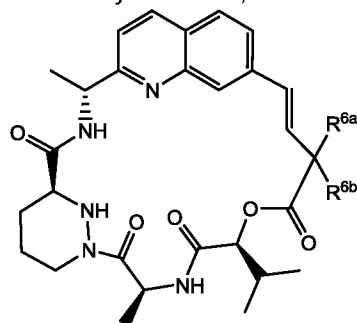


9. Сполука за п. 1, де R^{4a} являє собою метил, R^{5a} являє собою ізопропіл, R^8 являє собою метил та A^2 являє собою



5

10. Сполука за п. 1, яка являє собою сполуку Формули II-с:

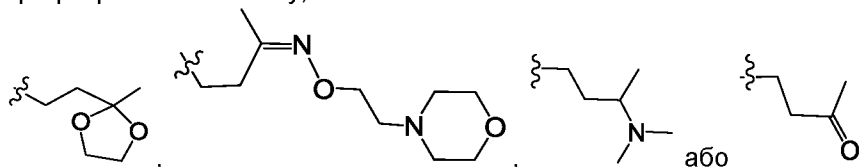


, Формула II-с

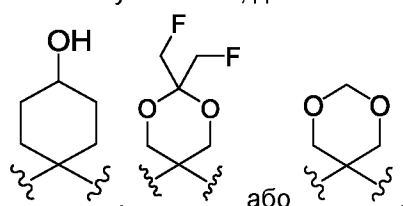
або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.

11. Сполука за п. 1, де R^{6a} та R^{6b} незалежно являють собою H, -OH або (C_1-C_8) алкіл, де (C_1-C_8) алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, (C_1-C_8) алкоксигрупи, гідроксиметилу, метоксиметилу, дифторметоксиметилу, трифторметоксиметилу,

