



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2013.05.30

(21) Номер заявки  
200900154

(22) Дата подачи заявки  
2007.07.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/662* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)  
*C07F 9/572* (2006.01)  
*C07F 9/6558* (2006.01)

## (54) ФОСФИНАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(31) 60/819,488; 60/832,908

(32) 2006.07.07; 2006.07.24

(33) US

(43) 2009.06.30

(86) PCT/US2007/015664

(87) WO 2008/005565 2008.01.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Кэсарез Энтони, Чадхэйри Клим,  
Чо Исон, Клэрк Майкл, Деффлер  
Эдвард, Фардис Мераяя, Ким Чанг  
Ю., Пюн Хюнджюн, Шэн Сяонин Ч.,  
Ван Цзяньбин (US)

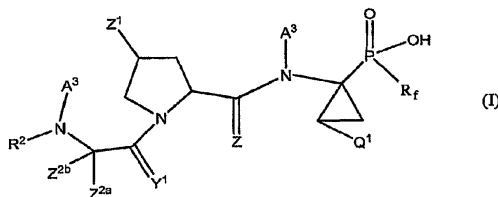
(74) Представитель:  
Попеленский Н.К. (RU)

(56) WO-A-2006020276

FRAY ET AL.: "Synthesis of substituted 5-aminomethyl tetrahydro-isoquinolines and dihydro-isoindoles" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 62, no. 29, 21 May 2006 (2006-05-21), pages 6869-6875, XP005496592 ISSN: 0040-4020 table 2; compound 13B

US-A-6004977  
WO-A-2007014922  
WO-A1-2006109085

(57) Изобретение относится к противовирусным фосфинатным соединениям общей структурной формулы I



где R<sup>2</sup> означает -C(O)OC<sub>1-6</sub>алкил, -C(O)OC<sub>3-6</sub>циклоалкил, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкил, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы заместителей, включающей галоген, аминогруппу, фенил, -C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>арил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы заместителей, включающей C<sub>1-6</sub>алкил и CF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N и S, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, -C(CH<sub>3</sub>)C=NHC<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном; Y<sup>1</sup> независимо представляет собой O; Z представляет собой O; Z<sup>2b</sup> представляет собой H, (C<sub>1-6</sub>)алкил, (C<sub>2-8</sub>)алкенил или (C<sub>2-8</sub>)алкинил; Q<sup>1</sup> представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил, (C<sub>2-8</sub>)алкенил; Z<sup>2a</sup> представляет собой H; или Q<sup>1</sup> и Z<sup>2a</sup> вместе образуют группу, необязательно замещенную C<sub>1-6</sub>алкилом.

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится в основном к фосфинатным соединениям с активностью ингибирования вируса гепатита С (ВГС).

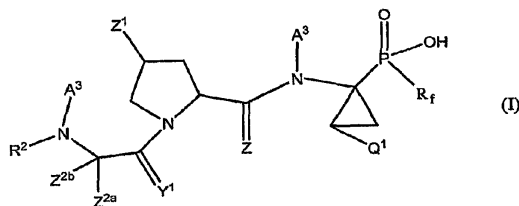
### Сведения о предшествующем уровне техники

Гепатит С считают хронической вирусной болезнью печени, которая характеризуется заболеванием печени. Хотя лекарственные препараты, направленные на печень, широко применяют и демонстрируют эффективность, токсичность и другие побочные эффекты ограничивают их применение. Ингибиторы ВГС (вируса гепатита С) используют для ограничения появления и развития инфекции ВГС, а также в диагностических анализах на ВГС.

Все еще существует необходимость в новых факторах лечения ВГС.

### Сущность изобретения

В одном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль, где

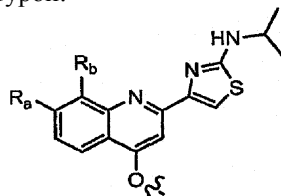
$R^2$  означает  $-C(O)OC_{1-6}$ алкил,  $-C(O)OC_{3-6}$ циклоалкил,  $-C(O)C_{1-6}$ алкил,  $-C(O)C_{1-6}$ алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы заместителей, включающей галоген, аминогруппу, фенил,  $-C(O)CH_2C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_6$ арил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы заместителей, включающей  $C_{1-6}$ алкил и  $CF_3$ ,  $C_{3-6}$ -гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N и S, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилом,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном,  $-C(CH_3)C=NHC_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном;

$R^3$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкил;

$Y^1$  представляет собой O;

Z представляет собой O;

$Z^1$  охватывается следующей структурой:



$R^a$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкокси;

$R^b$  представляет собой H, F, Cl, Br, I или  $(C_{1-6})$ алкил;

$Z^{2a}$  представляет собой H;

$Z^{2b}$  представляет собой H,  $(C_{1-6})$ алкил,  $(C_{2-8})$ алкенил,  $(C_{2-8})$ алкинил;

$Q^1$  представляет собой  $(C_{1-8})$ алкил,  $(C_{2-8})$ алкенил, либо  $Q^1$  и  $Z^{2a}$  вместе образуют необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкилом группу  $-(CH_2)_n-(CH=CH)_m$ , где  $n=5-8$ ,  $m=0-1$ , причем по меньшей мере одна из  $-CH_2-$  групп может быть замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из групп O, NH и  $-SO_2-$ ;

$A^3$  представляет собой H;

$R_f$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_6$ арил,  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S, или  $C_{3-6}$ циклоалкил;

$R_f$  необязательно замещен по меньшей мере одним  $R_g$ ;

каждое  $R_g$  независимо представляет собой гало, гидроксид, циано,  $C_6$ арилтио,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_6$ арил,  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NR_hR_i$ ,  $-C(=O)NR_hR_i$ , где каждый арил и гетероарил необязательно замещены по меньшей мере одним  $C_{1-6}$ алкилом, гало, гидроксид, циано, нитро, амино,  $C_{1-6}$ алкокси, гало $C_{1-6}$ алкилом или гало $C_{1-6}$ алкокси, и

каждый  $R_h$  и  $R_i$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галоалкил.

Настоящее изобретение предусматривает также фармацевтическую композицию, включающую соединение, соответствующее изобретению, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение предусматривает также фармацевтическую композицию, предназначенную для применения при лечении нарушений, ассоциированных с ВГС.

Настоящее изобретение предусматривает также фармацевтическую композицию, дополнительно включающую аналог нуклеозида.

Настоящее изобретение предусматривает также фармацевтическую композицию, дополнительно включающую интерферон или пегилированный интерферон.

Настоящее изобретение предусматривает также фармацевтическую композицию, в которой указанный аналог нуклеозида выбран из рибавирин, вирамидин, леворин, L-нуклеозида и изаторибина, и указанный интерферон представляет собой  $\alpha$ -интерферон или пегилированный интерферон.

Настоящее изобретение предусматривает также способ лечения нарушений, ассоциированных с гепатитом С, причем указанный способ включает введение пациенту фармацевтической композиции, которая включает в себя терапевтически эффективное количество соединения, соответствующего изобретению.

Настоящее изобретение предусматривает также способ ингибирования ВГС, включающий введение млекопитающему, пораженному состоянием, ассоциированным с активностью ВГС, количества соединения, соответствующего изобретению, эффективного для того, чтобы ингибировать ВГС.

Настоящее изобретение предусматривает также соединение, соответствующее изобретению, предназначенное для лечения (предпочтительно для применения при ингибировании ВГС или лечения состояния, ассоциированного с активностью ВГС), а также применение соединения, соответствующего изобретению, для изготовления лекарственного средства, используемого для ингибирования ВГС или лечения состояния, ассоциированного с активностью ВГС у млекопитающего.

Настоящее изобретение предусматривает также способы синтеза и новые промежуточные продукты, раскрытые в данном контексте, которые используют для получения соединений по изобретению. Некоторые из соединений по изобретению используют для получения других соединений по изобретению.

В другом аспекте изобретение предусматривает способ ингибирования активности ВГС в образце, включающий обработку образца изобретенным соединением.

В одном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, обладающее улучшенными ингибирующими или фармакокинетическими свойствами, включая повышенную активность в отношении развития устойчивости вируса, улучшенную биодоступность при пероральном применении, более высокую активность или пролонгированный эффективный период полураспада *in vivo*. Некоторые соединения по изобретению могут иметь меньше побочных эффектов, менее сложные схемы дозирования или являться активными при пероральном введении.

Ниже будут подробно описаны варианты осуществления изобретения, [конкретные] примеры [воплощений] которого проиллюстрированы в сопровождающих структурах и формулах. Хотя изобретение будет описано во взаимосвязи с многочисленными вариантами осуществления, следует иметь в виду, что они не предназначены для ограничения изобретения данными вариантами осуществления. Напротив, по замыслу изобретение охватывает все альтернативные варианты, модификации и эквивалентные решения, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено в вариантах осуществления.

### Соединения, соответствующие изобретению

Соединения, соответствующие изобретению, исключают соединения, известные ранее. Однако в изобретение входит применение соединений, о которых ранее не было известно, что они обладают противовирусными свойствами для противовирусных целей (например, для получения противовирусного эффекта у животного). Касательно Соединенных Штатов Америки соединения или композиции, приведенные в данном контексте, исключают соединения, которые предусматриваются по 35 USC (Свод законов США)  $\delta 102$  или которые очевидны в смысле 35 USC  $\delta 103$ .

Когда соединение, описанное в данном контексте, является замещенным больше чем одной из тех же указанных групп, например, "R<sup>1</sup>" или "A<sup>3</sup>", то следует иметь в виду, что группы могут быть одинаковыми или различными, т.е. каждую группу выбирают независимо.

"Алкил" представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>углеводород, включающий нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода. Примерами являются метил (Me, -CH<sub>3</sub>), этил (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-пропил (n-Pr, n-пропил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пропил (изо-Pr, изопропил, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-1-пропил (изо-Bu, изобутил, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-бутил (втор-Bu, втор-бутил, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-2-пропил (трет-Bu, трет-бутил, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-пентил (n-пентил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-гексил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-гексил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-гексил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-метил-2-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-3-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

"Алкенил" представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>углеводород, включающий нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода по меньшей мере с одним центром ненасыщенности, т.е. углерод-

углеродную  $sp^2$ -двойную связь. Примеры включают, но без ограничения перечисленным, этилен или винил ( $-CH=CH_2$ ), аллил ( $-CH_2CH=CH_2$ ), циклопентенил ( $-C_5H_7$ ) и 5-гексенил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ).

"Алкинил" представляет собой  $C_2$ - $C_{18}$  углеводород, содержащий нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода по меньшей мере с одним центром ненасыщенности, т.е. углерод-углеродной  $sp$ -тройной связью. Примеры включают, но без ограничения перечисленным, ацетилен ( $-C\equiv CH$ ) и пропаргил ( $-CH_2C\equiv CH$ ).

Термин "алкилен" относится к насыщенному, имеющему разветвленную или неразветвленную цепь или циклическому углеводородному радикалу из 1-18 атомов углерода и имеющему два одновалентных центра радикала, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкиленовые радикалы включают, но без ограничения перечисленным, метилен ( $-CH_2-$ ), 1,2-этил ( $-CH_2CH_2-$ ), 1,3-пропил ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 1,4-бутил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) и т.п.

Термин "алкенилен" относится к ненасыщенному, имеющему разветвленную или неразветвленную цепь или циклическому углеводородному радикалу из 2-18 атомов углерода и имеющему два одновалентных центра радикала, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкена. Типичные алкениленовые радикалы включают, но без ограничения перечисленным, 1,2-этилен ( $-CH=CH-$ ).

Термин "алкинилен" относится к ненасыщенному, имеющему разветвленную или неразветвленную цепь или циклическому углеводородному радикалу из 2-18 атомов углерода и имеющему два одновалентных центра радикала, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкина. Типичные алкиниленовые радикалы включают, но без ограничения перечисленным, ацетилен ( $-C\equiv C-$ ), пропаргил ( $-CH_2C\equiv C-$ ) и 4-пентинил ( $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$ ).

"Арил" означает одновалентный ароматический углеводородный радикал из 6-20 атомов углерода, полученный путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической циклической системы. Типичные арильные группы включают, но без ограничения перечисленным, радикалы, полученные из бензола, замещенного бензола, нафталина, антрацена, бифенила и т.п.

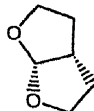
Термин "арилалкил" относится к нециклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, как правило, концевым или  $sp^3$  атомом углерода, замещен арильным радикалом. Типичные арилалкильные группы включают, но без ограничения перечисленным, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. Арилалкильная группа включает 6-20 атомов углерода, например, алкильную часть, включающую алканильную, алкенильную или алкинильную группы арилалкильной группы из 1-6 атомов углерода и арильную часть из 5-14 атомов углерода.

Термины "замещенный алкил", "замещенный арил" и "замещенный арилалкил" означают алкил, арил и арилалкил соответственно, в которых каждый из одного или более атомов водорода независимо друг от друга замещены неводородным заместителем. Типичные заместители включают, но без ограничения перечисленным,  $-X$ ,  $-R$ ,  $-O^-$ ,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-S^-$ ,  $-NR_2$ ,  $-NR_3$ ,  $=NR$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $NC(=O)R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)NRR$ ,  $-S(=O)_2O^-$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R$ ,  $-OS(=O)_2OR$ ,  $-S(=O)_2NR$ ,  $-SC(=O)R$ ,  $-OP(=O)O_2RR$ ,  $-P(=O)O_2RR$ ,  $-P(=O)(O^-)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R$ ,  $-C(O)OR$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR$ ,  $-C(O)SR$ ,  $-C(S)SR$ ,  $-C(O)NRR$ ,  $-C(S)NRR$ ,  $-C(NR)NRR$ , где каждое  $X$  независимо друг от друга представляет собой галоген: F, Cl, Br или I и каждое R независимо друг от друга представляет собой галоген -H, алкил, арил, гетероцикл, защитную группу или структуру пролекарственной формы. Алкиленовая, алкениленовая и алкиниленовая группы могут быть также аналогичным образом замещенными.

"Гетероцикл", как используют в данном контексте, включает в качестве примера, а не ограничения те гетероциклы, которые описаны в монографиях Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Принципы современной химии гетероциклов) CW.A. Benjamin, New York, 1968), особенно главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds. A Series of Monographs (Химия гетероциклических соединений. Серия монографий) (John Wiley & Sons, New York, 1950 до настоящего времени), в частности, т.т. 13, 14, 16, 19 и 28, и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В одном специальном варианте осуществления изобретения термин "гетероцикл" включает "углеродный цикл", как определено в данном контексте, в котором один или более (например 1, 2, 3 или 4) атомов углерода замещены гетероатомом (например, O, N или S).

Примеры гетероциклов включают в качестве примера, а не ограничения пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тиазолил, тетрагидроотиофенил, тетрагидроотиофенил с окисленной серой, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тионафталиенил, индолил, индоленил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, 2-пирролидонил, пирролинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, азоцинил, триазилил, 6H-1,2,5-триадиазинил, 2H,6H-1,5,2-дитазилил, тиенил, тиантренил, пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксан-

тенил, феноксатинил, 2Н-пирролил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3Н-индолил, 1Н-индазолил, пуринил, 4Н-хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4Н-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, изатиноил и бис-тетрагидрофуранил:



В качестве примера, а не ограничения, углеродсвязанные гетероциклы связаны в положении 2, 3, 4, 5 или 6 приридина, в положении 3, 4, 5 или 6 пиридазина, в положении 2, 4, 5 или 6 пиримидина, в положении 2, 3, 5 или 6 пиразина, в положении 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, положении 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, в положении 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, положении 2 или 3 азиридина, в положении 2, 3 или 4 азетидина, положении 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или в положении 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина. Еще более типично, когда углеродсвязанные гетероциклы включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил.

В качестве примера, а не ограничения, азотсвязанные гетероциклы связаны в положении 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2 пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолона, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола, в положении 2 изоиндола или изоиндолина, положении 4 морфолина и положении 9 карбазола или β-карболина. Еще более типично азотсвязанные гетероциклы включают 1-азиридил, 1-азетедил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил.

Термин "углеродный цикл" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому циклу, имеющему до приблизительно 25 атомов углерода. Как правило, углеродный цикл имеет приблизительно 3-7 атомов углерода в качестве моноцикла, приблизительно 7-12 атомов углерода в качестве бицикла и до приблизительно 25 атомов углерода в качестве полицикла. Моноциклические углеродные циклы, как правило, имеют 3-6 атомов цикла, еще более типично 5-6 атомов цикла. Бициклические углеродные циклы, как правило, имеют 7-12 атомов цикла, например, организованные как бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система, или 9 либо 10 атомов цикла, организованные как бицикло [5,6] или [6,6] система. Термин углеродный цикл включает "циклоалкил", который является насыщенным или ненасыщенным углеродным циклом. Примеры моноциклических углеродных циклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, фенил, спирил и нафтил. Когда  $Q^1$  и  $Z^{2a}$ , взятые совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, гетероцикл, образованный  $Q^1$  и  $Z^{2a}$ , взятыми совместно с атомами, к которым они присоединены, может, как правило, включать приблизительно 25 атомов.

Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством неналожения зеркального партнера, тогда как термин "нехиральный" относится к молекулам, которые накладываются на своего зеркального партнера.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичное химическое строение, но различаются расположением атомов или групп в пространстве. Термин "диастереомер" относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности и чьи молекулы не являются зеркальными изображениями друг друга. Диастереомеры обладают различными физическими свойствами, например температурами плавления, температурами кипения, спектральными свойствами и реакционной способностью. Смеси диастереомеров можно разделить аналитическими способами высокого разрешения, такими как электрофорез и хроматография.

Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые представляют собой ненакладывающиеся зеркальные изображения друг друга.

Термин "лечение" или "курс лечения" в той степени, в которой он относится к заболеванию или состоянию, включает предупреждение возникновения заболевания или состояния, подавление заболевания или состояния, устранение заболевания или состояния и/или облегчения одного или более симптомов заболевания или состояния.

Термин "PRT" выбран из терминов "структура пролекарственной формы" и "защитная группа", как определено в данном контексте.

Стереохимические определения и условные обозначения, используемые в данном контексте, в основном соответствуют приведенным в словаре под ред. S.P. Parker, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Словарь химических терминов) (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и монографии

Eliel, E. and Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (Стереохимия органических соединений), (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Многие органические соединения находятся в оптически активных формах, т.е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. В описании оптически активного соединения используют приставки D и L или R и S для обозначения абсолютной конфигурации молекулы в отношении ее хирального центра(ов). Приставки d и l или (+) и (-) используют для обозначения знака вращения соединением плоскополяризованного света, при этом (-) или l означают, что соединение является левовращающим. Соединение, обозначаемое приставкой (+) или d, является правовращающим. Для заданной химической структуры данные стереоизомеры являются идентичными за исключением того, что они являются зеркальными изображениями друг друга. Специфический стереоизомер можно также обозначить как энантиомер, и смесь данных изомеров что называют энантиомерной смесью. Смесь 50:50 энантиомеров называют рацемической смесью или рацематом, она может существовать при отсутствии стереоселективности или стереоспецифичности химической реакции или процесса. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных структур, лишенной оптической активности. Изобретение включает все стереоизомеры соединений, описанных в данном контексте.

### Пролекарственные формы

Термин "пролекарственная форма", как используют в данном контексте, относится к любому соединению, которое при введении в биологическую систему генерирует лекарственную субстанцию, т.е. активный ингредиент как результат спонтанной химической реакции(ий), катализируемой ферментом химической реакции(ий), фотолиза и/или метаболической химической реакции(ий). Пролекарственная форма, таким образом, представляет собой ковалентно модифицированный аналог или скрытую форму терапевтически активного соединения.