10

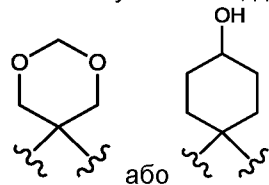


12. Сполука за п. 1, де R^{6a} та R^{6b} разом утворюють

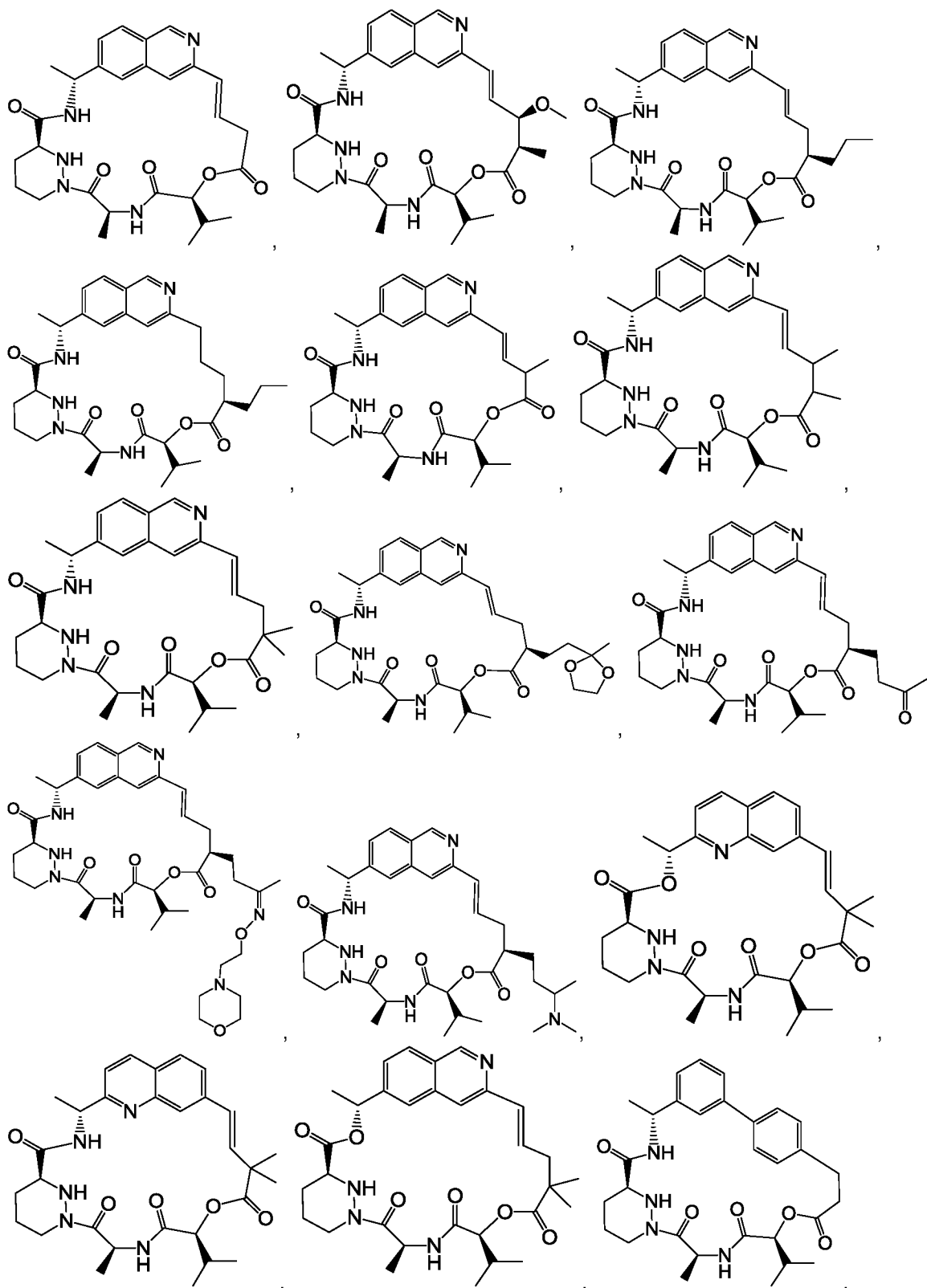


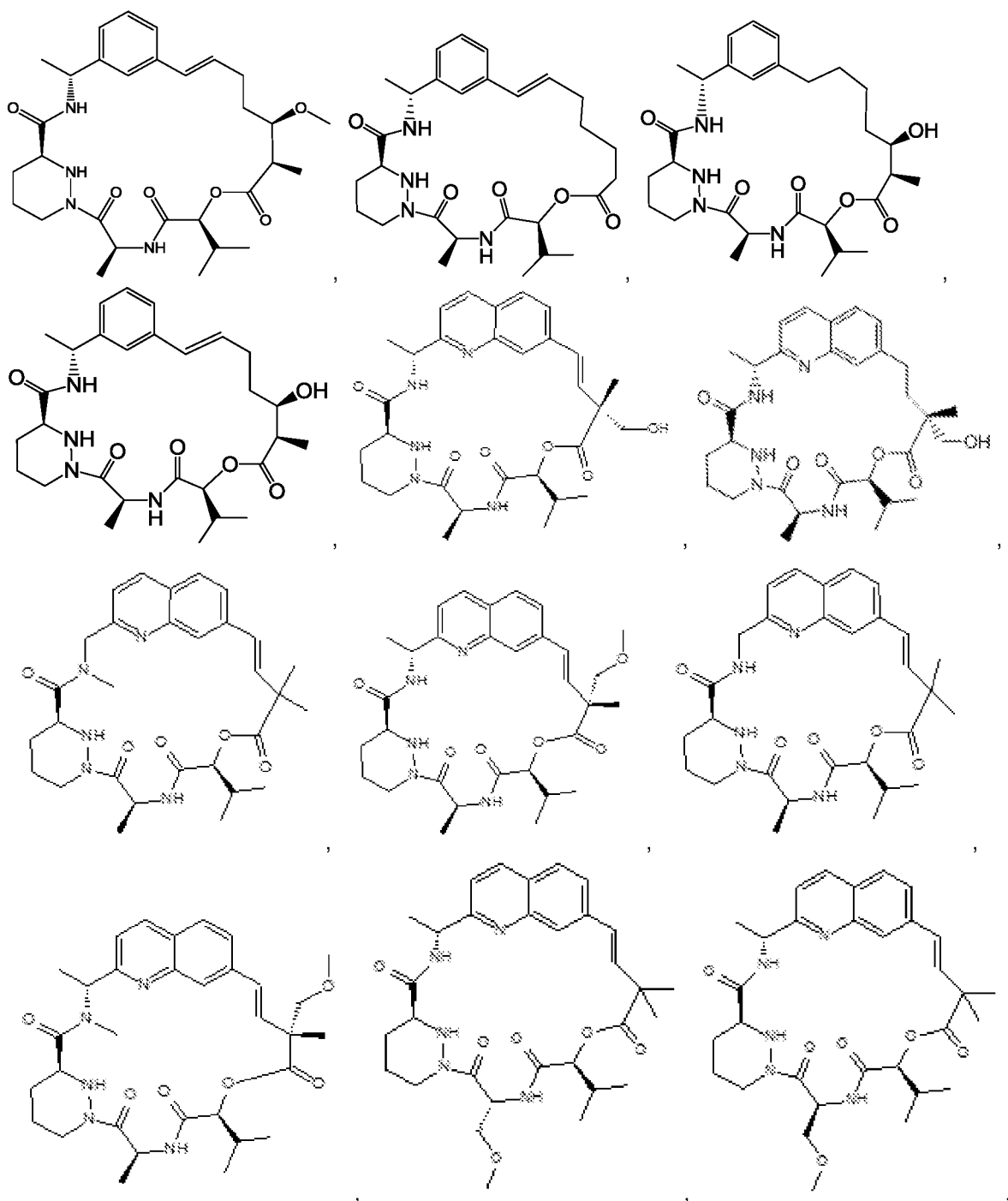
15

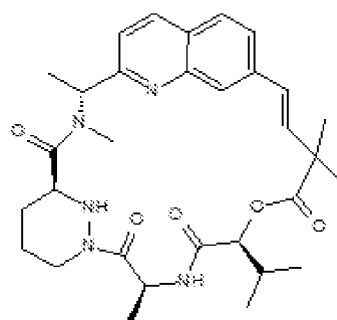
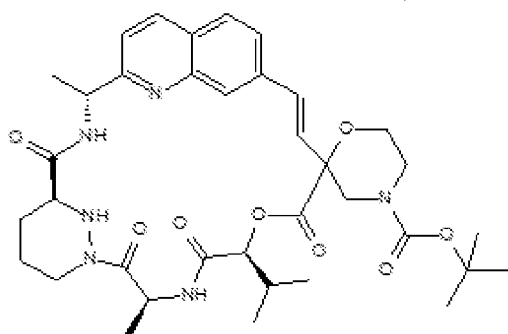
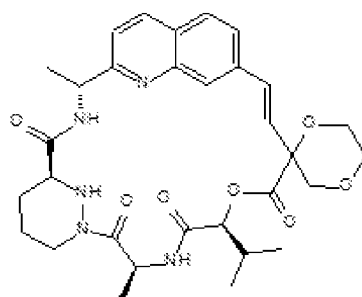
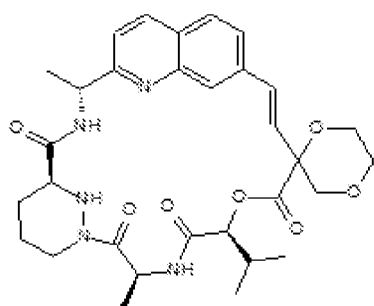
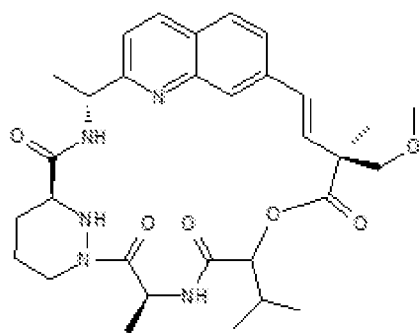
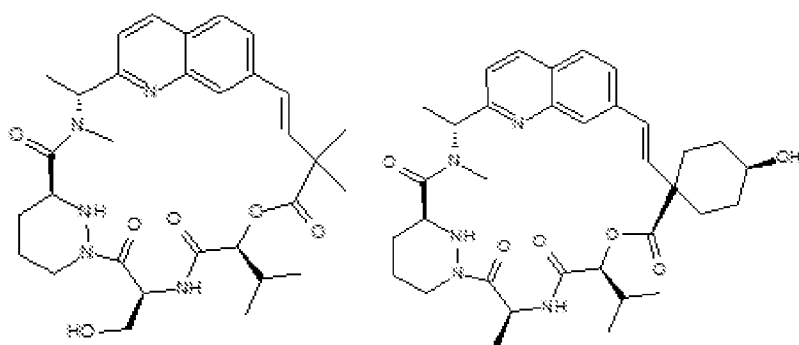
13. Сполука за п. 1, де R^{6a} та R^{6b} разом утворюють