Термин "структура пролекарственной формы" относится к лабильной функциональной группе, которая отделяется от активного ингибирующего соединения в процессе метаболизма, системно, внутри клетки, посредством гидролиза, ферментного расщепления или путем какого-либо другого процесса (см. работы Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" (Создание и применение пролекарственных форм" в *A Textbook of Drug Design and Development* (Руководство по созданию и разработке лекарственных препаратов), (1991), под ред. P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Harwood Academic Publishers, стр. 113-191). Ферменты, которые способны осуществлять ферментативную активацию фосфонатных пролекарственных форм соединений, соответствующих изобретению, включают, но без ограничения перечисленным, амидазы, эстеразы, микробные ферменты, фосфолипазы, холинэстеразы и фосфазы. Пролекарственные структуры могут служить для повышения растворимости, всасывания и липофильности с целью оптимизации доставки лекарственных препаратов, биодоступности и эффективности. Пролекарственная структура может включать активный метаболит или сам лекарственный препарат.

Примеры пролекарственных структур включают гидролитически чувствительные или лабильные ацилоксиметиловые сложные эфиры  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$  и ацилоксиметиловые карбонаты  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ , где  $\text{R}^9$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  замещенный алкил,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{20}$  арил или  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{20}$  замещенный арил. Ацилоксиалкиловый сложный эфир впервые использован в качестве стратегии пролекарственной формы для карбоновых кислот и затем применен к фосфатам и фосфонатам в работе Farquhaf et al. (1983) *J. Pharm. Sci* 72: 324; см. также патенты США №№ 4816570, 4968788, 5663159 и 5792756. Впоследствии ацилоксиалкиловый сложный эфир был использован для доставки фосфоновых кислот через клеточные мембраны и для повышения биодоступности при пероральном введении. Близкий вариант ацилоксиалкилового сложного эфира, алкоксикарбонилалкиловый сложный эфир (карбонат), также может повышать биодоступность при пероральном введении в качестве пролекарственной структуры в соединениях комбинаций, соответствующих изобретению. Примером ацилоксиметилового сложного эфира является пивалоилоксиметокси, (ПОМ)  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ . Примером пролекарственной структуры ацилоксиметилкарбоната является пивалоилоксиметилкарбонат (РОС)  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ .

Показано, что ариловые сложные эфиры фосфорных групп, особенно фениловые сложные эфиры, повышают пероральную биодоступность (см. статью De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37:498). Описаны также фениловые сложные эфиры, включающие сложный эфир карбоновой кислоты в орто-положении относительно фосфата (см. статью Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4109-4115).

Показано, что бензиловые сложные эфиры генерируют исходные фосфоновые кислоты. В ряде случаев заместители в орто- или пара-положении могут ускорять гидролиз. Бензиловые аналоги с ацилированным фенолом или алкилированным фенолом могут генерировать фенольное соединение посредством действия ферментов, например эстераз, оксидаз и т.п., которое, в свою очередь, подвергается расщеплению бензильной связи С-О с генерацией фосфорной кислоты и хинонметидного промежуточного соединения. Примеры данного класса пролекарственных форм описаны в статье Mitchell et al. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; заявке Glazier WO 91/019721. Описаны еще одни бензиловые пролекарственные формы, включающие группу, содержащую сложный эфир карбоновой кислоты, присоединенный к бензильному метилу (см. заявку Glazier WO 91/019721). Показаны тиосодержащие пролекарственные формы, предназначенные для использования с целью внутриклеточной доставки фосфонатных лекарственных препаратов. Данные проэфиры включают этилтиогруппу, в которой тиоловая группа либо эсте-

рифидирована ацильной группой, либо скомбинирована с другой тиоловой группой с образованием дисульфида. Дезаэтерификация или восстановление дисульфида генерирует свободное промежуточное тиосоединение, которое впоследствии разлагается на фосфорную кислоту и эписульфид (см. статьи Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958).

### Защитные группы

В контексте настоящего изобретения защитные группы включают пролекарственные структуры и химические защитные группы.

Термин "защитная группа" относится к структуре соединения, которая маскирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химические защитные группы и стратегии защиты/снятия защиты хорошо известны в области техники. См., например, монографию *Protective Groups in Organic Chemistry* (Защитные группы в органической химии), Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Защитные группы часто используют, чтобы маскировать реакционность ряда функциональных групп, повышать эффективность требуемых химических реакций, например, создания и разрыва химических связей упорядоченным и предварительно заданным образом. Защита функциональных групп соединения изменяет, кроме реакционности, другие физические свойства защищенной функциональной группы, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые можно измерить с помощью обычных аналитических приборов. Химические защищенные промежуточные продукты сами по себе могут быть биологически активными или неактивными.

Защищенные соединения также могут проявлять измененные, и в ряде случаев, оптимизированные свойства *in vitro* и *in vivo*, такие как проникновение через клеточные мембраны и устойчивость к ферментному разложению или к выведению. В данной роли защищенные соединения с планируемыми терапевтическими эффектами можно назвать пролекарственными формами. Другой функцией защитной группы является превращение исходного лекарственного препарата в пролекарственную форму, причем исходный лекарственный препарат высвобождается при превращении пролекарственной формы *in vivo*. Поскольку активные пролекарственные формы могут всасываться более эффективно, чем исходный лекарственный препарат, пролекарственные формы могут обладать большей активностью *in vivo*, чем исходный лекарственный препарат. Защитные группы удаляют либо *in vitro* в случае химических промежуточных продуктов, либо *in vivo*, в случае пролекарственных форм. При использовании химических промежуточных продуктов не является особенно важным, чтобы полученные продукты после снятия защиты, например спирты, были физиологически приемлемыми, хотя, как правило, более желательно, когда продукты являются фармакологически безвредными.

Защитные группы доступны, общеизвестны и их при необходимости используют для предупреждения побочных реакций с защищенной группой во время процедур синтеза, т.е. путей или способов получения соединений, соответствующих изобретению. В большинстве случаев решение относительно того, какие из групп защитить, когда это сделать и природы химической защитной группы "PG", будет зависеть от химии реакции, в которой предусматривают защиту (например, кислых, основных, окислительных, восстановительных или других условий) и планируемого направления синтеза. PG-группы не обязательно должны быть и, как правило, не являются одинаковыми, если соединение замещено множеством PG. В основном PG будут использовать для защиты функциональных групп, таких как карбоксил, гидроксил, тио или аминокислоты, и, таким образом, для того, чтобы предупредить побочные реакции или иным образом повысить эффективность синтеза. Порядок снятия защиты с целью получения свободных групп со снятой защитой зависит от планируемого направления синтеза и условий реакции, с которыми сталкиваются, и может осуществляться в любом порядке, как определяет специалист.

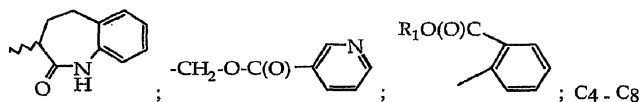
Можно защитить различные функциональные группы соединения, соответствующего изобретению. Например, защитные группы для -ОН-групп (гидроксильной ли, карбоновой кислоты, фосфоновой кислоты или других функций) включают "группы, образующие простой или сложный эфир". Группы, образующие простой или сложный эфир, способны функционировать как химические защитные группы в схемах синтеза, приведенных в данном контексте. Однако ряд защитных групп гидроксила или тио не являются группами, образующими простой или сложный эфир, как будут иметь в виду компетентные специалисты в области техники, и включены с обсуждаемыми ниже амидами.

Очень большое количество защитных групп гидроксила и амидобразующих групп и соответствующих химических реакций расщепления описано в монографии *Защитные группы в органическом синтезе*. Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). См. также монографию Kocienski, Philip J.; *Protecting groups* (Защитные группы) (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), которая включена в данном контексте в виде в своей полноте. См., в частности, гл. 1, *Protecting groups: An Overview* (Защитные группы: Обзор), стр. 1-20, гл. 2, *Hydroxyl Protecting groups* (Защитные группы гидроксила), стр. 21-94, гл. 3, *Diol Protecting groups* (Защитные группы диола), стр. 95-117, гл. 4, *Carboxyl Protecting groups* (Защитные группы карбоксила), стр. 118-154, гл. 5, *Carbonyl Protecting groups* (Защитные группы карбонила), стр. 155-184. Относительно защитных групп карбоновой кислоты, фосфоновой кислоты, фосфоната, сульфоновой кислоты и других защитных групп кислот см. Greene, как приведено ниже.

Защитные группы для функций -ОН (гидрокси ли, кислотная либо другие функции) представляют

собой варианты осуществления "групп, образующих простой или сложный эфир". Особенный интерес представляют собой группы, образующие простой или сложный эфир, которые способны действовать как защитные группы в схемах синтеза, приведенных в данном контексте. Однако, некоторые защитные группы гидроксила и тио не являются группами, образующими ни простой, ни сложный эфир, как будет понятно компетентным специалистам в области техники, и они включены с амидами, обсуждаемыми ниже, и способны защищать гидроксильные или тиогруппы, так что гидролиз с исходной молекулы дает гидроксил или тио.

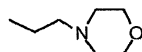
C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>гетероцикл (описанный выше) или арил. Данные ароматические группы необязательно являются полициклическими или моноциклическими. Примеры включают фенил, спирил, 2- и 3-пирролил, 2- и 3-тиенил, 2- и 4-имидазолил, 2-, 4- и 5-оксазолил, 3- и 4-изоксазолил, 2-, 4- и 5-тиазолил, 3-, 4- и 5-изотиазолил, 3- и 4- пиразолил, 1-, 2-, 3- и 4-пиридинил и 1-, 2-, 4- и 5-пиримидинил, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>гетероцикл или арил, замещенный гало, R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкокси, CN, NO<sub>2</sub>, OH, карбокси, сложный эфир карбокси, тиол, тиоэфир, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>галоалкил (1-6 атомов галогена), C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил. Данные группы включают 2-, 3- и 4-алкоксифенил(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил), 2-, 3- и 4-метоксифенил, 2-, 3- и 4-этоксифенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- и 3,5-диэтоксифенил, 2- и 3-карбоксиэтокси-4-гидроксифенил, 2- и 3-этокси-4-гидроксифенил, 2- и 3-этокси-5-гидроксифенил, 2- и 3-этокси-6-гидроксифенил, 2-, 3- и 4-О-ацетилфенил, 2-, 3- и 4-диметиламинофенил, 2-, 3- и 4-метилмеркаптофенил, 2-, 3- и 4-галофенил (включая 2-, 3- и 4-фторфенил и 2-, 3- и 4-хлорфенил), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- и 3,5-диметилфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- и 3,5-бискарбоксиэтилфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- и 3,5-диметоксифенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- и 3,5-дигалофенил (включая 2,4-дифторфенил и 3,5-дифторфенил), 2-, 3- и 4-галоалкилфенил (1-5 атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, включая 4-трифторметилфенил), 2-, 3- и 4-цианофенил, 2-, 3- и 4-нитрофенил, 2-, 3- и 4-галоалкилбензил (1-5 атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, включая 4-трифторметилбензил и 2-, 3- и 4-трихлорметилфенил и 2-, 3- и 4- трихлорметилфенил), 4-N-метилпиперидинил, 3-N-метилпиперидинил, 1-этилпиперазинил, бензил, алкилсалицилфенил (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, включая 2-, 3- и 4-этилсалицилфенил), 2-,3- и 4-ацетилфенил, 1,8-дигидроксинафтил (-C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>-OH) и арилоксиэтил [C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>арил (включая феноксиэтил)], 2,2-дигидроксибифенил, 2-, 3- и 4-N,N-диалкиламинофенол, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, триметоксибензил, триэтоксбензил, 2-алкилпиридинил (C<sub>1-4</sub>алкил);



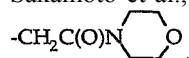
Сложные эфиры 2-карбоксифенила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>арил (включая бензил, -CH<sub>2</sub>-пирролил, -CH<sub>2</sub>-тиенил, -CH<sub>2</sub>-имидазолил, -CH<sub>2</sub>-оксазолил, -CH<sub>2</sub>-изоксазолил, -CH<sub>2</sub>-тиазолил, -CH<sub>2</sub>-изотиазолил, -CH<sub>2</sub>-пиразолил, -CH<sub>2</sub>-пиридинил и -CH<sub>2</sub>-пиримидинил), замещенный в арильной части 3-5 атомами галогена, 1-2 атомами или группами, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкокси (включая метокси и этокси), циано, нитро, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>галоалкила (1-6 атомов галогена, включая -CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила (включая метил и этил), C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенила или C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкинила;

алкоксиэтил [C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, включая -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> (метоксиэтил)];

алкил, замещенный любой из групп, приведенных выше для арила, в частности, OH или 1-3 атомами гало (включая -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>,



-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>); ; -N-2-пропилморфолино, 2,3-дигидро-6-гидроксиинден, сезамол, катехоловый моноэфир, -CH<sub>2</sub>-C(O)-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-S(O)(R<sup>1</sup>), -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>1</sup>), -CH<sub>2</sub>-CH(OC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)-CH<sub>2</sub>(OC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>), холестерил, енолпириват (HOOC-C(=CH<sub>2</sub>)-), глицерин, моносахарид из 5-6 атомов углерода, дисахарид или олигосахарид (3-9 моносахаридных остатков); триглицериды, такие как α-D-β-диглицериды (где жирные кислоты, составляющие липиды глицериднов, в основном представляют собой природные насыщенные или ненасыщенные C<sub>6-26</sub>, C<sub>6-18</sub> или C<sub>6-10</sub>жирные кислоты, такие как линоленовая, лавровая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, пальмитолеиновая, линоленовая и т.п. жирные кислоты), связанные с ацилом исходных соединений в данном контексте посредством глицерильного кислорода триглицерида; фосфолипиды, связанные с карбоксильной группой посредством фосфата фосфолипида; фталидил (показан на фиг. 1 статьи Clayton et al., *Antimicrob. Agents Chemo.* 5(6):670-671 [1974]); циклические карбонаты, такие как (5-Rd-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метилловые сложные эфиры (см. статью Sakamoto et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32(6)2241-2248 [1984]),



где Rd представляет собой R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> или арил; и

Гидроксильные группы соединений, соответствующих данному изобретению, необязательно замещены одной из групп III, IV или V, описанных в заявке WO 94/021604 или изопропилном.

Соединения, соответствующие изобретению, включают обладающие ингибирующей ВГС активностью, а также промежуточные соединения, которые используют для получения активных соединений. Термин "соединение, ингибирующее ВГС" включает те соединения, которые ингибируют ВГС.



Как правило, соединения, соответствующие изобретению, имеют молекулярную массу от приблизительно 200 а.е.м. (атомных единиц массы) до приблизительно 10000 а.е.м. В частном варианте осуществления изобретения соединения имеют молекулярную массу меньше чем приблизительно 5000 а.е.м. В другом частном варианте осуществления изобретения соединения имеют молекулярную массу меньше чем приблизительно 2500 а.е.м. В другом частном варианте осуществления изобретения соединения имеют молекулярную массу меньше чем приблизительно 1000 а.е.м. В другом частном варианте осуществления изобретения соединения имеют молекулярную массу меньше чем приблизительно 800 а.е.м. В другом частном варианте осуществления изобретения соединения имеют молекулярную массу меньше чем приблизительно 600 а.е.м. И в другом частном варианте осуществления изобретения соединения имеют молекулярную массу меньше чем приблизительно 600 а.е.м и молекулярную массу больше чем приблизительно 400 а.е.м.

Соединения, соответствующие изобретению, также, как правило, имеют  $\log D$  (полярность) меньше чем приблизительно 5. В одном варианте осуществления изобретения предусматривает соединения, имеющие  $\log D$  меньше чем приблизительно 4. В другом варианте осуществления изобретения предусматривает соединения, имеющие  $\log D$  меньше чем приблизительно 3. В другом варианте осуществления изобретения предусматривает соединения, имеющие  $\log D$  больше чем приблизительно -5. В другом варианте осуществления изобретения предусматривает соединения, имеющие  $\log D$  больше чем приблизительно -3, и в другом варианте осуществления изобретения предусматривает соединения, имеющие  $\log D$  больше чем приблизительно 0 и меньше чем приблизительно 3.

Выбранные заместители в соединениях, соответствующих изобретению, присутствуют рекурсивно. В данном контексте термин "рекурсивный заместитель" означает, что заместитель может представлять свой другой вариант. Теоретически вследствие рекурсивной природы данных заместителей в любом данном варианте осуществления может присутствовать большое количество заместителей. Например,  $R^x$  включает заместитель  $R^y$ .  $R^y$  может представлять собой  $R^2$ , который, в свою очередь, может представлять собой  $R^3$ . Если выбирают, что  $R^3$  представляет собой  $R^{3c}$ , то можно выбрать второй вариант  $R^x$ . Обычный специалист в области медицинской химии понимает, что общее число данных заместителей разумно ограничено требуемыми свойствами предполагаемого соединения. Данные свойства включают в качестве примера, а не ограничения физические свойства, такие как молекулярная масса, растворимость или  $\log P$ , свойства, связанные с применением, такие как активность в отношении предполагаемой мишени, и практические свойства, такие как простота синтеза.

В качестве примера, а не ограничения все,  $A^3$ ,  $A^2$  и  $R^1$ , представляют собой рекурсивные заместители в ряде вариантов осуществления. Как правило, каждый из них независимо друг от друга может быть включен 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 раз в данном варианте осуществления. Более типично, когда каждый из них независимо друг от друга может быть включен 12 или меньше раз в данном варианте осуществления. Всякий раз, когда соединение, описанное в данном контексте, замещено больше чем одной из одинаково обозначенных групп, например, " $R^1$ " или " $A^3$ ", будет понятно, что группы могут быть одинаковыми или различными, т.е. каждая группа выбрана независимо от другой. Волнистые линии указывают центр присоединений ковалентной связи к примыкающим группам, структурам или атомам.

В одном варианте осуществления изобретения соединение находится в выделенной или очищенной форме. Как правило, термин "выделенный и очищенный" означает, что соединение в существенной степени свободно от биологических материалов (например, крови, ткани, клеток, т.п.). В одном частном варианте осуществления изобретения термин означает, что соединение или конъюгат, соответствующие изобретению, по меньшей мере приблизительно на 50 мас.% свободны от биологических материалов; в другом частном варианте осуществления термин означает, что соединение или конъюгат, соответствующие изобретению, по меньшей мере приблизительно на 75 мас.% свободны от биологических материалов; в другом частном варианте осуществления термин означает, что соединение или конъюгат, соответствующие изобретению, по меньшей мере приблизительно на 90 мас.% свободны от биологических материалов; в другом частном варианте осуществления термин означает, что соединение или конъюгат, соответствующие изобретению, по меньшей мере приблизительно на 98 мас.% свободны от биологических материалов, и в другом частном варианте осуществления термин означает, что соединение или конъюгат, соответствующие изобретению, по меньшей мере приблизительно на 99 мас.% свободны от биологических материалов. В другом частном варианте осуществления изобретения предусматривает соединения или конъюгаты, соответствующие изобретению, которые получены синтетическим путем (например, *ex vivo*).

#### Накопление в клетке

В одном варианте осуществления изобретения предусматривает соединения, способные накапливаться в человеческих РВМС (моноклеарных клетках периферической крови). РВМС относятся к клеткам крови, имеющим округлые лимфоциты и моноциты. Физиологическая роль РВМС состоит в том, что они представляют собой важные компоненты механизма, действующего против инфекции. РВМС можно выделить из гепаринизированной цельной крови нормальных здоровых доноров или лейкоцитных пленок с помощью стандартного центрифугирования в градиенте плотности и собрать из гра-

ницы раздела, промыть (например, забуференным фосфатом соевым раствором) и хранить в замораживаемой среде. РВМС можно культивировать в многоруночных планшетах. В различные периоды культивирования либо можно удалить супернатант для оценки, либо можно собрать и анализировать клетки (см. статью Smith R. et al. (2003) Blood 102(7): 2532-2540). Соединения, соответствующие данному варианту осуществления, могут далее включать фосфонат или фосфонатную пролекарственную форму. Более типично, когда фосфонат или фосфонатная пролекарственная форма может иметь структуру  $A^3$ , как описано в данном контексте.

### Стереоизомеры

Соединения, соответствующие изобретению, могут иметь хиральные центры, например хиральные атомы углерода или фосфора. Соединения, соответствующие изобретению, таким образом, включают смеси всех стереоизомеров, в том числе энантиомеров, диастереомеров и атропоизомеров. Кроме того, соединения, соответствующие изобретению, включают обогащенные или разделенные оптические изомеры в любом из всех асимметричных хиральных атомов. Другими словами, хиральные центры, очевидные из описания, представлены как хиральные изомеры или рацемические смеси. Все, как рацемические, так и диастереомерные смеси, а также отдельные оптические изомеры, выделенные или синтезированные, в существенной степени свободные от своих энантиомерных или диастереомерных партнеров, входят в объем изобретения. Рацемические смеси разделяют на их отдельные в существенной степени оптически чистые изомеры посредством хорошо известных способов, таких как, например, разделение диастереомерных солей, образованных с оптически активными дополнительными соединениями, например кислотами или основаниями, с последующим превращением обратно в оптически активные субстанции. В большинстве случаев требуемый оптический изомер синтезируют посредством стереоспецифических реакций, начиная с подходящего стереоизомера требуемого исходного материала.

Соединения, соответствующие изобретению, в ряде случаев могут также существовать как таутомерные изомеры. Хотя может быть описана только одна делокализованная резонансная структура, предусматривают, что все данные формы входят в объем изобретения. Например, могут существовать энантиомерные таутомеры для пуриновой, пиримидиновой, имидазольной, гуанидиновой, амидиновой и тетразольной систем, и все их возможные таутомерные формы входят в объем изобретения.

### Соли и гидраты

Примеры физиологически приемлемых солей соединений, соответствующих изобретению, включают соли, полученные из соответствующего основания, такие как соли щелочного металла (например, натрия), соли щелочно-земельного металла (например, магния), аммония и  $NX_4^+$  (где X означает  $C_1$ - $C_4$ алкил). Физиологически приемлемые соли атома водорода или аминогруппы включают соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, яблочная, изетионовая, лактобионовая и янтарная кислоты; органических сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты, и неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Физиологически приемлемые соли соединения гидроксигруппы включают анион указанного соединения в сочетании с подходящим катионом, таким как  $Na^+$  и  $NX_4^+$  (где X независимо выбрано из H или  $C_1$ - $C_4$ алкильной группы).

Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, соответствующих изобретению, будут, как правило, физиологически приемлемыми, т.е. они будут представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислоты или основания, которые не являются физиологически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке физиологически приемлемого соединения. Все соли, получены ли они или нет из физиологически приемлемой кислоты или основания, входят в объем настоящего изобретения.

Соли металлов, как правило, получают реакцией гидроксида металла с соединением, соответствующим данному изобретению. Примерами солей металлов, которые получают данным путем, являются соли, содержащие  $Li^+$ ,  $Na^+$  и  $K^+$ . Менее растворимую соль металла можно осадить из раствора более растворимой соли посредством добавления соединения подходящего металла. Кроме того, соли могут быть образованы посредством введения кислоты из ряда органических и неорганических кислот, например HCl, HBr,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , или органических сульфоновых кислот, в основные центры, как правило, амины, или в кислотные группы. Наконец, следует иметь в виду, что композиции, представленные в данном контексте, включают соединения, соответствующие изобретению, в их неионизированной, а также цитионной форме, и комбинации со стехиометрическими количествами воды как в гидратах.

Кроме того, в объем данного изобретения включают соли исходных соединений с одной или более аминокислот. Подходят любые из природных или неприродных аминокислот, особенно природные аминокислоты, обнаруживаемые в виде белковых компонентов, хотя аминокислота, как правило, представляет собой несущую боковую цепь с основной или кислотной группой, например лизин, аргинин или глутаминовую кислоту, или нейтральной группой, такую как глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин или лейцин.

### Способы ингибирования ВГС

Другой аспект изобретения относится к способам ингибирования активности ВГС, включающим стадию обработки образца, предположительно содержащего ВГС, соединением или композицией, соответствующими изобретению.

Соединения, соответствующие изобретению, могут действовать как ингибиторы ВГС, как промежуточные продукты для данных ингибиторов или иметь другие применения, как описано ниже. Ингибиторы будут, как правило, связываться с положениями на поверхности или в полости печени. Соединения, связывающиеся в печени, могут связываться с различной степенью обратимости. Те соединения, которые связываются в существенной степени необратимо, являются наилучшими кандидатами для применения в данном способе, соответствующем изобретению. После введения метки в существенной степени необратимо связывающиеся соединения используют в качестве зондов для детекции ВГС. Соответственно изобретение относится к способам детекции NS3 в образце, предположительно содержащим ВГС, включающим стадии: обработки образца, предположительно содержащего ВГС, композицией, включающей соединение, соответствующее изобретению, связанное с меткой, и наблюдение эффекта образца на активность метки. Подходящие метки хорошо известны в области диагностики и включают стабильные свободные радикалы, флуорофоры, радиоизотопы, ферменты, хемилюминесцентные группы и хромогены. В соединения, представленные в данном контексте, вводят метку принятым образом, используя функциональные группы, такие как гидроксил или амино. В одном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (I), которое включает или которое присоединено или связано с одной или более определяемых меток.

В контексте изобретения образцы, предположительно содержащие ВГС, включают природные или искусственные материалы, такие как живые организмы, тканевые или клеточные культуры; биологические образцы, такие как образцы биологических материалов (кровь, сыворотку, мочу, спинномозговую жидкость, слезную жидкость, мокроту, слюну, образцы тканей и т.п.), лабораторные образцы, образцы продуктов питания, воды или воздуха, образцы биопродуктов, такие как клеточные экстракты, особенно рекомбинантные клетки, синтезирующие требуемый гликопротеин и т.п. Как правило, образец будет предположительно содержать ВГС. Образцы могут содержаться в любой среде, включая воду и смеси органических растворителей/воды. Образцы включают живые организмы, такие как человек, и искусственные материалы, такие как клеточные культуры.

Стадия обработки, соответствующая изобретению, включает добавление соединения, соответствующего изобретению, к образцу или она включает добавление предшественника композиции к образцу. Стадия добавления включает любой способ применения, как описано выше.

При необходимости активность ВГС после применения соединения можно регистрировать любым способом, включая прямые и непрямые способы определения активности ВГС. Предусматривают все количественные, качественные и полуколичественные способы определения активности ВГС. Как правило, применяют один из вышеописанных способов скрининга, однако применим также любой другой способ, такой как наблюдение за физиологическими показателями живого организма.

Многие организмы содержат ВГС. Соединения, соответствующие данному изобретению, используют для лечения или профилактики состояний, ассоциированных с активацией ВГС у животного или человека.

Однако при скрининге соединений, способных ингибировать ВГС, следует иметь в виду, что результаты ферментных анализов не всегда могут коррелировать с анализами на клеточных культурах. Таким образом анализ на основе клеток должен, как правило, быть основным инструментом скрининга.

### Способы скрининга ингибиторов ВГС

Соединения, соответствующие изобретению, подвергают скринингу на ингибирующую активность в отношении ВГС посредством любого из принятых способов оценки активности ферментов. В контексте изобретения, как правило, соединения сначала подвергают скринингу на ингибирование ВГС *in vitro*, и соединения, демонстрирующие ингибирующую активность, затем подвергают скринингу на активность *in vivo*. Соединения, имеющие *in vitro*  $K_i$  (константы ингибирования) меньше чем приблизительно  $5 \cdot 10^{-6}$  М, как правило, меньше чем приблизительно  $1 \cdot 10^{-7}$  М и предпочтительно меньше чем приблизительно  $5 \cdot 10^{-8}$  М, являются предпочтительными для использования *in vivo*. Используемые способы скрининга *in vitro* описаны детально.

### Фармацевтические препараты

Соединения, соответствующие данному изобретению, получают с принятыми носителями и наполнителями, которые будут выбирать в соответствии с обычной практикой. Таблетки будут включать наполнители, глиданты, инертные наполнители, связующие компоненты и т.п. Водные препараты готовят в стерильной форме и, если они предназначены для доставки путем, отличным от перорального введения, они будут изотоническими. Все препараты будут необязательно включать наполнители, такие как приведены в Handbook of Pharmaceutical Excipients (Справочник по фармацевтическим наполнителям) (1986). Наполнители включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА(этилендиаминтетрауксусная кислота), углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкил целлюло-

за, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т.п. рН препаратов лежит в интервале от приблизительно 3 до приблизительно 11, но обычно составляет приблизительно 7-10.

Хотя возможно введение активных ингредиентов в виде монокомпонента, может быть предпочтительным представлять их в виде фармацевтических препаратов. Препараты как для ветеринарного, так и для медицинского применения, соответствующие изобретению, включают по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, вместе с одним или более приемлемых носителей и необязательно с другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и физиологическим безвредным для своего реципиента.

Препараты включают подходящие для вышеописанных путей введения. Препараты могут быть удобно представлены в унифицированной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Способы и препараты в основном раскрыты в справочнике Remington's pharmaceutical Sciences (Справочник по фармацевтическим наукам Ремингтона) (Mask Publishing Co., Easton, PA), данные способы включают стадию контактирования активного ингредиента с носителем, который включает один или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, препараты получают путем однородного и тесного контактирования активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями либо обоими с последующим (при необходимости) формованием продукта.

Препараты, соответствующие настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут находиться в виде отдельных единиц, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых включает предварительно заданное количество активного ингредиента, в виде порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде либо жидкой эмульсии типа вода-в-масле. Активный ингредиент можно также вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Таблетку получают путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательных ингредиентов. Прессованные таблетки можно изготовить прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной со связующим компонентом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или разрыхляющим агентом. Формованные таблетки можно изготовить формованием в подходящем устройстве смеси порошкового активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрытыми или имеющими насечки, и они необязательно изготовлены так, чтобы обеспечивать замедленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента.

Для введения в глаз или другие наружные ткани, например рот и кожу, предпочтительно, когда препараты наносят в виде наружной мази или крема, включающих активный ингредиент(ы) в количестве, например, 0,075-20% мас./мас. (включая активный ингредиент(ы) в интервале от 0,1 до 20% с возрастанием 0,1% мас./мас., например, 0,6% мас./мас., 0,7% мас./мас. и т.п.), предпочтительно 0,2-15% мас./мас. и наиболее предпочтительно 0,5-10% мас./мас. При получении в виде мази активные ингредиенты можно использовать либо с вазелиновой, либо со смешивающейся с водой мазевой основой. Альтернативно активные ингредиенты можно получить в креме с кремовой основой типа масло-в-воде.

При необходимости водная фаза кремовой основы может включать, например, по меньшей мере 30% мас./мас. многоатомного спирта, т.е. спирта, имеющего две или более гидроксильных групп, таких как пропиленгликоль, бутан 1,3-диол, маннитол, сорбитол, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400) и их смеси. При необходимости местные препараты могут включать соединение, которое повышает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие поврежденные области. Примеры данных усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий, соответствующих данному изобретению, может быть составлена из известных ингредиентов известным образом. Хотя фаза может включать только эмульгатор (иначе называемый эмульгирующим веществом), желательно, чтобы она включала смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или обоими, жиром и маслом.

Предпочтительно, когда гидрофильный эмульгатор включают вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Предпочтительно также включение как масла, так и жира. Совместно эмульгатор(ы) со стабилизатором или без него образуют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремowych препаратов.

Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в препарате, соответствующем изобретению, включают Tween® 60, Span® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, мистиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Выбор подходящих масел или жиров для препарата основан на достижении требуемых косметических свойств. Крем предпочтительно должен быть нежирным, неокрашивающим и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать вытекания из тюбиков или других контейнеров. Мож-

но использовать одно- или двухосновные сложные алкилэфир с неразветвленной или разветвленной цепью, такие как ди-изоадипат, изоцетилстеарат, диэфир пропиленгликоля и жирных кислот кокоса, изо-пропилмирикат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известную как Crodamol CAP, последние три являются предпочтительными сложными эфирами. Они могут быть использованы как монокомпонент или в комбинации в зависимости от требуемых свойств. Альтернативно используют липиды с высокой температурой плавления, такие как бесцветный мягкий парафин и/или вазелиновое масло или другие минеральные масла.

Фармацевтические препараты, соответствующие настоящему изобретению, включают одно или более соединений, соответствующих изобретению, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические препараты, включающие активный ингредиент, могут быть в форме, подходящей для намеченного способа введения. При использовании для перорального введения можно получить, например, таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергирующиеся порошки или гранулы, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получить согласно любому способу, известному в области изготовления фармацевтических композиций, и данные композиции могут включать один или более агентов, в том числе подсластители, вкусовые добавки, красители и консерванты, чтобы получить приятный на вкус препарат. Приемлемы таблетки, содержащие активные ингредиенты в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, которые подходят для изготовления таблеток. Данные наполнители могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, лактозы моногидрат, натрий кроскармеллоза, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие или разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или акация, и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрытыми с помощью известных способов, включая микроинкапсуляцию, с целью замедления распада и всасывания в желудочно-кишечный тракт и, таким образом, получения замедленного действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для задержки во времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат в виде монокомпонента или с воском.

Препараты для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например фосфатом кальция или каолином, либо в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, вазелиновое масло или оливковое масло.

Водные суспензии, соответствующие изобретению, включают активные материалы в смеси с наполнителями, подходящими для изготовления водных суспензий. Данные наполнители включают суспендирующий агент, такой как натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, камедь трагаканта и камедь акации, и разрыхляющие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с алифатическими спиртом с длинной цепью (например, гептадекаэтиленоксидетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситоловым ангидридом (например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат). Водная суспензия может также включать один или более консервантов, таких как этил или н-пропил п-гидроксибензоат, один или более красителей, один или более вкусовых компонентов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно получить суспендированием активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как вазелиновое масло. Пероральные суспензии могут включать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как вышеприведенные, и вкусовые компоненты можно добавить, чтобы получить приятный на вкус пероральный препарат. Данные композиции можно законсервировать добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергирующиеся порошки и гранулы, соответствующие изобретению, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, дают активный ингредиент в смеси с разрыхляющим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантов. Подходящие разрыхляющие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты проиллюстрированы вышеприведенными. Могут также присутствовать дополнительные наполнители, например подсластители, вкусовые компоненты и красители.

Фармацевтические композиции, соответствующие изобретению, могут быть также в форме эмульсий типа масло в воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как вазелиновое масло, или их смесь. Подхо-

дящие эмульгаторы включают природные камеди, такие как камедь акации и камедь трагаканта, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот, и гекситоловые ангидриды, такие как сорбитмоноолеат, продукты конденсации данных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат. Эмульсия может также включать подсластители и вкусовые компоненты. Сиропы и эликсиры можно приготовить с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Данные препараты могут также включать средство, уменьшающее раздражение, консервант, вкусовой компонент или краситель.

Фармацевтические композиции, соответствующие изобретению, могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная или масляная суспензия. Данную суспензию можно изготовить в соответствии с известным уровнем техники с использованием тех подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,3-бутандиоле, или может быть получен как лиофилизированный порошок. Из приемлемых носителей или растворителей можно использовать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла можно традиционно использовать в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, могут быть аналогичным образом использованы при получении инъекционных препаратов.

Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с носителем для получения однократной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина, которого лечат, и конкретного способа введения. Например, препарат с пролонгированным действием, предназначенный для перорального введения человеку, может включать приблизительно 1-1000 мг активного материала, смешанного с соответствующим и удобным количеством материала носителя, которое может варьировать от приблизительно 5 до приблизительно 95% от композиций в целом (масса:масса). Можно приготовить фармацевтическую композицию, обеспечивающую легко измеряемые количества для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может включать от приблизительно 3 до 500 мкг активного ингредиента/мл раствора, чтобы происходила инфузия подходящего объема со скоростью приблизительно 30 мл/ч.

Препараты, подходящие для введения в глаз, включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, в частности, в водном растворителе для активного ингредиента.

Предпочтительно, когда активный ингредиент находится в данных препаратах в концентрации 0,5-20%, преимущественно 0,5-10%, в частности приблизительно 1,5% мас./мас.

Препараты, подходящие для местного применения в полости рта, включают лепешки, содержащие активный ингредиент в основе с вкусовой добавкой, обычно сахарозой, и акацию или трагакант, пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахарозу и акацию, и полоскания для рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Препараты для ректального применения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Препараты, подходящие для внутрилегочного или назального применения имеют размер частиц, например, в интервале от 0,1 до 500 мкм (включая размеры частиц в интервале от 0,1 до 500 мкм при приращении в микронах, таком как 0,5, 1, 30, 35 мкм и т.п.), которые вводят быстрой ингаляцией через носовую проход или ингаляцией через рот, чтобы достигнуть альвеолярных мешочков. Подходящие препараты включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Препараты, подходящие для введения аэрозолем или сухим порошком, можно получить согласно принятым способам и можно доставить с другими терапевтическими агентами, такими как соединения, ранее используемые для лечения или профилактики состояний, ассоциированных с активностью ВГС.

Препараты, подходящие для вагинального применения, могут находиться в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или препаратов спреев, содержащих кроме активного ингредиента такие носители, которые известны как подходящие в области техники.

Препараты, подходящие для парентерального применения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут включать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые делают препарат изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и сгустители.

Препараты представлены в однодозных или многодозных контейнерах, например запаянных ампулах и флаконах, и их можно хранить в полученном сублимационной сушкой (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы для немедленного применения получают из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа. Предпочтительными унифици-

рованными лекарственными препаратами являются те, которые содержат суточную дозу или унифицированную суточную субдозу, как представлено выше в данном контексте, или ее соответствующую фракцию активного ингредиента.

Следует иметь в виду, что кроме ингредиентов, особо отмеченных выше, препараты, соответствующие данному изобретению, могут включать другие агенты, принятые в области техники, имеющие отношение к типу обсуждаемого препарата, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать вкусовые добавки.

Кроме того, изобретение предусматривает ветеринарные композиции, включающие по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, вместе с ветеринарным носителем для него.

Ветеринарные носители представляют собой материалы, используемые для цели введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые в других отношениях инертны или приемлемы в области ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Данные ветеринарные композиции можно вводить перорально, парентерально или другим требуемым путем.

Соединения, соответствующие изобретению, можно также получить, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение активного ингредиента для получения возможности менее частого дозирования или для улучшения фармакокинетического профиля или профиля токсичности активного ингредиента. Соответственно, изобретение также предусматривает композиции, включающие одно или более соединений, соответствующих изобретению, изготовленные для замедленного или контролируемого высвобождения.

Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от природы состояния, которое лечат, токсичности, используют ли соединение профилактически (более низкие дозы), способа доставки и фармацевтического препарата и будет определена лечащим врачом с использованием принятых исследований повышения дозы. Можно ожидать, что она будет составлять от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела/день. Как правило, от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг массы тела/день. Более типично от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг/кг массы тела/день. Более типично от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5 мг/кг массы тела/день. Например, суточная потенциальная доза для взрослого человека массы тела приблизительно 70 кг будет лежать в интервале от 1 до 1000 мг, предпочтительно от 5 до 500 мг и может иметь форму однократной или многократных доз.

#### **Пути введения**

Одно или более соединений, соответствующих изобретению (в данном контексте обозначают как активные ингредиенты), вводят любым путем, соответствующим состоянию, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая защечный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. Следует иметь в виду, что предпочтительный путь может изменяться в зависимости, например, от состояния реципиента. Преимущество соединений, соответствующих данному изобретению, состоит в том, что они биодоступны при пероральном введении и их можно дозировать перорально.

#### **Комбинированная терапия**

Активные ингредиенты, соответствующие изобретению, можно также использовать в комбинации с другими активными ингредиентами. Данные комбинации выбирают на основе состояния, которое лечат, с учетом перекрестной реактивности ингредиентов и фармакологических свойств комбинации.

Возможно также объединить любое соединение, соответствующее изобретению, с одним или более других активных ингредиентов в единичной лекарственной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированную терапию можно применять как схему одновременного или последовательного введения. При последовательном введении комбинацию можно применять в виде двух или более введений.

Комбинированная терапия может давать "синергию" и "синергический эффект", т.е. эффект, достигаемый, когда активные ингредиенты используют вместе, больше чем сумма эффектов, которые являются результатом отдельного использования соединений. Синергический эффект может достигаться, когда активные ингредиенты: (1) получают совместно и вводят одновременно в комбинированном препарате, (2) доставляют поочередно или параллельно в виде отдельных препаратов, или (3) посредством какой-либо другой схемы. При доставке в чередующейся терапии "синергический эффект может достигаться, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например, в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах либо посредством разных инъекций в отдельных шприцах. Как правило, во время чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т.е. серийно, тогда как при комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят совместно.

#### **Метаболиты соединений, соответствующих изобретению**

Кроме того, в объем данного изобретения входят продукты метаболизма *in vivo* соединений, описанных в данном контексте. Данные продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, эстерификации и т.п. введенного соединения, в основном вследствие

ферментативных процессов. Соответственно изобретение включает соединения, полученные способом, включающим контактирование соединения, соответствующего данному изобретению, с млекопитающим в период времени, достаточный для получения продукта его метаболизма. Данные продукты, как правило, идентифицируют путем получения несущего радиоактивную метку (например,  $C^{14}$  или  $H^3$ ) соединения, соответствующего изобретению, его парентерального введения в определяемой дозе (например, больше чем приблизительно 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, предоставления достаточного времени для протекания метаболизма [метаболического превращения] (как правило, приблизительно от 30 с до 30 ч) и выделения продуктов его превращения из мочи, крови или других биологических образцов. Данные продукты легко выделить, поскольку они помечены (другие выделяют с использованием антител, способных связывать эпитопы, сохраняющиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяют принятым способом, например, с помощью МС или ЯМР-анализа. Как правило, анализ метаболитов проводят тем же путем, что и принятые исследования метаболизма лекарственных препаратов, хорошо известные компетентным специалистам в области техники. Продукты превращения, при условии, что их иным образом не обнаруживают *in vivo*, используют в диагностических анализах терапевтического дозирования соединений, соответствующих изобретению, даже если они сами по себе не обладают активностью ингибирования ВГС.

Известны способы определения стабильности соединений в искусственных желудочно-кишечных выделениях. Соединения определяют в данном контексте как стабильные в желудочно-кишечном тракте, когда меньше чем приблизительно 50 мол.% защищенных групп утрачивают защиту в искусственном кишечном или желудочном соке при инкубировании в течение 1 ч при 37°C. Только то, что соединения стабильны в желудочно-кишечном тракте, не означает, что они не могут гидролизаться *in vivo*. Фосфонатные пролекарственные формы, соответствующие изобретению, как правило, будут стабильны в пищеварительной системе, но они в существенной степени гидролизуются до исходного лекарственного препарата в просвете пищеварительного тракта, печени или другом метаболическом органе или в клетках в целом.

#### **Иллюстративные способы получения соединений, соответствующих изобретению**

Изобретение также относится к способам получения композиций, соответствующих изобретению. Композиции [прим. перев. - соединения] получают любым из применимых способов органического синтеза. Многие данные способы хорошо известны в области техники. Однако многие из известных способов разработаны в работе *Compendium of Organic Synthetic Methods* (Сборник методов органического синтеза) (John Wiley & Sons, New York), т. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; т. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; т. 3, Louis S. Hegeudus and Leroy Wade, 1977; т. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; т. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984 и т. 6, Michael B. Smith; а также в монографии March, J., *Advanced Organic Chemistry, Third Edition* (Современная органическая химия, 3 изд.) (John Wiley & Sons, New York, 1985), *Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry* (Полный органический синтез. Избирательность, стратегия и эффективность в современной органической химии) в 9 томах, гл. Ред. Barry M. Trost, (Pergamon Press, New York, изд. 1993). Другие способы, подходящие для получения соединений, соответствующих изобретению, описаны в публикации международной патентной заявки WO 2006/020276.

Ряд иллюстративных способов получения композиций, соответствующих изобретению, представлен ниже. Данные способы предназначены для иллюстрации природы данных препаратов и не предназначены для ограничения объема применимых способов.

Как правило, условия реакции, такие как температура, время реакции, растворители, процедуры обработки и т.п., будут теми, которые общеизвестны в уровне техники для определенной проводимой реакции. Приведенный ссылочный материал вместе с материалом, цитируемым в данном контексте, включает детальные описания данных условий. Как правило, температуры будут составлять от -100 до 200°C, растворители будут протонными или апротонными, время реакции будет составлять от 10 с до 10 дней. Обработка, как правило, включает в себя гашение каких-либо непрореагировавших реагентов с последующим распределением между системой водного/органического слоя (экстракцией) и выделением слоя, включающего продукт.

Реакции окисления и восстановления, как правило, проводят при температурах, близких к комнатной температуре (приблизительно 20°C), хотя для восстановления гидридов металлов часто температуру снижают до 0 - -100°C, растворители, как правило, являются апротонными для восстановлений и могут быть либо протонными, либо апротонными для окислений. Время реакций подбирают так, чтобы достигнуть требуемых превращений.

Реакции конденсации, как правило, проводят при температурах, близких к комнатной температуре, хотя для неравновесных кинетически контролируемых конденсаций распространены также пониженные температуры (от 0 до -100°C). Растворители могут быть либо протонными (обычно в равновесных реакциях) или апротонными (обычно в кинетически контролируемых реакциях).

Стандартные способы синтеза, такие как азетропное удаление побочных продуктов реакции и использование безводных условий реакции (например, среды инертного газа), общеприняты в области техники и будут использоваться, когда они применимы.



Термины "обработанный", "процесс обработки", "обработка" и т.п. при использовании в связи с операцией химического синтеза означают контактирование, смешивание, проведение реакции, создание возможности реакции, приведение в контакт и другие термины, обычные для области техники, предназначенные для того, чтобы показать, что одну или более химических структур обрабатывают так, чтобы превратить ее в одну или более других химических структур. Это означает, что выражение "обработка соединения один соединением два" является синонимом выражения "создание возможности для соединения один реагировать с соединением два", "контактирование соединения один с соединением два", "проведение реакции соединения один с соединением два" и других выражений, принятых в области органического синтеза для корректного обозначения того, что соединение один "обрабатывают", "вступает в реакцию", "дают возможность реагировать" и т.д. с соединением два. Например, термин обработка указывает на рациональный и эффективный способ, в котором дают возможность вступать в реакцию органическим химическим соединениям. Пока не указано иначе, предусматривают нормальные концентрации (0,01 М - 10 М, как правило, 0,1 М - 1 М), температуры (от -100 до 250°C, как правило от -78 до 150°C, более типично от -78 до 100°C, еще более типично от 0 до 100°C), реакционные емкости (как правило, стеклянные, пластиковые, металлические), растворители, давления, атмосферы (как правило, воздух для реакций, нечувствительных к кислороду и воде, или азот либо аргон для чувствительных к кислороду или воде) и т.д. Сведения о подобных реакциях, известных в области органического синтеза, используют при выборе условий и оборудования для "обработки" в заданном способе. В частности, обычный специалист в области органического синтеза выбирает условия и оборудование, которое, как обоснованно ожидают, позволяет успешно проводить химические реакции, соответствующие описанным процессам, на основе знаний в области техники.

Модификации каждой из иллюстративных схем и в примерах (далее "иллюстративные схемы") приводят к получению различных аналогов специфических иллюстративных материалов. Вышеприведенные ссылки, описывающие подходящие способы органического синтеза, применимы к данным модификациям. В каждой из иллюстративных схем может быть полезным отделить продукты реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Требуемые продукты каждой стадии или серии стадий отделяют и/или очищают (далее отделяют) до требуемой степени гомогенности способами, принятыми в области техники. Как правило, данные разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, отгонку, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое число способов в том числе, например, способы и оборудование для обращенно-фазовой и нормально-фазовой, эксклюзионной по размеру, ионообменной, жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления, лабораторной аналитической, с искусственным подвижным слоем (SMB) и препаративной тонко- или толстослойной хроматографии, а также способы лабораторной тонкослойной и экспресс-хроматографии.

Другой класс способов разделения включает обработку смеси реагентом, выбранным для того, чтобы связывать или иным образом делать отделяемым требуемый продукт, непрореагировавший исходный материал, побочный продукт реакции и т.п. Данные реагенты включают адсорбенты или абсорбенты, такие как активированный уголь, молекулярные сита, ионообменные среды и т.п. Альтернативно реагенты могут представлять собой кислоты в случае основного материала, основания в случае кислотного материала, связывающие реагенты, такие как антитела, связывающие белки, избирательные хелаторы, такие как краун-эфир, жидкие/жидкие ионные экстракционные реагенты (LIX) или им подобные.

Выбор соответствующих способов разделения зависит от природы включенных материалов. Например, температура кипения и молекулярная масса при отгонке и сублимации, наличие или отсутствие функциональных групп в хроматографии, стабильность материалов в кислой и щелочной среде в многофазной экстракции и т.п. Компетентный специалист в области техники будет применять способы, которые с наибольшей вероятностью позволяют достигнуть требуемого разделения.

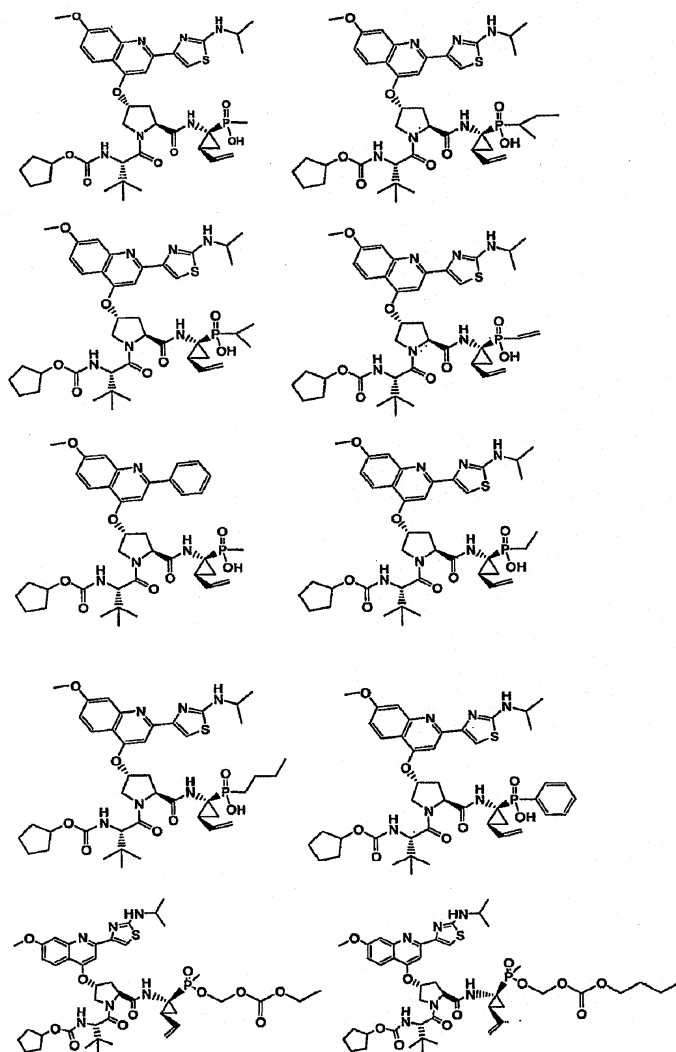
Отдельный стереоизомер, например энантиомер, в существенной степени свободный от своего стереоизомера, можно получить путем разделения рацемической смеси с использованием такого способа, как получение диастереомеров с помощью оптически активных разделяющих агентов (см. статью *Stereochemistry of Carbon Compounds* (Стереохимия углеродных соединений), (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений, соответствующих изобретению, можно разделить и выделить подходящим способом, включая: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры и (3) разделение в существенной степени чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях.

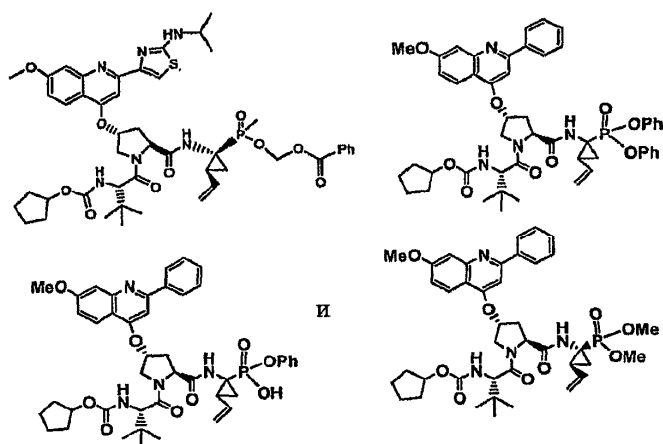
В рамках способа (1) диастереомерные соли можно получить путем реакции энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин,  $\alpha$ -метил- $\beta$ -фенилэтиламин (амфетамин) и т.п., с асимметричными соединениями, несущими кислотную функциональность, таким как карбоновая кислота и сульфоновая кислота. Можно вызвать разделение диастереомерных солей фракционной кристаллизацией или ионной хроматографией. Для разделения оптических изомеров аминосоедине-

ний добавление хиральных карбоновых или сульфоновых кислот, таких как камфорсульфоновая кислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может привести в результате к образованию диастереомерных солей.

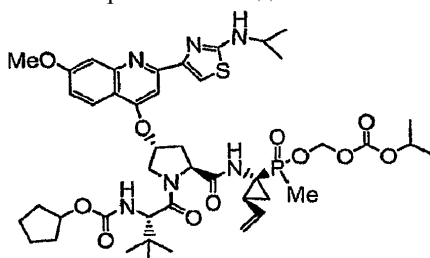
Альтернативно согласно способу (2) разделяемый субстрат реагирует с одним энантимером хирального соединения с образованием диастереомерной пары (см. монографию Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds* (Стереохимия органических соединений). John Wiley & Sons, Inc., стр. 322). Диастереомерные соединения можно получить путем реакции асимметричных соединений с энантимерно чистыми хиральными дериватирующими реагентами, такими как ментильные производные, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом с получением свободного энантимерно чистого ксантена. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных сложных эфиров, таких как ментилловый сложный эфир, например (-)-ментилхлорформиат, в присутствии основания или сложного эфира Мошера,  $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)фенилацетата (см. статью Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), рацемической смеси и анализ ЯМР-спектра на присутствие двух атропизомерных диастереомеров. Стабильные диастереомеры атропизомерных соединений можно разделить и выделить нормально- и обращенно-фазовой хроматографией, следуя способам разделения атропизомерных нафтил-изохинолинов (см. Noye T., WO 96/15111). Способом (3) рацемическую смесь двух энантимеров можно разделить хроматографией с использованием хиральной стационарной фазы (см. монографию *Chiral Liquid Chromatography* (Хиральная жидкостная хроматография), (1989), под ред. W. J. Lough, Chapman and Hall, New York; статью Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Обогащенные или очищенные энантимеры можно разделить способами, используемыми для разделения других хиральных молекул с асимметричными атомами углерода, такими как оптическое вращение и хиральный дихроизм.

Частные варианты осуществления публикации международной патентной заявки No WO 2006/020276 относятся к ряду конкретных соединений. В одном частном варианте осуществления изобретенные соединения не включают следующие соединения:

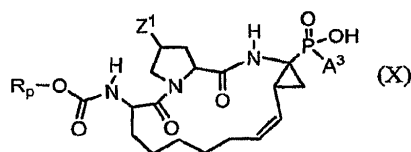




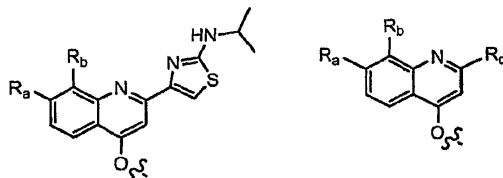
В другом варианте осуществления изобретенные соединения не включают следующее соединение:



В другом варианте осуществления изобретенные соединения не включают соединение формулы (X):



или его фармацевтически приемлемую соль либо пролекарственную форму, где  $R_p$  представляет собой циклопентил или трет-бутил;  $Z^1$  выбрано из следующих структур:



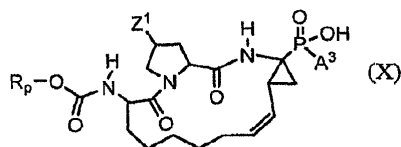
$R_a$  представляет собой метокси;

$R_b$  представляет собой H;

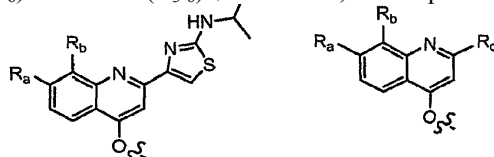
$R_c$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, I,  $(C_{1-6})$  алкилом или  $(C_{1-6})$  алкокси; и

$A^3$  имеет любое из значений, определенных в данном контексте.

В другом варианте осуществления изобретения соединения, соответствующие изобретению, исключают соединение формулы (X)



или его фармацевтически приемлемую соль либо пролекарственную форму, где  $R_p$  представляет собой  $(C_{1-6})$  алкил или  $(C_{3-6})$  циклоалкил;  $Z^1$  выбрано из следующих структур:



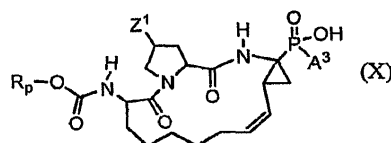
$R^a$  представляет собой метокси;

$R_b$  представляет собой H;

$R_c$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, I,  $(C_{1-6})$  алкилом или  $(C_{1-6})$ алкокси; и

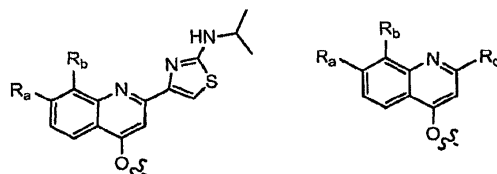
$A^3$  имеет любое из значений, определенных в данном контексте.