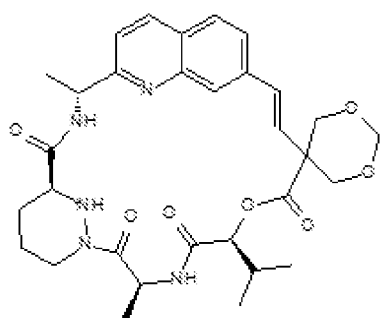


14. Сполука, вибрана з:



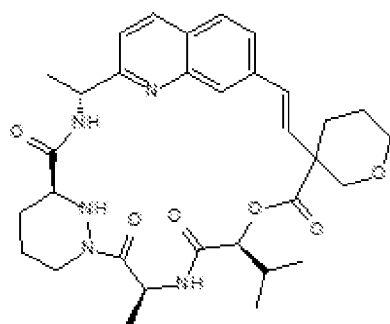




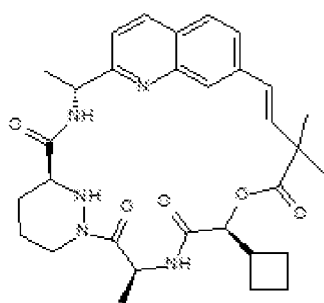


,

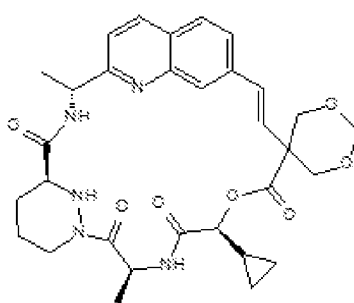
,



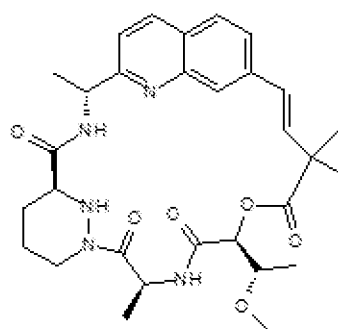
,



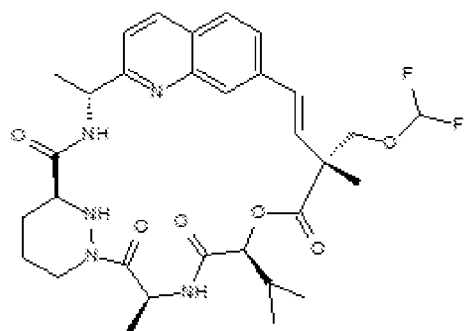