В другом варианте осуществления изобретения соединения, соответствующие изобретению, исключают соединение формулы (X)



или его фармацевтически приемлемую соль либо пролекарственную форму, где

$R_p$  представляет собой циклопентил или трет-бутил;  $Z^1$  выбрано из следующих структур:

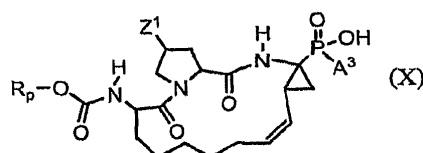


$R_a$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкокси;  $R_b$  представляет собой H;

$R_c$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, I,  $(C_{1-6})$  алкилом или  $(C_{1-6})$ алкокси, и

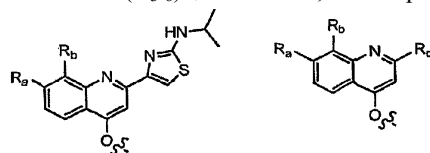
$A^3$  имеет любое из значений, определенных в данном контексте.

В другом варианте осуществления изобретения соединения, соответствующие изобретению, исключают соединение формулы (X)



или его фармацевтически приемлемую соль либо пролекарственную форму, где

$R_p$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил или  $(C_{3-6})$ циклоалкил;  $Z^1$  выбрано из следующих структур:



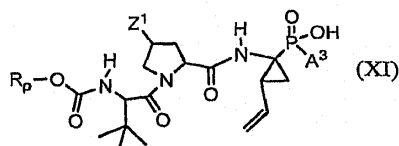
$R_a$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкокси;

$R_b$  представляет собой H;

$R_c$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, I,  $(C_{1-6})$  алкилом или  $(C_{1-6})$ алкокси, и

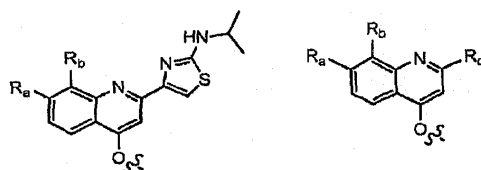
$A^3$  имеет любое из значений, определенных в данном контексте.

В другом варианте осуществления изобретения соединения, соответствующие изобретению, исключают соединение формулы (XI)



или его фармацевтически приемлемую соль либо пролекарственную форму, где

$R_p$  представляет собой циклопентил или трет-бутил;  $Z^1$  выбрано из следующих структур:



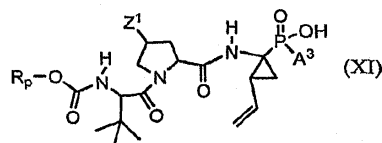
$R_a$  представляет собой метокси;

$R_b$  представляет собой H;

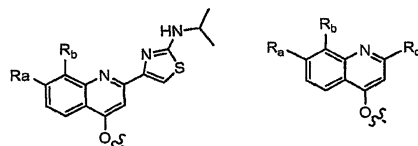
$R_c$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, I,  $(C_{1-6})$  алкилом или  $(C_{1-6})$ алкокси, и

$A^3$  имеет любое из значений, определенных в данном контексте.

В другом варианте осуществления изобретения соединения, соответствующие изобретению, исключают соединение формулы (XI):



или его фармацевтически приемлемую соль либо пролекарственную форму, где  $R_p$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил или  $(C_{3-6})$ циклоалкил;  $Z^1$  выбрано из следующих структур:



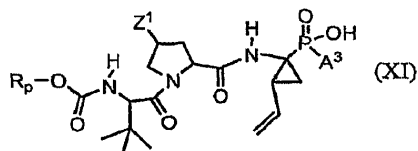
$R_a$  представляет собой метокси;

$R_b$  представляет собой H;

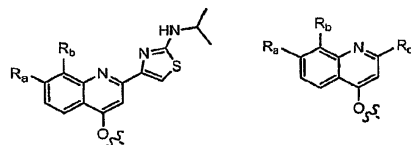
$R_c$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, I,  $(C_{1-6})$  алкилом или  $(C_{1-6})$ алкокси, и

$A^3$  имеет любое из значений, определенных в данном контексте.

В другом варианте осуществления изобретения соединения, соответствующие изобретению, исключают соединение формулы (XI)



или его фармацевтически приемлемую соль либо пролекарственную форму, где  $R_p$  представляет собой циклопентил или трет-бутил;  $Z^1$  выбрано из следующих структур:



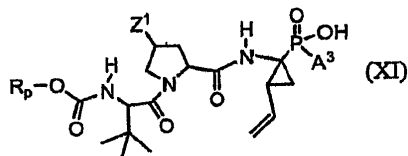
$R_a$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкокси;

$R_b$  представляет собой H;

$R_c$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, I,  $(C_{1-6})$  алкилом или  $(C_{1-6})$ алкокси, и

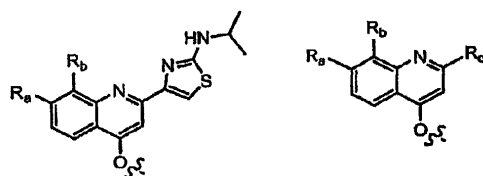
$A^3$  имеет любое из значений, определенных в данном контексте.

В другом варианте осуществления изобретения соединения, соответствующие изобретению, исключают соединение формулы (XI)



или его фармацевтически приемлемую соль либо пролекарственную форму, где:

$R_p$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил или  $(C_{3-6})$ циклоалкил;  $Z^1$  выбрано из следующих структур:



$R_a$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкокси;

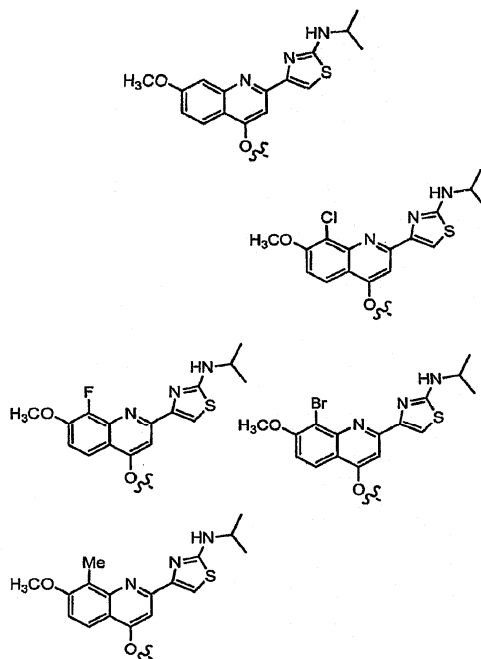
$R_b$  представляет собой H;

$R_c$  представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, I,  $(C_{1-6})$

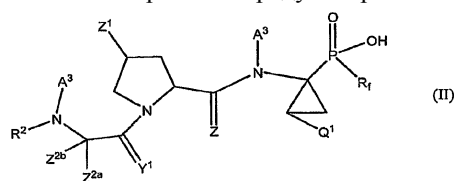
алкилом или (C<sub>1-6</sub>)алкокси, и

A<sup>3</sup> имеет любое из значений, определенных в данном контексте.

В частном варианте осуществления изобретения Z<sup>1</sup> выбрано из следующих структур:



В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемую соль, где R<sub>f</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>6</sub>арил, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S, или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, причем R<sub>f</sub> является необязательно замещенным одним или более R<sub>g</sub>;

каждый R<sub>g</sub> независимо друг от друга представляет собой гало, гидроксиль, циано, C<sub>6</sub>арилтио, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>арил, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, -C(=O)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, где каждый арил и гетероарил необязательно замещен одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, гало, гидроксиль, циано, нитро, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; и

каждый R<sub>h</sub> и R<sub>i</sub> независимо друг от друга представляют собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкил.

В частном варианте осуществления изобретения R<sub>f</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, причем R<sub>f</sub> является замещенным C<sub>6</sub>арилом, который необязательно замещен одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, гало, гидроксиль, циано, нитро, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкилом или галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

В частном варианте осуществления изобретения R<sub>f</sub> представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который замещен C<sub>6</sub>арилом, который необязательно замещен одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, гало, гидроксиль, циано, нитро, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкилом или галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

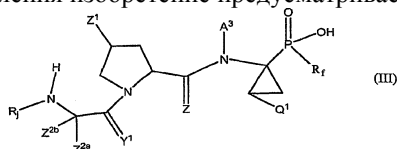
В частном варианте осуществления изобретения R<sub>f</sub> представляют собой (C<sub>1-6</sub>)алкил, замещенный фенильным циклом, который необязательно замещен 1, 2 или 3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилами, гало, гидроксиль, циано, нитро, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкилами или галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

В частном варианте осуществления изобретения R<sub>f</sub> представляет собой бензил или фенетил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилами, гало, гидроксиль, циано, нитро, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкилами или галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

В частном варианте осуществления изобретения R<sub>f</sub> представляет собой H, метил, этил, пропил, бутил, циклопропилметил, 3-бутил, 2-метилпропил, изопропил, винил, цис-1-пропенил, транс-1-пропенил, цис-1-бутил, 2-метилпропенил, 2-фенилвинил, 2-фенилэтинил, 3-метил-2-бутил, 2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-2-метилпропил, цианометил, метоксиметил, N-(2,2,2-трифторэтил)-2-аминоэтил, фенетил, 2-хлорфенетил, 2-фторфенетил, 2-метилфенетил, 2-хлор-6-фторфенетил, фенилтио-метил, бензил, 4-фторбензил, 3-фторбензил, 2-фторбензил, 4-цианобензил, 3-цианобензил, 2-циано-

бензил, 4-метоксибензил, 3-метоксибензил, 2-метоксибензил, 2-бромбензил, 2-трифторметоксибензил, 2-изопропоксибензил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-метилбензил, 2-этилбензил, 4-трифторметилбензил, 3-трифторметилбензил, 2-трифторметилбензил, 4-хлорбензил, 3-хлорбензил, 2-хлорбензил, 2,6-дифторбензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2,6-дихлорбензил, 2-метокси-6-фторбензил, 2,6-диметилбензил, 2,6-дифтор-3-хлорбензил, 2,6-дифтор-4-хлорбензил, 2-хлор-3,6-дифторбензил, 2,3,6-трифторбензил, 3-хлор-2,4-дифторбензил, 2-хлор-3,6-дифторбензил, 2,3-дихлор-6-фторбензил, 2-нитробензил, 2-аминобензил, 2-тиенилметил, 2-фурилметил, 3-фурилметил, 5-трифторметилфур-2-илметил 5-пиразолилметил, 2-оксазолилметил, 4-метилтиазол-2-илметил, 3-пиридил, 2-пиридилметил, 3-гидрокси-2-пиридилметил, 6-хлор-2-пиридилметил, 2-пиразинилметил, 5-пиримидинилметил, 2-пиримидинилметил, 4-пиримидинилметил, фенил, 2-тиазолил, N,N-диметиламинокарбонилметил, N-метиламинокарбонилметил, аминокарбонилметил, 1-пропинил или 2-метилтиазол-4-илметил.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (III):



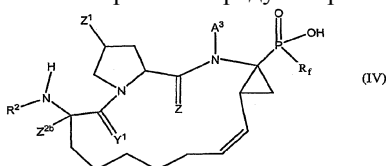
или его фармацевтически приемлемую соль, где

R<sub>3</sub> представляет собой 1-[N-(2,2,2-трифторэтил)имино]этил, α,α-дифторфенетил, циклопропилацетил, бутаноил, 4,4,4-трифторбутаноил, 3,3,3-трифторпропилсульфонил, 3,3-диметилбутаноил, циклопентиламинокарбонил, циклопропилацетил, 2-норборнанилацетил, 2-амино-3,3-диметилбутаноил, 4-метилфенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил или 4-трет-бутилтиазол-2-ил.

В частном варианте осуществления изобретения для соединения формулы (III) Z представляет собой O; Y<sup>1</sup> представляет собой O; и каждый из Z<sup>2a</sup> и Z<sup>2b</sup> представляют собой водород.

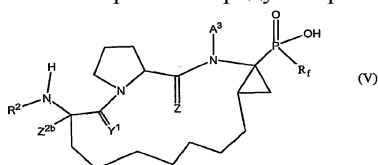
В частном варианте осуществления изобретения Q<sup>1</sup> представляет собой винил.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (IV)



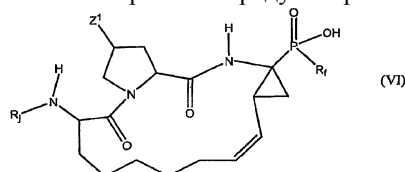
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (V)



или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (VI)



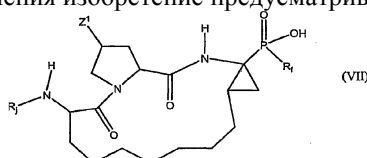
или его фармацевтически приемлемую соль, где

R<sub>f</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>6</sub>арил, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S, или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, где R<sub>f</sub> является необязательно замещенным одним или более R<sub>g</sub>; каждый R<sub>g</sub> независимо друг от друга представляет собой гало, гидрокси, циано, C<sub>6</sub>арилтио, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>арил, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, -C(=O)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, где каждый арил и гетероарил необязательно замещен одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, гало, гидрокси, циано, нитро, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкилом или галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; и

каждый R<sub>h</sub> и R<sub>i</sub> независимо друг от друга представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкил; и

R<sub>3</sub> представляет собой 1-[N-(2,2,2-трифторэтил)имино]этил, α,α-дифторфенетил, циклопропилацетил, бутаноил, 4,4,4-трифторбутаноил, 3,3,3-трифторпропилсульфонил, 3,3-диметилбутаноил, циклопентиламинокарбонил, циклопропилацетил, 2-норборнанилацетил, 2-амино-3,3-диметилбутаноил, 4-метилфенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил или 4-трет-бутилтиазол-2-ил.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (VII)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

$R_f$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_6$ арил,  $C_5$ - $C_6$ гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S, или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, причем  $R_f$  необязательно замещен одним или более  $R_g$ ;

каждый  $R_g$  независимо друг от друга представляет собой гало, гидроксид, циано,  $C_6$ арилтио,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_6$ арил,  $C_5$ - $C_6$ гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $NR_hR_i$ ,  $-C(=O)NR_hR_i$ ,

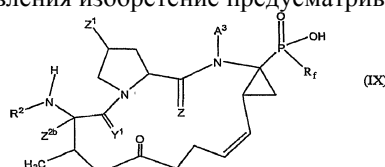
где каждый арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $C_1$ - $C_6$ алкилом, гало, гидроксидом, циано, нитро, амино,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галоалкилом или гало $C_1$ - $C_6$ алкокси; и

каждый  $R_h$  и  $R_i$  независимо друг от друга представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галоалкил; и

$R_j$  представляет собой 1-[N-(2,2,2-трифторэтил)имино]этил,  $\alpha,\alpha$ -дифторфенетил, циклопропилацетил, бутаноил, 4,4,4-трифторбутаноил, 3,3,3-трифторпропилсульфонил, 3,3-диметилбутаноил, циклопентиламинокарбонил, циклопропилацетил, 2-норборнилацетил, 2-амино-3,3-диметилбутаноил, 4-метилфенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил или 4-трет-бутилтиазол-2-ил.

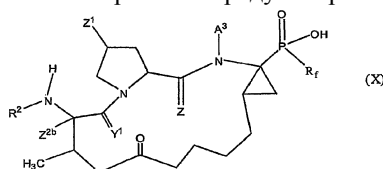
В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, которое представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (IX)



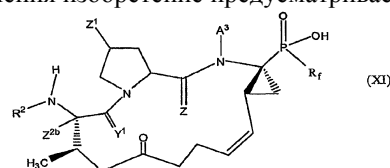
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (X)



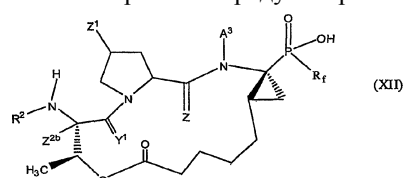
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XI)



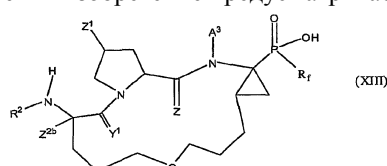
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XII)



или его фармацевтически приемлемую соль.

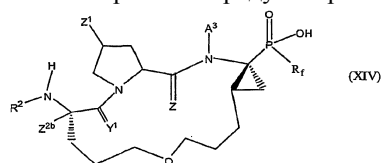
В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XIII)



или его фармацевтически приемлемую соль.

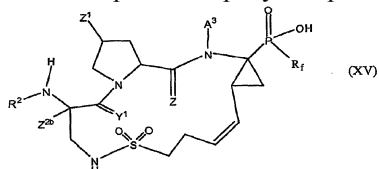


В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XIV)



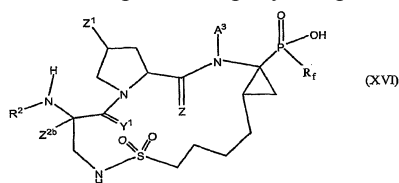
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XV)



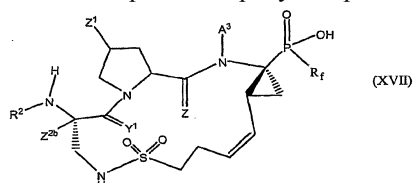
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XVI)



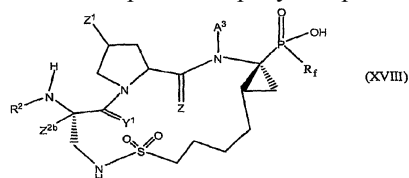
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XVII)



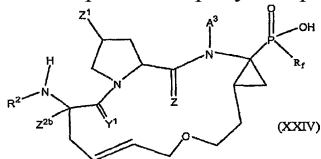
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XVIII)



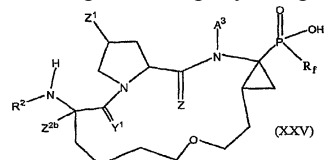
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XXIV)



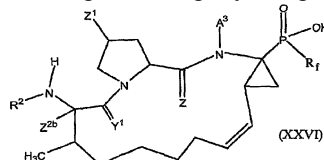
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XXV)



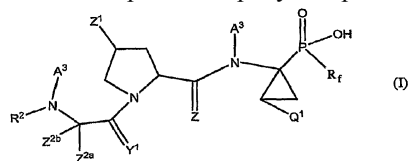
или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы (XXVI)



или его фармацевтически приемлемую соль.