,



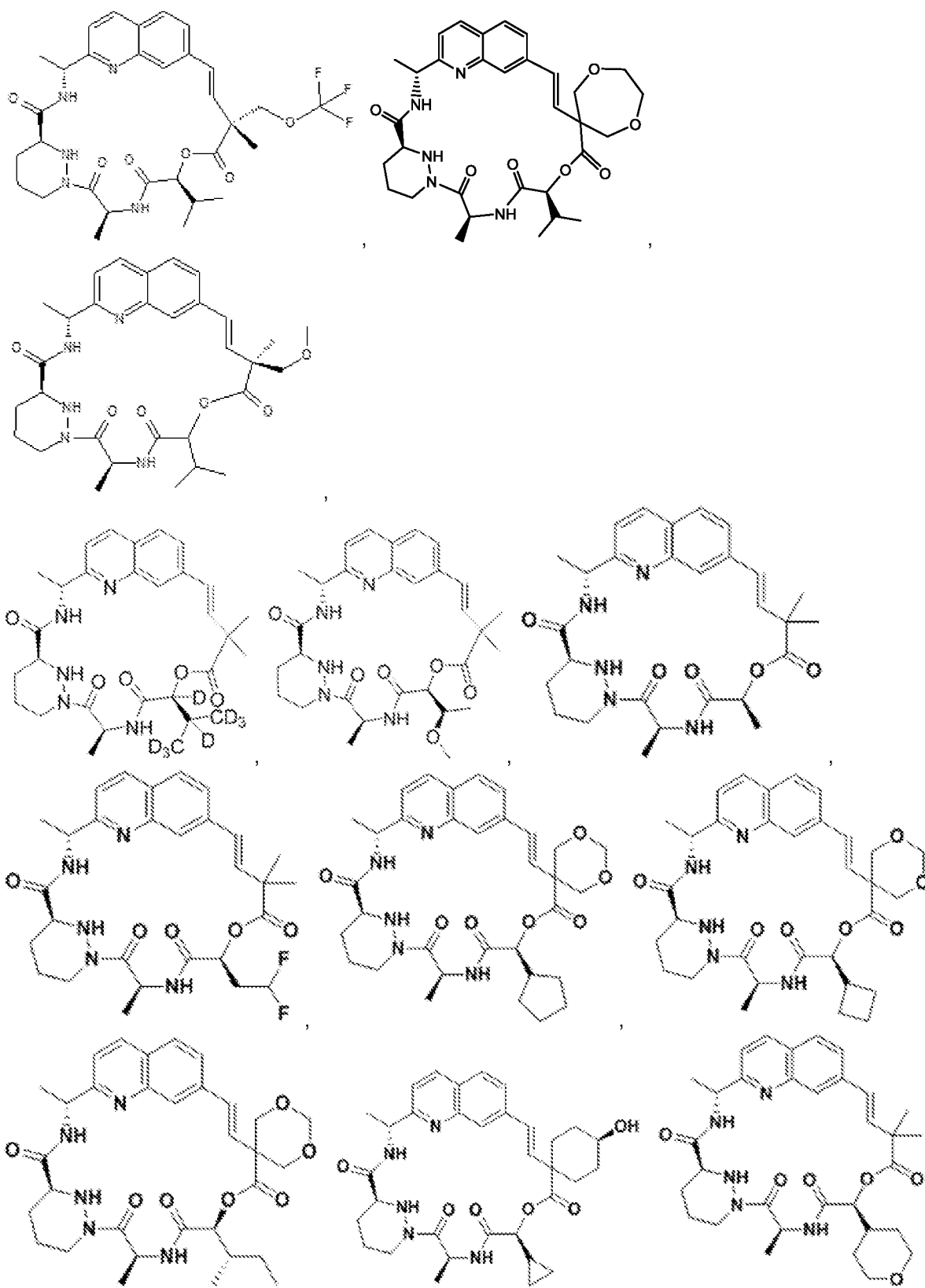
,

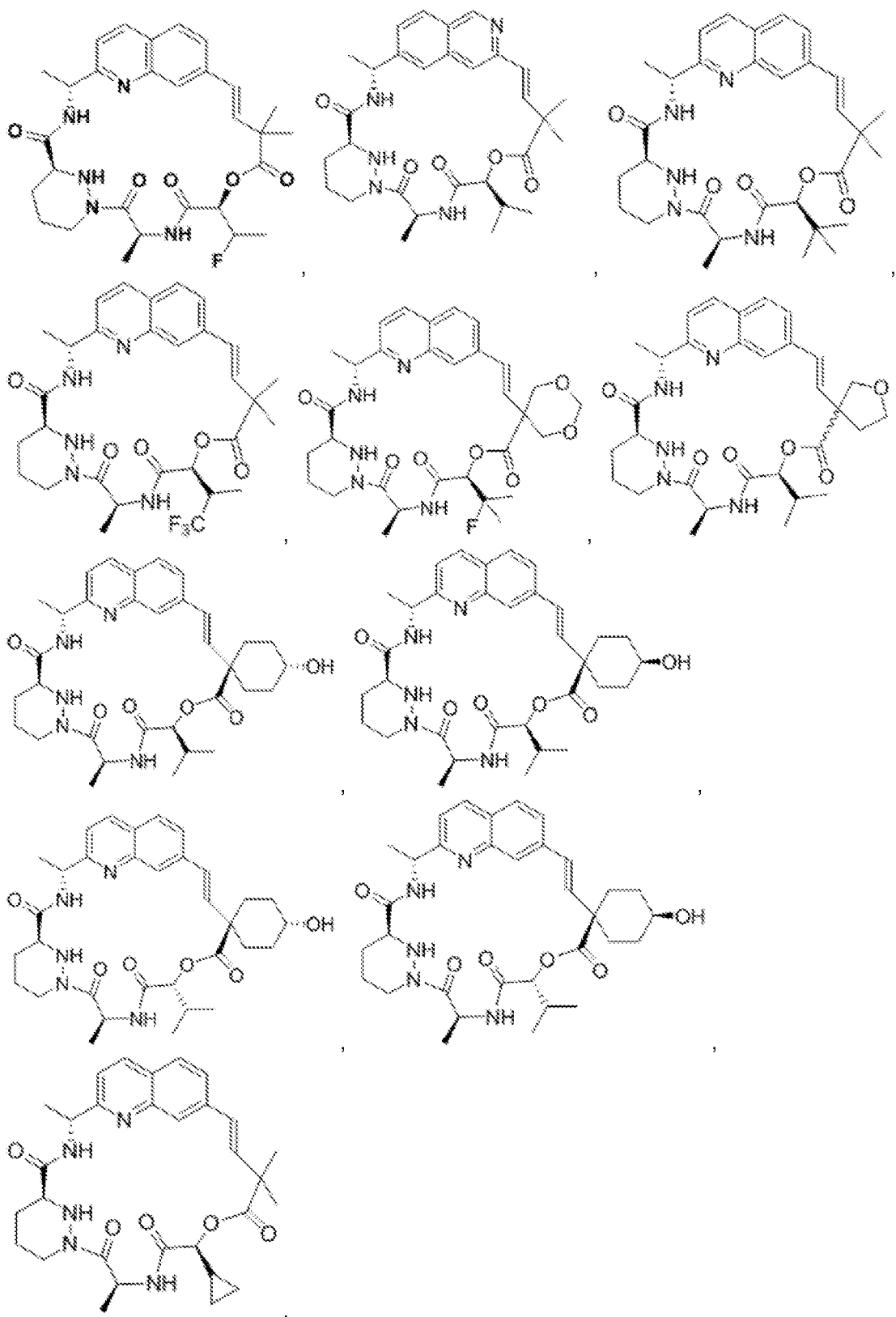


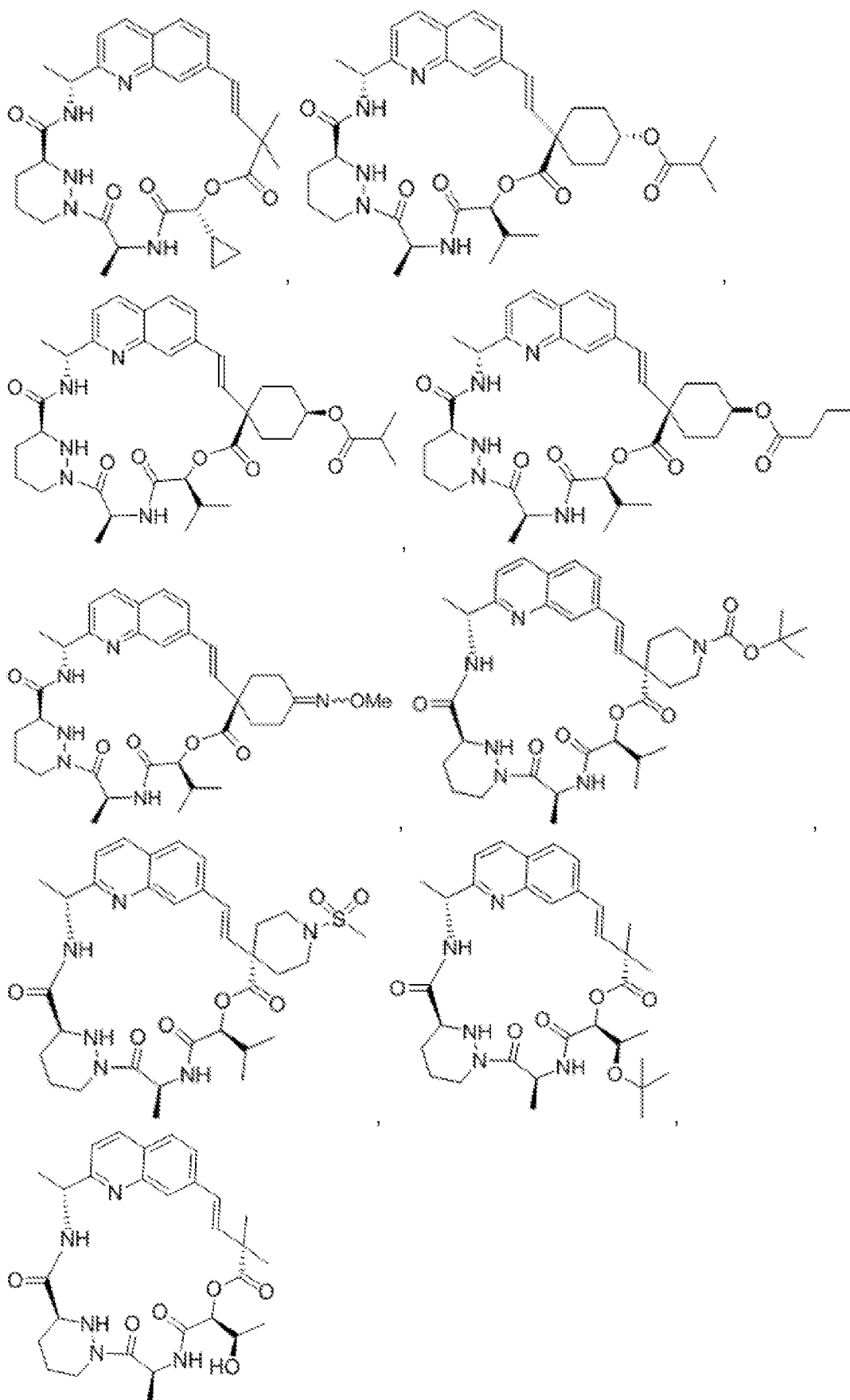
,

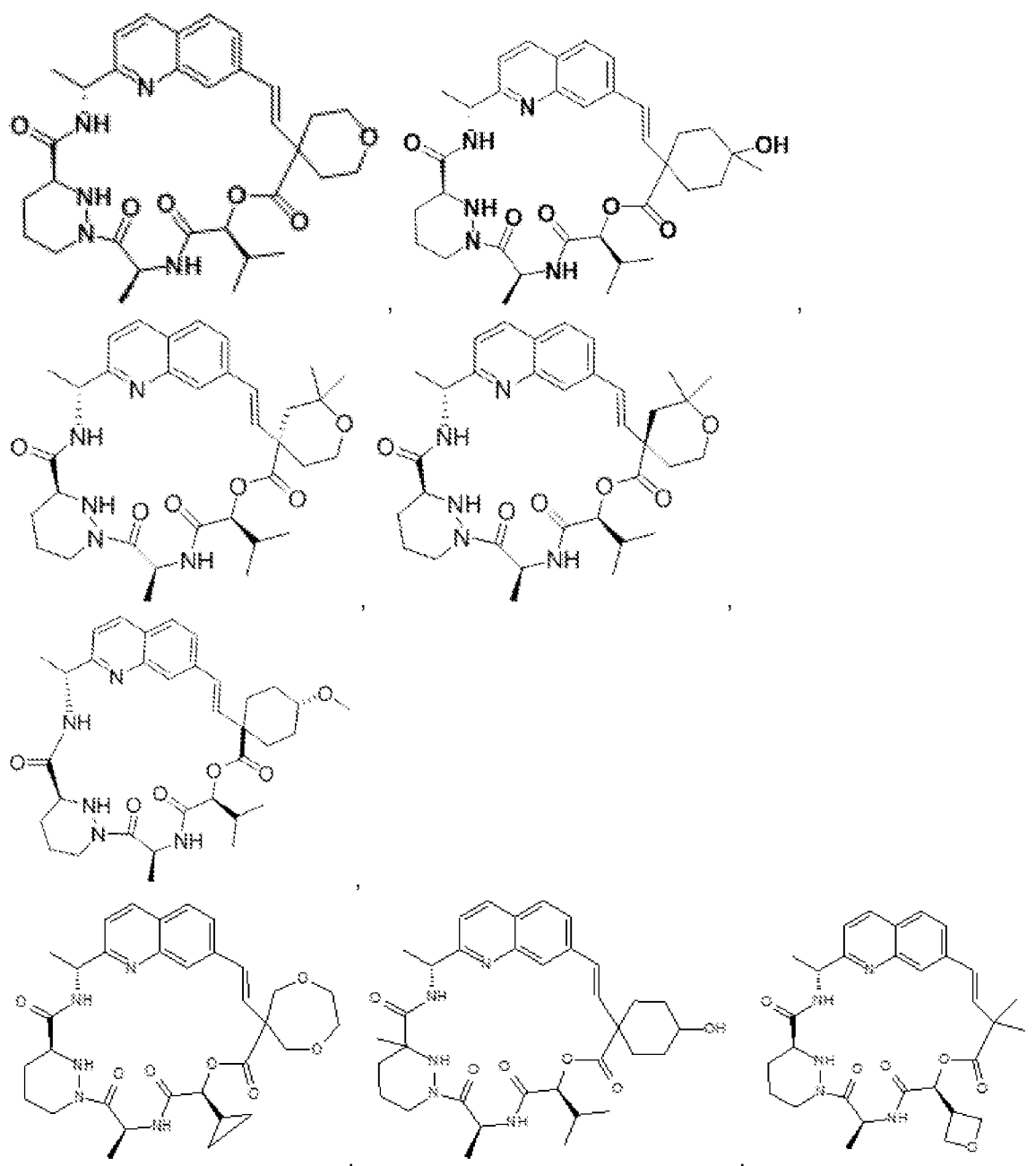


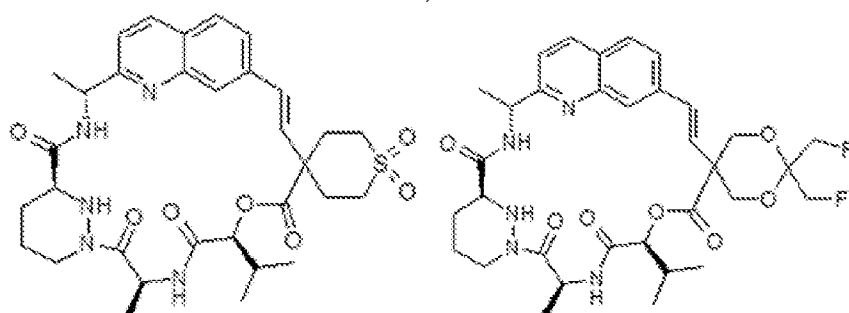
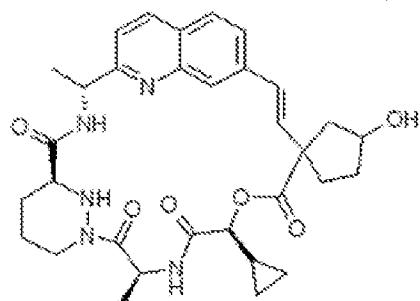