В частном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение формулы I

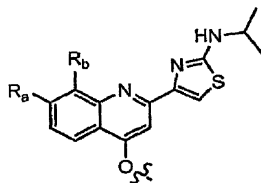


или его фармацевтически приемлемую соль, где

$R^2$  означает  $-C(O)OC_{1-6}$ алкил,  $-C(O)OC_{3-6}$ циклоалкил,  $-C(O)C_{1-6}$ алкил,  $-C(O)C_{1-6}$ алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы заместителей, включающей галоген, амино группу, фенил,  $-C(O)CH_2C_3-C_8$ циклоалкил,  $C_6$ арил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы заместителей, включающей  $C_{1-6}$ алкил и  $CF_3$ ,  $C_3-C_6$ -гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N и S, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилом,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном,  $-C(CH_3)C=NHC_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном;

$R^3$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкил;  $Y^1$  представляет собой O; Z представляет собой O;

$Z^1$  охватывается следующей структурой:



$R^a$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкокси;

$R^b$  представляет собой H, F, Cl, Br, I или  $(C_{1-6})$ алкил;

$Z^{2a}$  представляет собой H;

$Z^{2b}$  представляет собой H,  $(C_{1-6})$ алкил,  $(C_{2-8})$ алкенил,  $(C_{2-8})$ алкинил;

$Q^1$  представляет собой  $(C_{1-8})$ алкил,  $(C_{2-8})$ алкенил, либо  $Q^1$  и  $Z^{2a}$  вместе образуют необязательно замещенную  $C_{1-6}$ алкилом группу  $-(CH_2)_n-(CH=CH)_m$ , где  $n=5-8$ ,  $m=0-1$ , причем по меньшей мере одна из  $-CH_2-$  групп может быть замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из групп O, NH и  $-SO_2-$ ;

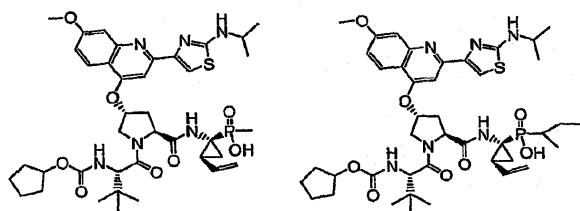
$A^3$  представляет собой H;

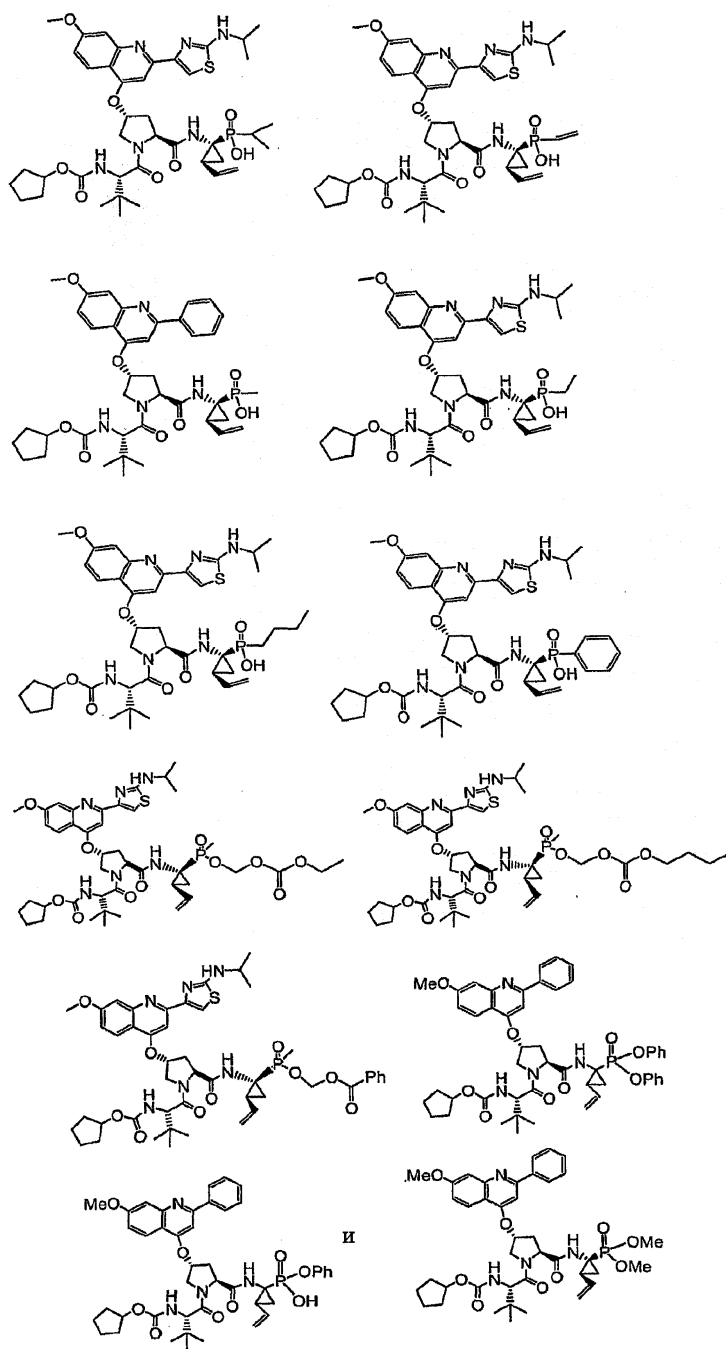
$R_f$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_6$ арил,  $C_5-C_6$ гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S, или  $C_3-C_6$ циклоалкил;

$R_f$  необязательно замещен по меньшей мере одним  $R_g$ ;

каждое  $R_g$  независимо представляет собой гало, гидроксид, циано,  $C_6$ арилтио,  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $C_6$ арил,  $C_5-C_6$ гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NR_hR_i$ ,  $-C(=O)NR_hR_i$ , где каждый арил и гетероарил необязательно замещены по меньшей мере одним  $C_{1-6}$ алкилом, гало, гидроксид, циано, нитро, амино,  $C_{1-6}$ алкокси, гало $C_{1-6}$ алкилом или гало $C_{1-6}$ алкокси, и каждый  $R_h$  и  $R_i$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галоалкил,

при условии, что соединение не является соединением любой из следующих формул:





Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

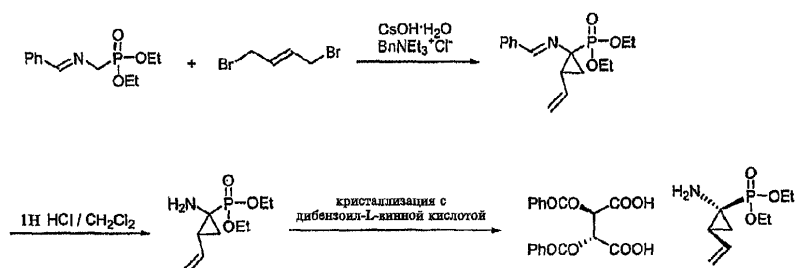
#### Схемы и примеры

Общие аспекты данных иллюстративных способов описаны ниже и в примерах. Каждый из продуктов, полученных в следующих способах, необязательно отделяют, выделяют и/или очищают перед использованием в последующих процессах. Ряд иллюстративных способов получения соединений, соответствующих изобретению, представлен в данном контексте, например, в нижеприведенных примерах. Данные способы предназначены для иллюстрации природы данных способов получения и не предназначены для ограничения объема применяемых способов. Некоторые соединения, соответствующие изобретению, можно использовать в качестве промежуточных продуктов для получения других соединений, соответствующих изобретению. Например, взаимопревращение различных фосфонатных соединений, соответствующих изобретению, иллюстрируют ниже.

#### Получение промежуточных продуктов

Получение промежуточных продуктов фосфоновой кислоты.

1. Синтез и выделение соли дибензоил-L-винной кислоты диэтил(1S,2R)-1-амино-2-этинилциклопропан-1-фосфоната:



Раствор диэтил-(N-бензилиденаминометил)-фосфоната (50 г, 196 ммоль), транс-1,4-дибром-2-бутена (50 г, 235 ммоль) и хлорида бензилтриэтиламмония (4,5 г, 19,6 ммоль) в дихлорметане (1,0 л) перемешивают при КТ (комнатной температуре), используя механическую мешалку, во время чего добавляют моногидрат гидроксида цезия (82 г, 490 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 18 ч, после чего добавляют другую порцию гидроксида цезия моногидрата (82 г, 490 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 24 ч. Затем соли отфильтровывают через слой целита 521 и позволяют фильтрату перемешиваться с 1N водной HCl при КТ в течение 3 ч. Полученную в результате смесь фильтруют через другой слой целита 521 и разделяют две фазы фильтрата. Органическую фракцию экстрагируют 1N водной HCl (250 мл · 1). Водные фракции промывают дихлорметаном (250 мл · 1) и объединенные водные фракции перемешивают с этилацетатом (500 мл) при осторожном добавлении 84 г (1 моль) NaHCO<sub>3</sub>, а затем избытка NaCl до насыщения. После того как полученную в результате смесь фильтруют через слой целита 521 для удаления избытка NaCl и некоторого количества черной смолы, два слоя разделяют и водную фракцию далее экстрагируют этилацетатом (250 мл · 2). Органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl (250 мл · 1), объединяют, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют с получением ~16,5-17 г неочищенного амина.

Неочищенный амин частично очищают колоночной хроматографией, используя 165-170 г силикагеля путем элюции этилацетатом (100%, ~500 мл), а затем 5% метанолом в этилацетате (~1200 мл). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют, что дает в результате 11,5-12 г частично очищенного амина.

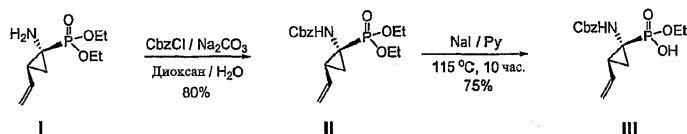
К данному амину добавляют раствор 18,8-19,6 г (1 моль экв.) дибензоил-1-винной кислоты с 151,5-158 мл ацетонитрила (5-кратно относительно количества соли). Смесь нагревают, пока она не становится раствором и медленно охлаждают при КТ с целью получения твердых веществ. После выдерживания в течение ночи твердые вещества собирают фильтрованием и промывают ацетонитрилом. Твердые вещества перекристаллизовывают из такого же количества ацетонитрила снова при КТ с получением 11,5 г оптически чистой соли.

Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,14 (br, 2H), 8,11 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,64 (tt, J = 7,5 и 1,2 Гц, 2H), 7,51 (br t, J = 7,5 Гц, 4H), 5,94 (s, 2H), 5,82 (dt, J = 17,1 и 9,9 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 17,1 и 1,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, J = 10,5 и 1,2 Гц, 1H), 4,11-4,26 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,33-1,47 (m, 2H), 1,37 (dt, J = 10,2 и 7,2 Гц, 6H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 22,55.

Аналитические данные: оптическую чистоту амина можно определить по данным <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии амида Мошера в ДМСО-d<sub>6</sub>. Перекристаллизованный материал (25 мг) растворяют в смеси насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и насыщенного водного NaCl (5 мл) и экстрагируют свободный амин с использованием дихлорметана (10 мл · 2). Экстракты однократно промывают смесью насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и насыщенного водного NaCl (5 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют.

К раствору остатка и N,N-диметиламинопиридина (~3,5 мг) в пиридине (0,1 мл) добавляют (R)-(-)-α-метокси-α-(трифторметил)фенилацетилхлорид при КТ. После перемешивания в течение 1,5 ч пиридин упаривают и остаток растворяют в 0,5N HCl (10 мл) и этилацетате (10 мл). После разделения двух слоев органический слой промывают водой (10 мл · 1) и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл · 1), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. При <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии остатка в ДМСО-d<sub>6</sub> желательный амид появляется при 23,00 миллионных долей, тогда как нежелательный амид появляется при 22,79 миллионных долей.

## 2. Получение промежуточных продуктов фосфоновой кислоты:



Амин I (9,0 г, 41,1 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (100 мл). Раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,1 г, 123,3 ммоль) в H<sub>2</sub>O (50 мл) добавляют к реакционной смеси и перемешивают в течение 5 мин при КТ. После добавления бензилхлорформиата (8,4 г, 49,3 ммоль) реакционный раствор перемешивают при КТ в течение ночи. Органическую фазу разводят EtOAc и экстрагируют H<sub>2</sub>O и солевым раствором. Органическую фазу су-

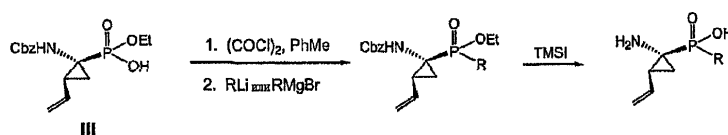
шат над  $MgSO_4$ . Концентрирование фильтрата, полученного при удалении  $MgSO_4$  вакуумной фильтрацией, дает масло, из которого соединение II выделяют колоночной хроматографией ( $SiO_2$ , 20% EtOAc в гексане) в виде прозрачного масла (11,6 г, 80%), данные  $^1H$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,33 (s, 5H), 6,05 (dt,  $J = 9,9, 17,1$  Гц, 1H), 5,65 (d,  $J = 23,7$  Гц, 1H), 5,31 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,15 (dt,  $J = 8,1, 26,4$  Гц, 6H), данные  $^{31}P$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  23,7.

Промежуточный продукт II (11,6 г, 32,9 ммоль) и NaI (24,5 г, 164,3 ммоль) растворяют в пиридине (110 мл). Реакционный раствор нагревают до  $115^\circ C$  в течение 10 ч. После охлаждения снова до КТ реакционный раствор концентрируют для удаления пиридина. К неочищенному продукту добавляют  $H_2O$  (50 мл). Водную фазу промывают диэтиловым эфиром ( $2 \times 100$  мл). Затем водную фазу доводят до pH = 2 добавлением 1M HCl (водн.). Продукт III (7,5 г, 23,0 ммоль) выделяют путем экстракции дихлорметаном и используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Данные  $^1H$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,63 (br, 1H), 7,33 (s, 5H), 5,95 (dt,  $J = 9,9, 17,1$  Гц, 1H), 5,65 (d,  $J = 23,7$  Гц, 1H), 5,31 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,23 (dt,  $J = 8,1, 26,4$  Гц, 3H), данные  $^{31}P$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  24,6. ЖХ/МС = 326 ( $M^+ + 1$ ), 348 ( $M^+ + Na$ ).

3. Получение промежуточных продуктов фосфиновой кислоты.

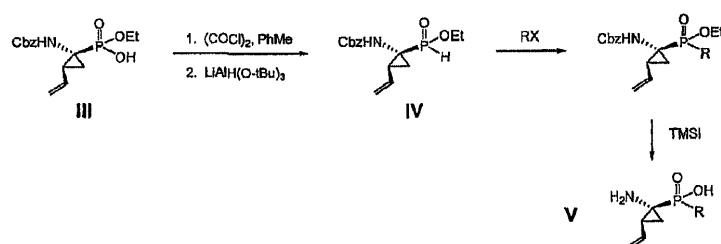
Общая схема получения фосфиновой кислоты показана ниже, начиная с соединения III (см. схему 1).

Схема 1



Альтернативная схема (схема 2) получения фосфиновой кислоты показана ниже.

Схема 2

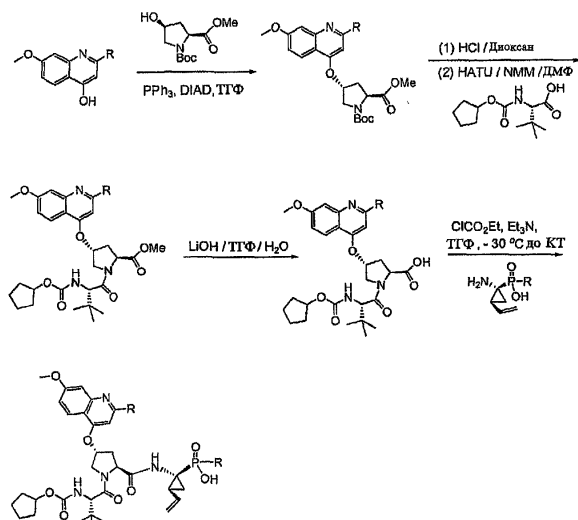


Промежуточный продукт фосфиновой кислоты III (1,0 г, 3,1 ммоль) растворяют в толуоле (6 мл). Данный раствор затем добавляют по каплям к  $(COCl)_2$  (1,1 мл, 12,4 ммоль) и ДМФ (47 мкл, 0,6 ммоль), растворенным в 6 мл толуола при КТ. После перемешивания в течение 1 ч при КТ реакцию концентрируют и трижды подвергают азеотропному перемешиванию с толуолом с получением неочищенного соединения IV в виде масла.

Полученный в результате темный вязкий остаток в ТГФ (20 мл) перемешивают при  $-78^\circ C$  при добавлении 1,0 M  $LiAlH(O-tBu)_3$  (23,5 мл, 23,5 ммоль) в течение 10 мин. Раствор нагревают до КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до  $0^\circ C$  и гасят 1N HCl температуры льда (200 мл). Продукт экстрагируют эфиром (200 мл  $\cdot$  2) и органические фракции промывают 1N HCl температуры льда (100 мл) и  $H_2O$  (100 мл). После сушки ( $MgSO_4$ ) и концентрирования органической фракции остаток очищают комбикспресс колоночной хроматографией, используя гексан/этил ацетат в качестве элюента с получением соединения IV (1,89 г, 78,3%), данные  $^1H$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,14 (bs, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,22 (s, 1H), 5,89 (m, 2H), 5,39 (bd,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,21-5,104 (m, 3H), 4,13 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,31 (m, 3H).  $^{31}P$  (121,4 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  32,311, 29,241.

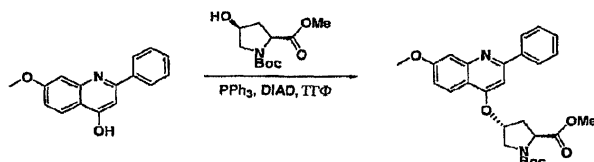
Полученную в результате фосфиновую кислоту связывают с дипептидным промежуточным продуктом, как показано на схеме 3.

Схема 3



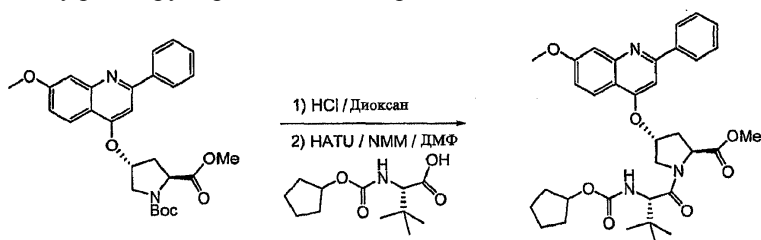
## 4. Получение дипептидных промежуточных продуктов.

## А. Синтез промежуточного продукта фенилхинолиндипептид.



Стадия 1. Хиолин (7,6 г, 30,1 ммоль), метиловый эфир N-трет-Вос-дис-4-гидрокси-1-пролина (8,9 г, 36,3 ммоль) и трифенилфосфин (17,4 г, 66,3 ммоль) растворяют в ТГФ (250 мл). После охлаждения реакционного раствора до 0°C добавляют DIAD (13,4 г, 66,3 ммоль) в течение 15 мин. Реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч и разводят EtOAc (700 мл) и промывают NaHCO<sub>3</sub> (водн.), H<sub>2</sub>O и соевым раствором. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>. После концентрирования используют кристаллизацию для удаления большей части трифенилфосфина с помощью EtOAc (100 мл) и гексана (50 мл) и требуемый продукт выделяют колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 70% EtOAc в гексане) в виде масла (11,9 г, 85%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,79 (dd, J = 8,7, 14,3 Гц, 1H), 2,45 (ddd, J = 3,5, 10,7, 13,8 Гц, 1H), 1,15 (s, 9H), ЖХ/МС = 479 (M<sup>+</sup>+1), 501 (M<sup>+</sup>+ Na).

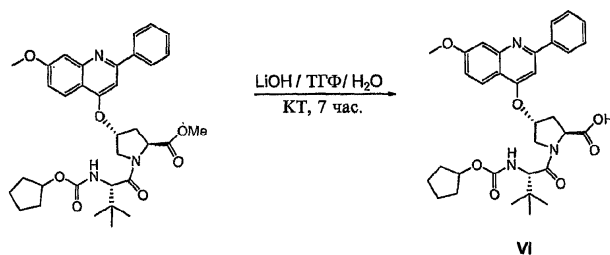
Стадия 2. Продукт, полученный в вышеописанной реакции (9,6 г, 20,8 ммоль), растворяют в дихлорметане (20 мл). 4,0 М HCl в 1,4-диоксане (50 мл) медленно добавляют к реакционному раствору и позволяют реакционному раствору перемешиваться при КТ в течение 5 ч. После концентрирования



под высоким вакуумом в течение 30 мин неочищенный продукт растворяют в ДМФ (70 мл). Кислоту (6,1 г, 25,0 ммоль), HATU (11,9 г, 31,2 ммоль) и N-метилморфолин (10,5 г, 104,0 ммоль) добавляют к реакционному раствору. Реакционный раствор перемешивают при КТ в течение ночи и разводят EtOAc (500 мл) и промывают NH<sub>4</sub>Cl (водн.), NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>. После концентрирования требуемый продукт (10,0 г, 80%) выделяют колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 90% EtOAc в гексане) в виде твердого вещества. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 2,1, 9,6 Гц, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 9,0, 14,7 Гц, 1H), 2,53 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Гц, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,05 (s, 9H). ЖХ/МС = 604 (M<sup>+</sup>+1), 626 (M<sup>+</sup>+ Na).