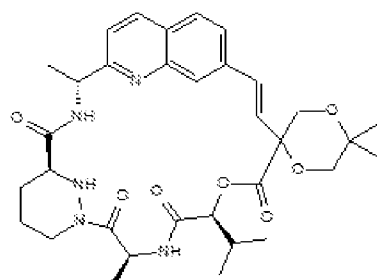
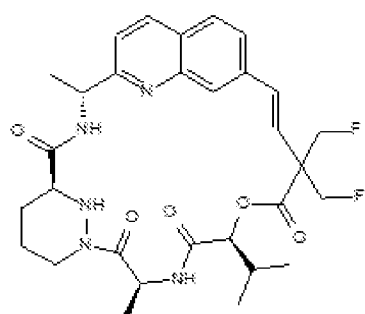
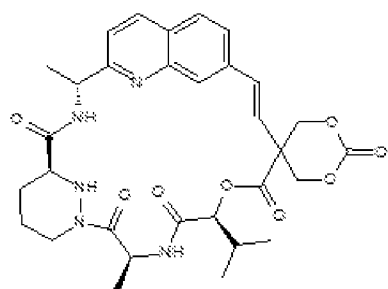
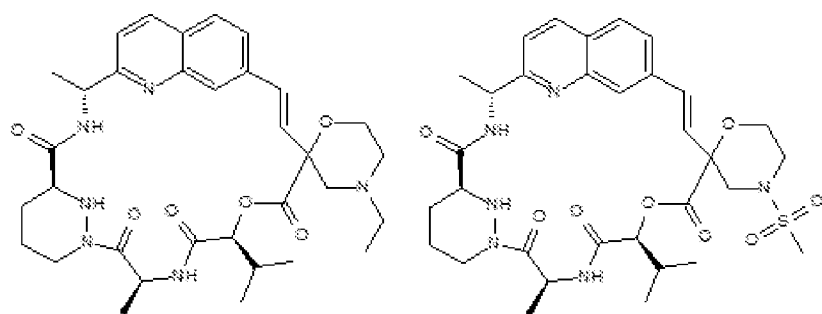
,



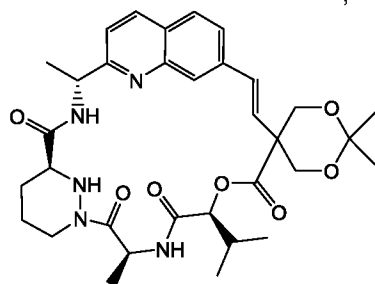
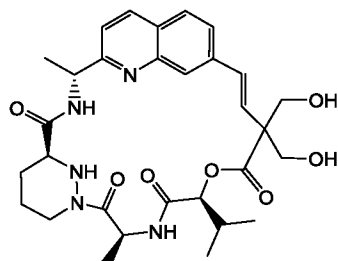
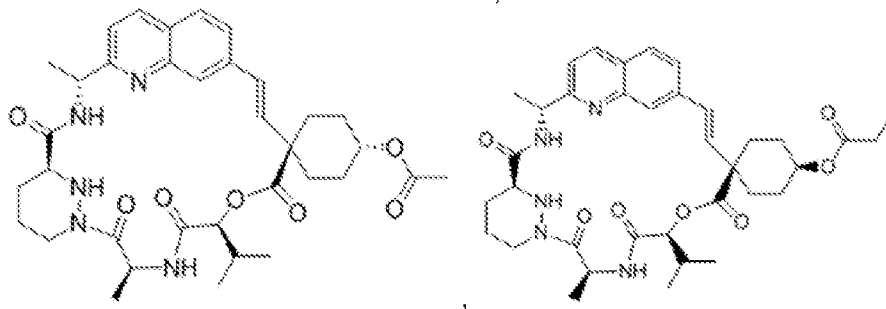