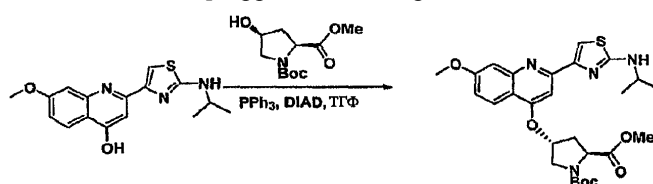
Стадия 3. Сложный метиловый эфир (9,2 г, 15,3 ммоль) растворяют в ТГФ (30 мл), MeOH (10 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). LiOH (1,8 г, 76,5 ммоль) добавляют к реакционному раствору и позволяют реакционному раствору перемешиваться при КТ в течение 7 ч. После добавления EtOAc (150 мл) для разбавления реак-

ционного раствора водную фазу доводят до pH 2

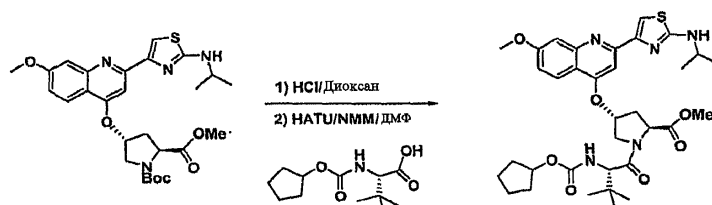


добавлением 1M HCl (водн.). Дипептид кислоты VI (8,6 г, 95%) выделяют путем экстракции EtOAc (2 · 100 мл) и используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,38 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,24 (dd,  $J = 2,1, 9,6$  Гц, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,81 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,76 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 2,99 (dd,  $J = 9,0, 14,7$  Гц, 1H), 2,53 (ddd,  $J = 3,3, 10,5, 13,8$  Гц, 1H), 1,42-1,78(m, 8H), 1,05 (s, 9H). ЖХ/МС = 590 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 612 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

В. Синтез 1-(2-циклопентилоксикарбониламино-3,3-диметилбутирил)-4-[2-(2-изопропиламино-тиазол-4-ил)-7-метоксхинолин-4-илокси]пирролидин-2- карбоновой кислоты

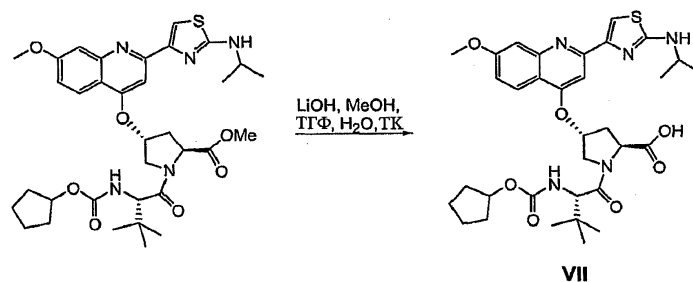


Стадия 1. К раствору гидрокситиазолхинолина (20,0 г, 63,5 ммоль) в THF (400 мл) добавляют метиловый эфир цис-Вос-гидроксипролина (18,7 г, 76,2 ммоль) и трифенилфосфин (36,6 г, 139,7 ммоль). Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и медленно добавляют DIAD (27 мл, 139,7 ммоль). Раствору позволяют нагреться до КТ в течение 1 ч и перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении и неочищенную реакционную смесь растворяют в этилацетате и экстрагируют водой, а затем солевым раствором. Органические компоненты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал элюируют через слой силикагеля, используя быстрый градиент (25%-100%) этилацетата/гексана, с получением 32,5 г требуемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета, которое содержит 10%-15% примеси трифенилфосфиноксида. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98, (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 1,31 (s, 1H), 7,09 (d,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (t,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 5,57 (t,  $J = 15$  Гц, 1H), 3,97-3,84 (bs, 5H), 3,76-3,66 (bs, 5H), 2,77 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (d,  $J = 6,4$  Гц, 6H). ЖХ/МС: 543 ( $\text{M}^+ + 1$ ).



Стадия 2. К раствору метилового эфира (30,0 г, 55 ммоль) в метилхлориде (150 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют 4N HCl в диоксане (150 мл). Реакции позволяют нагреться до КТ в течение 1 ч. По мере протекания реакции продукт осажается из раствора. Твердые вещества отфильтровывают и затем многократно промывают диэтиловым эфиром, получая соль HCl амина (20,67 г, 78%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,45 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,02 (d,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,36 (d,  $J = 6,4$  Гц, 6H), 1,33 (d,  $J = 6,4$  Гц, 6H). ЖХ/МС: 443 ( $\text{M}^+ + 1$ ). К раствору соли HCl амина (20,96 г, 43,8 ммоль) в DMF (300 мл) при КТ добавляют циклопентилкарбамаг-трет-лейцин карбоновую кислоту (13,0 г, 52,6 ммоль) и HATU (25,0 г, 65,7 ммоль). Реакцию перемешивают в течение 10 мин при КТ и затем добавляют основание Ханига (45 мл, 262 ммоль) в течение 5 мин. Реакцию перемешивают при КТ в течение 1 ч, мониторируя ЖХ/МС. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток разводят этилацетатом. Реакцию экстрагируют насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ , а затем водой и солевым раствором. Органические компоненты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , твердые вещества удаляют фильтрованием и затем удаляют растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал элюируют через слой силикагеля для удаления избытка солей. Растворитель удаляют и продукт перекристаллизовывают из этилацетата и гексана с получением метилового эфира дипептида (23,5 г, 81%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (d,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,27 (d,  $J = 9,7$  Гц, 1H), 4,81-4,71 (bs, 2H), 4,49 (d,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 4,28 (d,  $J = 10$  Гц, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 10H) 1,26 (d,  $J = 6,4$  Гц, 6H), 1,07 (s, 9H). ЖХ/МС: 668 ( $\text{M}^+ + 1$ ).



Стадия 3. К раствору метилового эфира (21,0 г, 31,5 ммоль) в ТГФ (300 мл) и метаноле (15 мл) добавляют порошок гидроксида лития (4,5 г, 187 ммоль) в воде (150 мл). Реакцию перемешивают при КТ в течение ночи. Органические растворители удаляют при пониженном давлении и подводят до pH 2-3 10% HCl в воде. Раствор экстрагируют этилацетатом (2 · 250 мл). Объединенные органические компоненты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , который удаляют фильтрованием и удаляют растворитель при пониженном давлении с получением дипептид карбоновой кислоты VII (19,3 г, 94%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,33 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,80 (t,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 4,77 (d,  $J = 12$  Гц, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,19-4,04 (bs, 6H), 2,96 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,62-1,50 (bs, 8H), 1,35 (d,  $J = 6,7$  Гц, 6H), 1,05 (s, 9H), ЖХ/МС: 655 ( $\text{M}^+ + 1$ ). 5.

#### Получение дипептидных промежуточных продуктов

Синтез дипептидных промежуточных продуктов показан на схеме 4 и схеме 5.

Схема 4

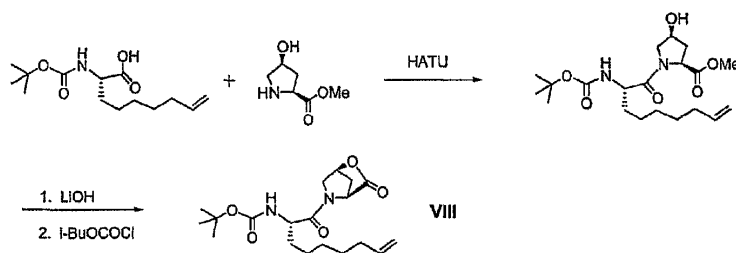
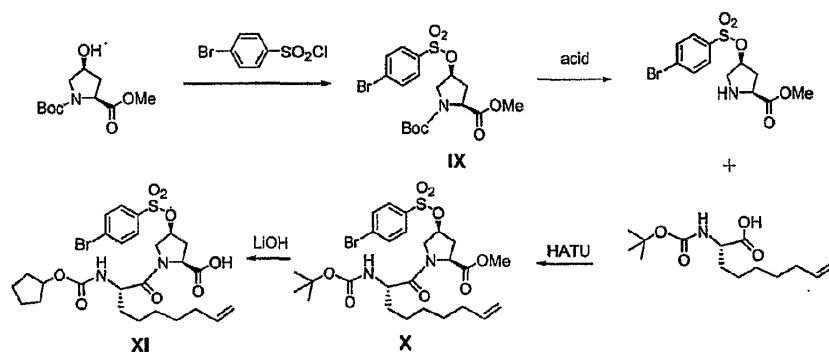


Схема 5



Амин (7,00 г, 28,55 ммоль) и DABCO (1,4-дизабицикло[2.2.2]октан) (5,13 г, 45,94 ммоль) растворяют в толуоле (30 мл). Добавляют раствор бромилхлорида (10,22 г, 40,01 ммоль) в толуоле (11 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакцию разводят EtOAc (210 мл) и добавляют 0,5N HCl (200 мл). Два слоя разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (2 · 200 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (200 мл), сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 12,23 г промежуточного продукта IX с выходом 92%.

К раствору соединения X (12,8 г, 20,7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавляют 4N HCl в 1,4-диоксане (50 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч, концентрируют, сушат под вакуумом в течение 20 мин и затем растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл). Добавляют насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют свежеприготовленный циклопентилхлорформиат в

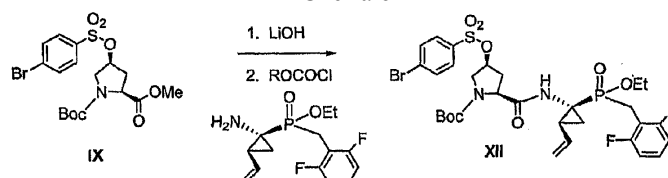


ТГФ (50 мл). Реакция завершается в течение 1 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток разводят EtOAc. Смесь доводят до pH 2 с помощью 1N HCl и разделяют два слоя. Органические слои промывают солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта (3,18 г).

Неочищенный сложный эфир (3,18 г, 5,07 ммоль) растворяют в ТГФ (25 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл) и затем добавляют MeOH (6 мл) и LiOH (660 мг, 25,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и разводят EtOAc. Реакционную смесь подкисляют до pH 2 1N HCl и разделяют два слоя. Водный слой экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрируют и сушат под вакуумом, получая 3,09 г кислоты XI.

Пролин можно было бы связать с фосфинатом с получением дипептида, как показано на схеме 6.

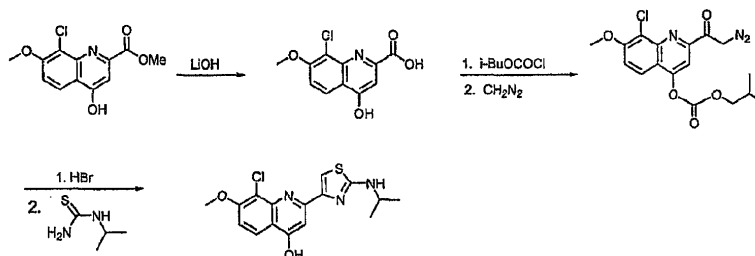
Схема 6



6. Получение 8-хлор-2-(2-изопропиламино)тиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-ола.

Синтез 8-хлорхинолина показан на схеме 7. Такой же синтез используют для получения 8-бром-, фтор- и метильных аналогов.

Схема 7



8-Хлор-4-гидрокси-7-метоксихинолин-2-карбоновая кислота.

К раствору метил 8-хлор-4-гидрокси-7-метоксихинолин-2-карбоксилата (36,5 г, 0,145 моль) в смеси 1:1 MeOH:ТГФ (всего 160 мл) добавляют раствор LiOH (30,5 г, 0,725 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (80 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, когда анализ ЖХ/МС показывает полное превращение в карбоновую кислоту. Реакцию обрабатывают, удаляя летучие соединения и подводя pH раствора до 6 с помощью водной 6N HCl. Полученный в результате вязкий остаток фильтруют и сушат на лиофилизаторе в течение 2 дней, получая 34,4 г (99,6 %) продукта в виде твердого вещества белого цвета. EI MS (m/z) 253,9 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

2-(2-Диазо-1-оксоэтил)-8-хлор-7-метоксихинолин-4-ил изобутилкарбонат.

К раствору 8-хлор-4-гидрокси-7-метоксихинолин-2-карбоновой кислоты (10,2 г, 0,04 моль) в ТГФ (400 мл) добавляют триэтиламин (12,3 мл, 0,088 моль) и трет-бутилхлорформат (11,6 мл, 0,088 моль) при 0°C под атмосферой аргона. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, когда анализ ЖХ/МС демонстрирует завершение реакции с получением требуемого смешанного ангидрида. EI MS (m/z) 454,0 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

К реакционной смеси ангидрида добавляют 1 M раствор диазометана (121 мл, 0,121 моль) в диэтиловом эфире через пластиковую воронку при 0°C. Данной смеси позволяют перемешиваться, пока она нагревается до комнатной температуры в течение дополнительных 2 ч. Анализ смеси с помощью ЖХ/МС демонстрирует завершение реакции. Перегородку удаляют и реакцию перемешивают в течение дополнительных 20 мин перед удалением растворителя. Полученный в результате остаток сушат дополнительно под высоким вакуумом и переносят на следующую стадию. EI MS (m/z) 377,9 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

Получение диазометана из MNNG: К раствору 130 мл 40% водного KOH и 130 мл диэтилового эфира на льду добавляют суспензию N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидина (18 г, 0,121 моль) в течение 15 мин. Смесь перемешивают на льду в течение дополнительных 15 мин, пока не перестанут наблюдать выделение пузырьков. Органический слой декантируют в другую колбу и хранят на гранулах KOH для дальнейшего использования.

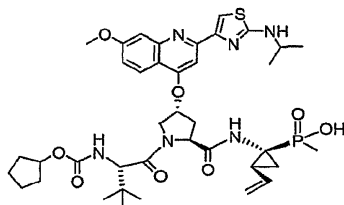
8-Хлор-2-(2-(изопропиламино)тиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-ол.

К охлажденному раствору 2-(2-диазо-1-оксо)-8-хлор-7-метоксихинолин-4-ил изобутил карбоната (15,2 г, 0,040 моль) при 0°C в ТГФ (268 мл) медленно добавляют 48% HBr (23 мл, 0,201 моль) в течение 15 мин. Раствор перемешивают при 0°C в течение дополнительных 40 мин, пока анализ ЖХ/МС не демонстрирует завершение реакции. Реакцию обрабатывают добавлением водного 1N NaOH (180 мл) при 0°C, чтобы подвести pH водного слоя до 9. Слои разделяют и водный слой промывают EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Раство-

ритель удаляют в вакууме, получая 17,7 г твердого вещества желтого цвета. EI MS (m/z) 431,9 [M<sup>+</sup>H].

Раствор бромкетона, полученный в предшествующей реакции, суспендируют в изо-пропанол (270 мл) и нагревают с 4,72 г N-изопропилтиомочевины при 72°C в течение 2 ч, когда анализ реакции ЖХ/МС демонстрирует полное превращение в требуемый продукт. Реакции позволяют охладиться до комнатной температуры, чтобы создать возможность осаждения продукта из раствора. Реакцию далее охлаждают до 0°C в течение 12 ч перед фильтрованием. Фильтат промывают эфиром и сушат на лиофилизаторе, получая 8,03 г требуемого продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,21 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (пентет, J = 6 Гц, 1H), 1,25 (d, J = 7 Гц, 6H). EI MS (m/z) 350,0 [M<sup>+</sup>H].

Пример 1. Получение соединения 1



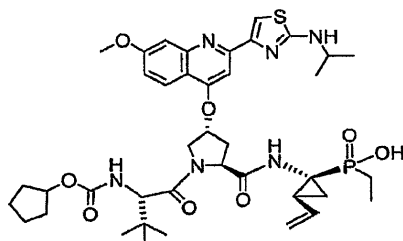
Промежуточный продукт фосфоновой кислоты моноэтиловый эфир (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)фосфоновой кислоты III (415 мг, 1,28 ммоль) растворяют в толуоле (8 мл). Данный раствор охлаждают до 0°C и по каплям добавляют (COCl)<sub>2</sub> (222 мкл, 2,56 ммоль). Затем добавляют ДМФ (44 мкл, 0,56 ммоль). Реакцию проводят в течение 2 ч при 0°C и определяют, когда она завершается по данным <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии. Данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

Реакцию концентрируют до получения масла оранжево-желтого цвета и затем помещают под высокий вакуум на 1 ч. Полученный в результате остаток растворяют в ТГФ (6,4 мл) и данный раствор охлаждают до -78°C. 1,4 М раствор метиллития в диэтиловом эфире (1,37 мл, 1,92 ммоль). Через 40 мин по каплям добавляют еще метиллитий (456 мкл, 0,64 ммоль) добавляют по каплям. Через 10 мин реакцию гасят при -78°C добавлением насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Органическую фазу разводят EtOAc и экстрагируют насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>. Концентрирование фильтрата после удаления MgSO<sub>4</sub> вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 100% EtOAc) в виде прозрачного масла (214 мг, 52% по 2 стадиям), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (s, 5H), 6,09 (dt, J = 9,9, 17,1 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 23,7 Гц, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,13 (dt, J = 8,1, 26,4 Гц, 3H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 53,7, 50,8. ЖХ/МС = 324 (M<sup>+</sup>+1), 346 (M<sup>+</sup>+Na).

Раствор сложного этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)метил-фосфиновой кислоты (100 мг, 0,308 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (7,7 мл) охлаждают до 0°C и по каплям добавляют TMSI (220 мкл, 1,54 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Затем реакцию охлаждают до 0°C и по каплям добавляют дополнительный TMSI (110 мкл, 0,77 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Реакцию снова охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 2,6-лутидин (360 мкл, 3,1 ммоль). После этого следует добавление Et<sub>3</sub>N (1 мл, 7,2 ммоль) и MeOH (4 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и неочищенную аминоксифиновую кислоту непосредственно используют в следующей реакции.

Раствор дипептида VII (81 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до -30°C. К данному раствору добавляют Et<sub>3</sub>N (34 мкл, 0,246 ммоль), а затем ClCO<sub>2</sub>Et (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от -20°C и -30°C в течение 30 мин. Добавляют дополнительный Et<sub>3</sub>N (34 мкл, 0,246 ммоль) и ClCO<sub>2</sub>Et (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 30 мин при температуре от -20 до -30°C. Раствор неочищенной аминоксифиновой кислоты в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляют по каплям при -30°C и реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Органическую фазу разводят EtOAc и последовательно промывают насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.), H<sub>2</sub>O и соевым раствором. Затем органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в MeOH (1,5 мл). Соединение 1 выделяют из данного раствора обращено-фазовой ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографией) в виде твердого вещества желтого цвета (37 мг, 37%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,50 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 2,1, 9,3 Гц, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,97 (dt, J = 6,9, 17,1 Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,14 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 7,2, 14,1 Гц, 1H), 2,43 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Гц, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,24-1,75 (m, 19H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 46,6. ЖХ/МС = 797 (M<sup>+</sup>+1), 819 (M<sup>+</sup>+Na).