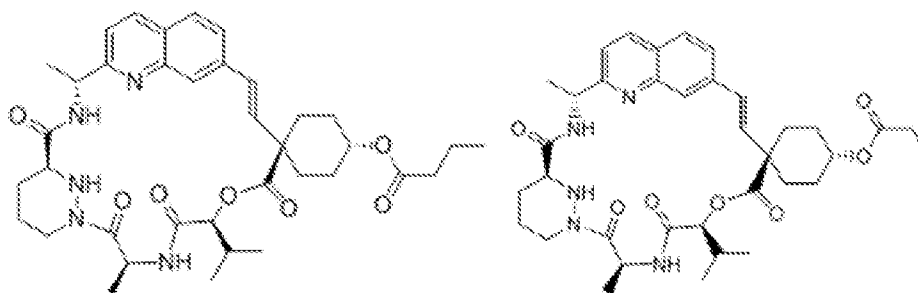




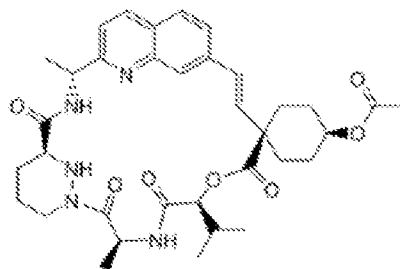




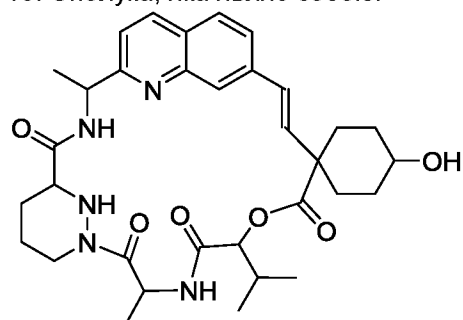
5



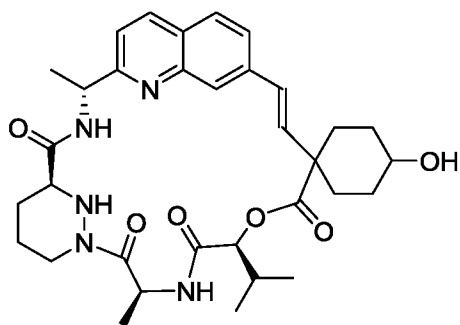
або



- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.
15. Сполука, яка являє собою:

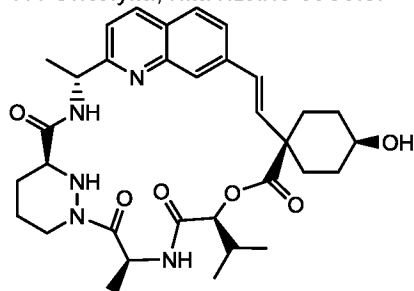


- або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.
16. Сполука, яка являє собою:



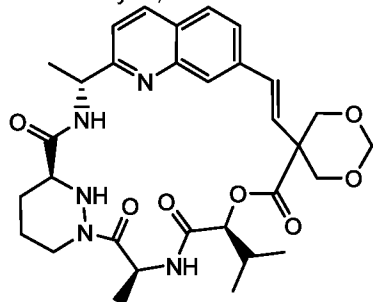
або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.

17. Сполука, яка являє собою:



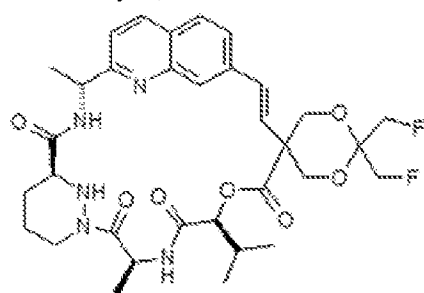
5 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.

18. Сполука, яка являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.

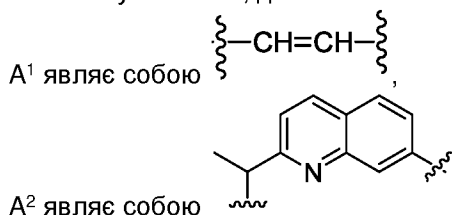
19. Сполука, яка являє собою:



10

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.

20. Сполука за п. 1, де



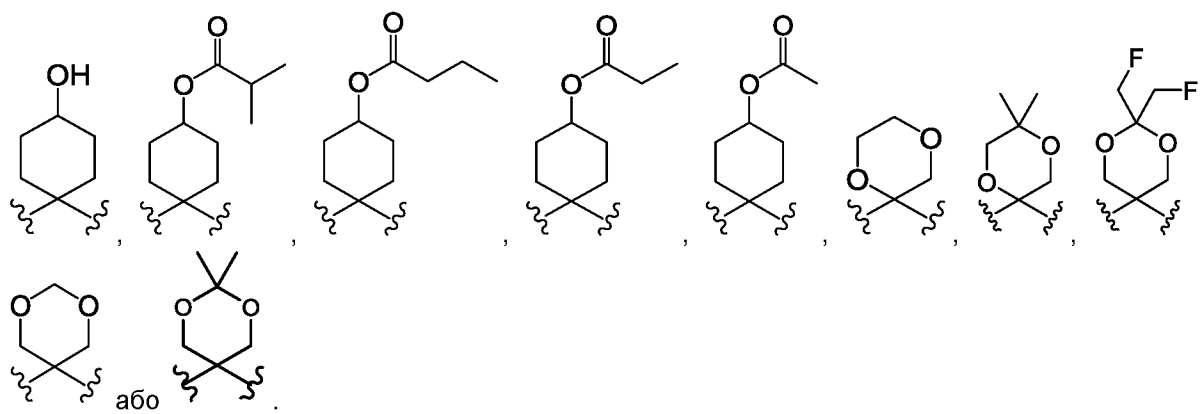
15

R³ являє собою H або метил,

R^{4a} являє собою метил,

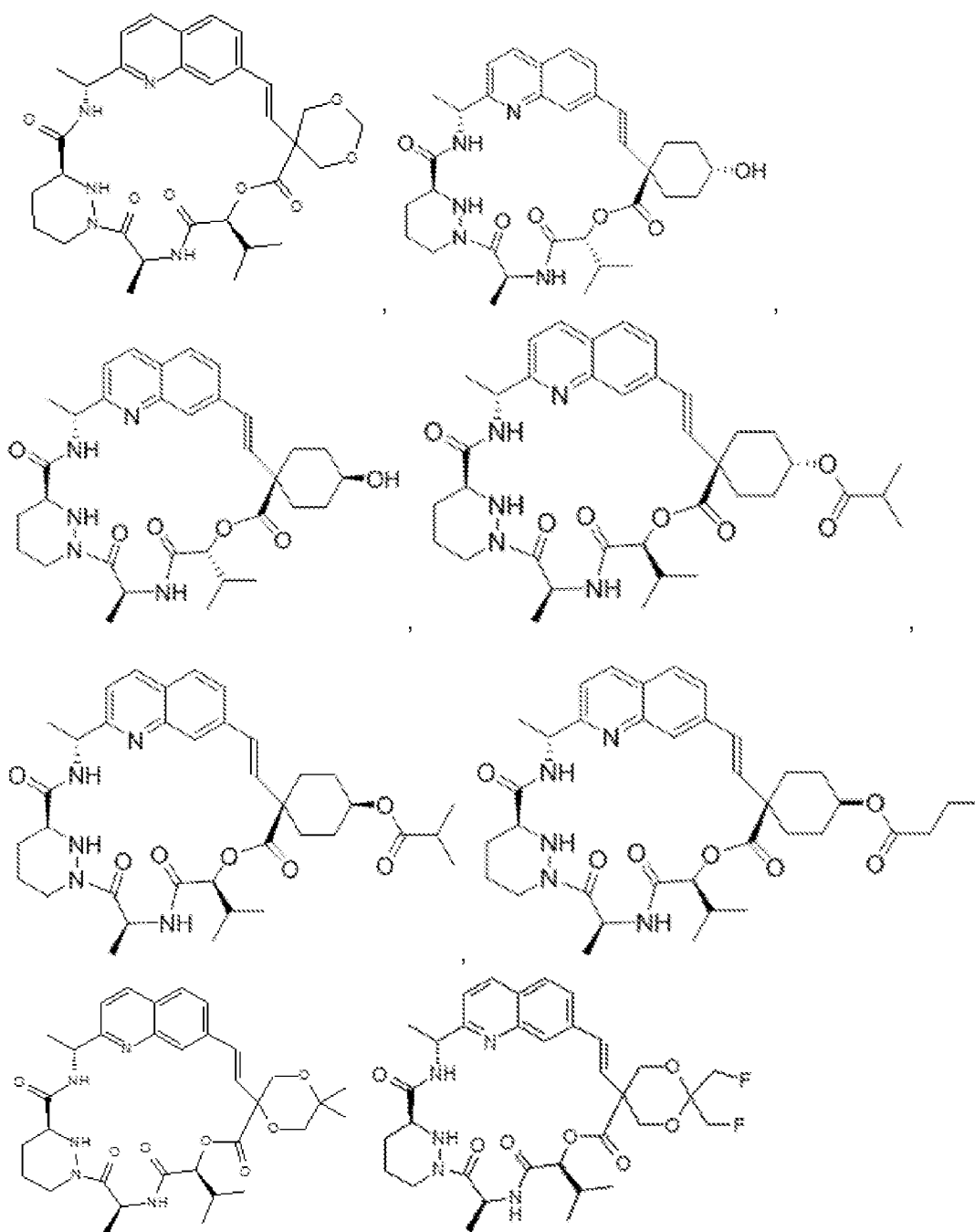
R^{5a} являє собою ізопропіл та

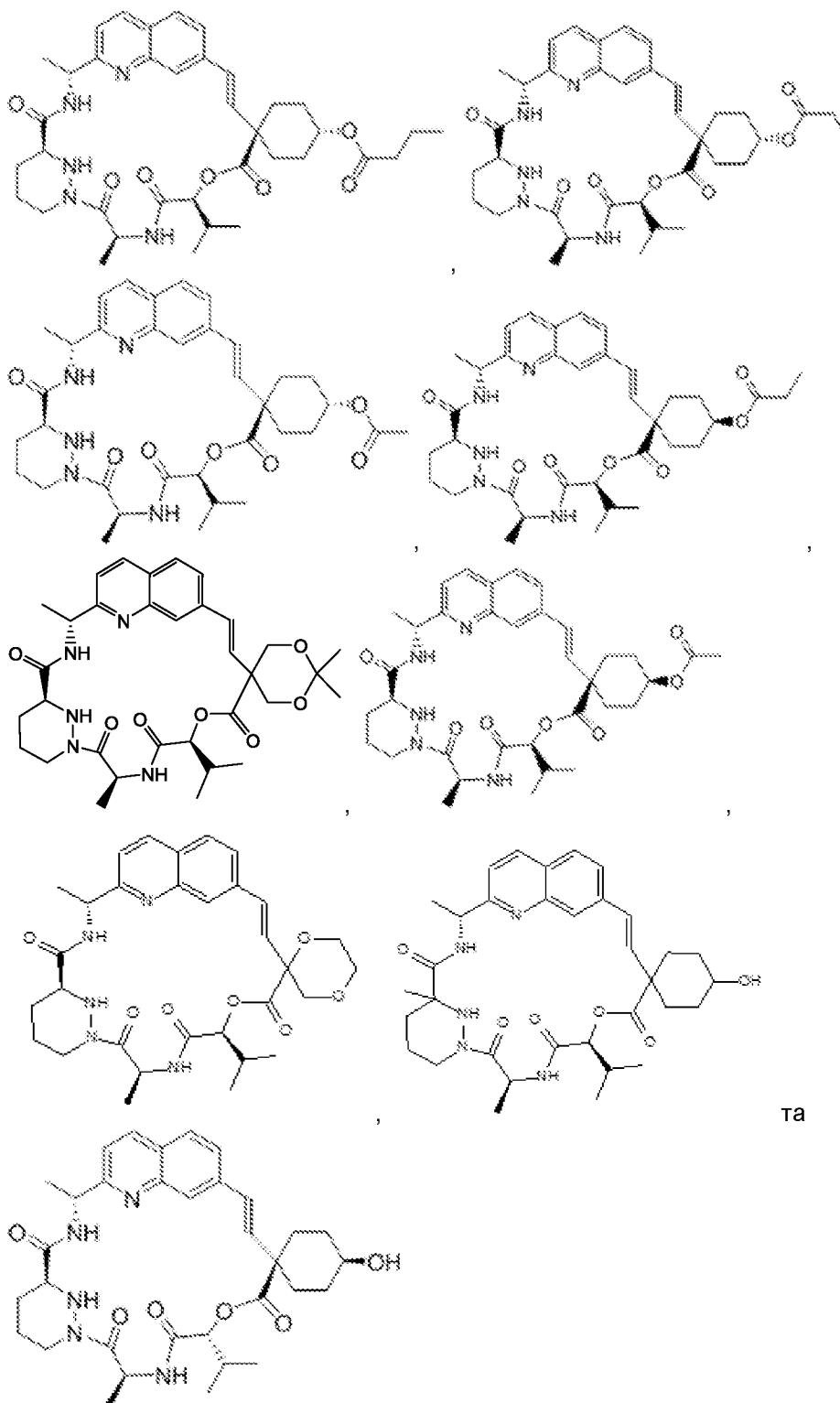
R^{6a} та R^{6b} разом утворюють



21. Сполука, вибрана з:

5





та

5

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.

22. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або суміші стереоізомерів.

10

23. Фармацевтична композиція за п. 22, яка містить додатково щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається з інтерферонів, рибавіріну, інгібіторів протеази NS3 вірусу гепатиту С, інгібіторів NS5a вірусу гепатиту С, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів полімерази NS5B вірусу гепатиту С, ненуклеозидних інгібіторів полімерази NS5B вірусу гепатиту С та агоністів TLR-7 або їх суміші.

24. Фармацевтична композиція за п. 23, де зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент являє собою рибавірин, талапревір, боцепревір або софосбувір.
25. Спосіб лікування вірусної інфекції *Flaviviridae* у пацієнта-людини, що цього потребує, за яким вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або суміші стереоізомерів.
26. Спосіб за п. 25, де вірусна інфекція викликана вірусом гепатиту С.
27. Спосіб за п. 25, де вірусна інфекція викликає захворювання, вибране з групи, що складається з лихоманки денге, жовтої лихоманки, гепатиту С, японського енцефаліту, к'ясанурської лісової хвороби, енцефаліту долини Муррея, енцефаліту Сент-Луїс, кліщового енцефаліту або енцефаліту Західного Нілу.
28. Спосіб забезпечення імунomodуляції у пацієнта-людини, що цього потребує, за яким вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або суміші стереоізомерів.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601