## Пример 2. Получение соединения 2.



Промежуточный продукт фосфоновой кислоты III (208 мг, 0,64 ммоль) растворяют в толуоле (8 мл). Данный раствор охлаждают до 0°C и по каплям добавляют (COCl)<sub>2</sub> (111 мкл, 1,28 ммоль). Затем добавляют ДМФ (22 мкл, 0,28 ммоль). Реакцию проводят в течение 2 ч при 0°C и определяют ее завершение по данным <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

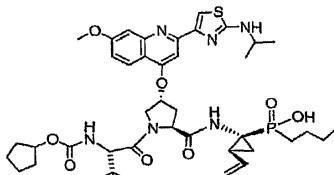
Реакцию концентрируют до получения масла оранжево-желтого цвета и затем помещают под высокий вакуум на 1 ч. Полученный в результате остаток растворяют в ТГФ (6,4 мл) и данный раствор охлаждают до -78°C. Раствор EtLi в дибутиловом эфире (1,7 М, 566 мкл, 0,96 ммоль) добавляют по каплям. Через 40 мин по каплям добавляют еще EtLi (189 мкл, 0,32 ммоль). Через 10 мин реакцию гасят при -78°C добавлением насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Органическую фазу разводят EtOAc и экстрагируют насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>.

Концентрирование фильтрата после удаления MgSO<sub>4</sub> вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого требуемый продукт выделяют колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 100% EtOAc) в виде прозрачного масла (67 мг, 31% для двух стадий), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (s, 5H), 6,09 (dt, J = 9,9, 17,1 Гц, 1H диастереомер 1), 5,94 (dt, J = 9,9, 17,1 Гц, 1H диастереомер 2), 5,65 (d, J = 23,7 Гц, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 1,13 (dt, J = 8,1, 26,4 Гц, 3H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 54,0, 53,6, 51,3, 50,8 ЖХ/МС = 338 (M<sup>+</sup>+1), 360 (M<sup>+</sup>+Na).

Раствор этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)этилфосфиновой кислоты (104 мг, 0,308 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (7,7 мл) охлаждают до 0°C и по каплям добавляют TMSI (220 мкл, 1,54 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение ч. Затем реакцию охлаждают до 0°C и по каплям добавляют дополнительный TMSI (110 мкл, 0,77 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Реакцию снова охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 2,6-лутидин (360 мкл, 3,1 ммоль). После этого следует добавление Et<sub>3</sub>N (1 мл, 7,2 ммоль) и MeOH (4 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и получают неочищенную аминфосфиновую кислоту, которую используют непосредственно в следующей реакции.

Раствор дипептида VII (81 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до -30°C. К данному раствору добавляют Et<sub>3</sub>N (34 мкл, 0,246 ммоль), а затем ClCO<sub>2</sub>Et (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от -20 до -30°C в течение 30 мин. К реакции добавляют дополнительный Et<sub>3</sub>N (34 мкл, 0,246 ммоль) и ClCO<sub>2</sub>Et (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают в течение дополнительных 30 мин при температуре от -20 до -30°C. По каплям добавляют раствор неочищенной аминфосфиновой кислоты в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при -30°C и реакцию нагревают до КТ. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Органическую фазу разводят EtOAc и промывают насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.), H<sub>2</sub>O и соевым раствором. Затем органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в MeOH (1,5 мл). Соединение 2 выделяют из данного раствора обращенно-фазовой ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета (37 мг, 37%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,27 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 2,1, 9,3 Гц, 1H), 5,97 (dt, J = 6,9, 17,1 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,26 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 7,2, 14,1 Гц, 1H), 2,43 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Гц, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,54 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (dt, J = 7,8, 18,3 Гц, 3H), 1,04 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 50,6. ЖХ/МС = 811 (M<sup>+</sup>+1), 834 (M<sup>+</sup>+Na).

## Пример 3. Получение соединения 3.



Промежуточный продукт фосфоновой кислоты III (386 мг, 1,19 ммоль) растворяют в толуоле (14,9 мл). Данный раствор охлаждают до 0°C и по каплям добавляют (COCl)<sub>2</sub> (155 мкл, 1,78 ммоль). Затем добавляют ДМФ (20 мкл, 0,26 ммоль). Реакцию проводят в течение 2 ч при 0°C и определяют ее завершение по данным <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии. Данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 39,0,

38,5, 37,4, 36,6, 17,0, 16,2, 16,1, 15,4.

Реакцию концентрируют до получения масла желто-оранжевого цвета и затем помещают под высокий вакуум на 1 ч. Полученный в результате остаток растворяют в ТГФ (11,9 мл) и данный раствор охлаждают до  $-78^{\circ}\text{C}$ . 2,0 М раствор  $n\text{-BuLi}$  в пентане (595 мкл, 1,19 ммоль) добавляют по каплям. Через 40 мин еще  $n\text{-BuLi}$  (520 мкл, 1,04 ммоль) добавляют по каплям. Через 10 мин реакцию гасят при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрирование фильтрата после удаления  $\text{MgSO}_4$  вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 7/3  $\text{EtOAc}$ : гексан) в виде прозрачного масла (243 мг, 56% в двух стадиях), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (s, 5H), 6,12 (dt,  $J = 9,9, 16,8$  Гц, 1H диастереомер 1), 5,96 (dt,  $J = 10,2, 16,8$  Гц, 1H диастереомер 2), 5,33 (m, 2H), 5,09 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 2,01 (brd,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 1,50-1,90 (m, 6H), 1,37 (brd,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 1,26 (квартет,  $J = 6,2$  Гц, 3H), 0,9 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  52,8, 52,4, 50,2, 49,7. ЖХ/МС = 366 ( $\text{M}^+$ +1), 388 ( $\text{M}^+$ +Na).

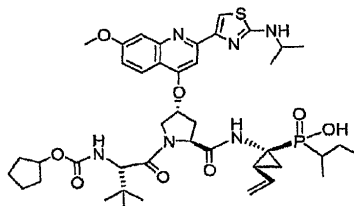
Раствор этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)бутилфосфиновой кислоты (364 мг, 0,996 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 мл) охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют TMSI (220 мкл, 1,54 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение ч. Затем реакцию охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют дополнительный TMSI (711 мкл, 4,98 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию снова охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют 2,6-лутидин (1 мл, 10,1 ммоль). После этого следует добавление  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 мл, 7,2 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (4 мл). Реакцию нагревают до КТ и затем концентрируют в вакууме. Неочищенную смесь непосредственно используют в следующей реакции.

Раствор исходного дипептида VII (100 мг, 0,153 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до  $-30^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (32 мкл, 0,230 ммоль) добавляют к данному раствору с последующим добавлением  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (22 мкл, 0,23 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $-30^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. К реакции добавляют дополнительный  $\text{Et}_3\text{N}$  (32 мкл, 0,23 ммоль) и  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (22 мкл, 0,23 ммоль). Реакцию перемешивают в течение дополнительных 30 мин при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $-30^{\circ}\text{C}$ . Раствор неочищенного продукта, полученного на стадии 1, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляют по каплям при  $-30^{\circ}\text{C}$  и реакцию нагревают до КТ. Реакцию гасят добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.).

Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.),  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором. Затем органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл). Требуемый продукт связывания выделяют обращенно-фазовой ВЭЖХ. Данную реакцию связывания повторяют еще раз на том же уровне и объединяют выделенную смесь продуктов из обоих повторов реакции.

Объединенные продукты, полученные в реакциях связывания, растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,4 мл) и затем добавляют 2,6-лутидин (149 мкл, 1,29 ммоль). Данный раствор охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют TMSI (184 мкл, 1,29 ммоль). Добавляют дополнительный 2,6-лутидин (125 мкл, 0,645 ммоль) и TMSI (92 мкл, 0,645 ммоль) и нагревают реакцию до КТ. Затем реакцию охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,5 мл, 20,4 ммоль), а затем  $\text{MeOH}$  (5 мл). Реакцию упаривают в вакууме и затем растворяют в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл). Соединение 3 выделяют из данного раствора обращенно-фазовой ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета (86 мг, 33% в двух стадиях), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,26 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 7,24 (dd,  $J = 2,1, 9$  Гц, 1H), 5,93 (dt,  $J = 9,6, 19,5$  Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,11 (d,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 4,95 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,70 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,62 (dd,  $J = 7,2, 9,3$  Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14 (q,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 4,07 (dd,  $J = 2,4, 9,9$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,82 (dd,  $J = 7,5, 14,4$  Гц, 1H), 2,45 (ddd,  $J = 3,9, 10,2, 14,1$  Гц, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 13H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,14-1,32 (m, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,86 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 543,1. ЖХ/МС = 839 ( $\text{M}^+$ +1), 861 ( $\text{M}^+$ +Na).

Пример 4. Получение соединения 4.



Промежуточный продукт фосфоновой кислоты III (415 мг, 1,28 ммоль) растворяют в толуоле (8 мл). Данный раствор охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют  $(\text{COCl})_2$  (222 мкл, 2,56 ммоль). Затем добавляют ДМФ (44 мкл, 0,56 ммоль). Реакцию проводят в течение 2 ч при  $0^{\circ}\text{C}$  и определяют ее завершение по данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121, МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

Реакцию концентрируют до получения масла оранжево-желтого цвета и затем помещают под высо-

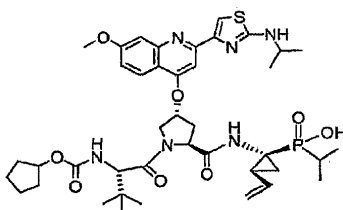
ким вакуумом в течение 1 ч. Полученный в результате остаток растворяют в ТГФ (6,4 мл) и данный раствор охлаждают до  $-78^{\circ}\text{C}$ . 1,4 М раствор втор-бутиллития в циклогексане (1,37 мл, 1,92 ммоль) добавляют по каплям. Через 40 мин. по каплям, добавляют еще втор-бутиллитий в циклогексане (456 мкл, 0,64 ммоль). Через 10 мин реакцию гасят при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрирование фильтрата после удаления  $\text{MgSO}_4$  вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 60%  $\text{EtOAc}$  в гексане) в виде прозрачного масла (146 мг, 31 % в двух стадиях).

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (s, 5H), 6,07 (dt,  $J = 9,9$ , 17,1 Гц, 1H), 5,55 (d,  $J = 23,7$  Гц, 1H), 5,31 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,65-1,83 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,03-1,32 (m, 6H), 0,97 (dt,  $J = 8,1$ , 26,4 Гц, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  54,9, 54,3, 50,8, 50,0. ЖХ/МС = 366 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 388 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Раствор этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)втор-бутилфосфиновой кислоты (112 мг, 0,308 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (7,7 мл) охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют TMSI (220 мкл, 1,54 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Затем реакцию охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют дополнительный TMSI (110 мкл, 0,77 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Реакцию снова охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют 2,6-лутидин (360 мкл, 3,1 ммоль). После этого следует добавление  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 мл, 7,2 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (4 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и полученный в результате неочищенный продукт непосредственно используют в следующей реакции.

Раствор дипептида VII (81 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до  $-30^{\circ}\text{C}$ .  $\text{Et}_3\text{N}$  (34 мкл, 0,246 ммоль) добавляют к данному раствору с последующим добавлением  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $-30^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. К реакции добавляют дополнительный  $\text{Et}_3\text{N}$  (34 мкл, 0,246 ммоль) и  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают в течение дополнительных 30 мин. при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $-30^{\circ}\text{C}$ . Раствор неочищенного продукта, полученного на стадии 1, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) по каплям добавляют при  $-30^{\circ}\text{C}$  и реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.),  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл). Соединение 4 выделяют из данного раствора обращенно-фазовой ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета (42 мг, 41%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,39 (d,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 7,31 (dd,  $J = 2,1$ , 9,3 Гц, 1H), 6,01 (dt,  $J = 6,9$ , 17,1 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,26 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,76 (dd,  $J = 7,2$ , 14,1 Гц, 1H), 2,43 (ddd,  $J = 3,3$ , 10,5, 13,8 Гц, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,60-1,82 (m, 9H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,22 (m, 6H), 1,04 (s, 9H), 0,99 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  52,4, 52,2 ЖХ/МС = 839 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 861 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Пример 5. Получение соединения 5.

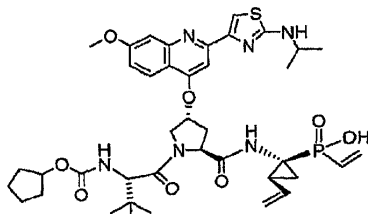


Промежуточный продукт фосфоновой кислоты III (415 мг, 1,28 ммоль) растворяют в толуоле (8 мл). Данный раствор охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют  $(\text{COCl})_2$  (222 мкл, 2,56 ммоль). Затем добавляют ДМФ (44 мкл, 0,56 ммоль). Реакцию проводят в течение 2 ч при  $0^{\circ}\text{C}$  и определяют ее завершение по данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4. Реакцию концентрируют до получения масла оранжево-желтого цвета и затем помещают под высокий вакуум в течение 1 ч. Полученный в результате остаток растворяют в ТГФ (6,4 мл) и данный раствор охлаждают до  $-78^{\circ}\text{C}$ . 0,7 М раствор изопропиллития в пентане (2,74 мл, 1,92 ммоль) добавляют по каплям. Через 40 мин добавляют еще изопропиллитий (912 мкл, 0,64 ммоль). Через 10 мин реакцию гасят при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрирование фильтрата после удаления  $\text{MgSO}_4$  вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 100%  $\text{EtOAc}$ ) в виде прозрачного масла (200 мг, 45% в двух стадиях), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,38 (s, 5H), 6,69 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,06 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,02-1,35 (m, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  56,0, 53,8. ЖХ/МС = 352 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 374 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Раствор этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)изопропилфосфиновой кислоты (108 мг, 0,308 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (7,7 мл) охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют TMSI (220 мкл, 1,54 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение ч. Затем реакцию охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют дополнительный TMSI (110 мкл, 0,77 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Реакцию снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют 2,6-лутидин (360 мкл, 3,1 ммоль). После этого следует добавление  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 мл, 7,2 ммоль) и MeOH (4 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и неочищенный продукт непосредственно используют в следующей реакции.

Раствор VII (81 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до  $-30^\circ\text{C}$ . К данному раствору добавляют  $\text{Et}_3\text{N}$  (34 мкл, 0,246 ммоль) с последующим добавлением  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от  $-20$  до  $-30^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. К реакции добавляют дополнительный  $\text{Et}_3\text{N}$  (34 мкл, 0,246 ммоль) и  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают в течение дополнительных 30 мин при температуре от  $-20$  до  $-30^\circ\text{C}$ . Раствор неочищенного продукта, полученный на стадии 1, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) по каплям добавляют при  $-30^\circ\text{C}$  и реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят EtOAc и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.),  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором. Затем органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в MeOH (1,5 мл). Соединение 5 выделяют из данного раствора обращенно-фазовой ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета (40 мг, 40%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,1 1 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 7,31 (dd,  $J = 2,1, 9,3$  Гц, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,06 (dt,  $J = 6,9, 17,1$  Гц, 1H), 5,77 (m, 2H), 5,26 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd,  $J = 7,2, 14,1$  Гц, 1H), 2,53 (ddd,  $J = 3,3, 10,5, 13,8$  Гц, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,34 (m, 2H) 1,15 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), 0,99-1,03 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  50,6. ЖХ/МС = 825 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 847 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Пример 6. Получение соединения 6.



Промежуточный продукт фосфоновой кислоты III (415 мг, 1,28 ммоль) растворяют в толуоле (8 мл). Данный раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют  $(\text{COCl})_2$  (222 мкл, 2,56 ммоль). Затем добавляют ДМФ (44 мкл, 0,56 ммоль). Реакцию проводят в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$  и определяют ее завершение по данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

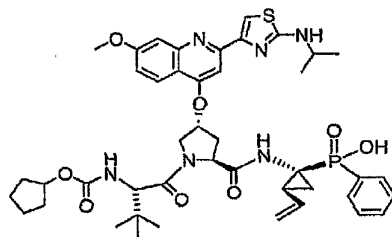
Реакцию концентрируют до получения масла оранжево-желтого цвета и затем помещают под высокий вакуум в течение 1 ч. Полученный в результате остаток растворяют в ТГФ (6,4 мл) и данный раствор охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . 1,0 М раствор винилмагний бромида в тетрагидрофуране (2,6 мл, 2,6 ммоль) добавляют по каплям. Через 40 мин по каплям добавляют еще винилмагний бромид (2,6 мл, 2,6 ммоль). Через 10 мин реакцию гасят при  $-78^\circ\text{C}$  добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят EtOAc и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрирование фильтрата после удаления  $\text{MgSO}_4$  вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2, 100\%$  EtOAc) в виде прозрачного масла (214 мг, 40% в двух стадиях), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (s, 5H), 6,09-6,15 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,05 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,13 (dt,  $J = 8,1, 26,4$  Гц, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  36,5, 34,6. ЖХ/МС = 336 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 358 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Раствор этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)винилфосфиновой кислоты (103 мг, 0,308 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (7,7 мл) охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют TMSI (220 мкл, 1,54 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Затем реакцию охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют дополнительный TMSI (110 мкл, 0,77 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Реакцию снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют 2,6-лутидин (360 мкл, 3,1 ммоль). После этого следует добавление  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 мл, 7,2 ммоль) и MeOH (4 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и неочищенный продукт непосредственно используют в следующей реакции.

Раствор дипептида VII (81 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до  $-30^\circ\text{C}$ .  $\text{Et}_3\text{N}$  (34 мкл, 0,246 ммоль) добавляют к данному раствору с последующим добавлением  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от  $-20$  до  $-30^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. К реакции добавляют дополнительный  $\text{Et}_3\text{N}$  (34 мкл, 0,246 ммоль) и  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают в течение

дополнительных 30 мин. при температуре от  $-20$  до  $-30^{\circ}\text{C}$ . Раствор неочищенного продукта, полученного на стадии 1, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) по каплям добавляют при  $-30^{\circ}\text{C}$  и нагревают реакцию до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.),  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором. Затем органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл). Соединение 6 выделяют из данного раствора обращенно-фазовой ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета (45 мг, 45 %), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,25 (br, 1H), 8,20 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (dd,  $J = 2,1, 9,3$  Гц, 1H), 6,84 (br, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,97 (m, 3H), 5,77 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,26 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd,  $J = 7,2, 14,1$  Гц, 1H), 2,43 (ddd,  $J = 3,3, 10,5, 13,8$  Гц, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  30,2. ЖХ/МС = 809 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 831 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Пример 7. Получение соединения 7.



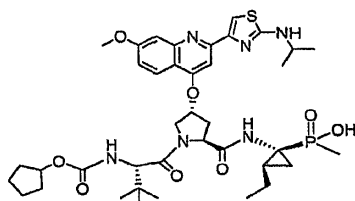
Промежуточный продукт фосфоновой кислоты III (451 мг, 1,39 ммоль) растворяют в толуоле (17,4 мл). Данный раствор охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют  $(\text{COCl})_2$  (1,21 мл, 13,87 ммоль). Затем добавляют ДМФ (24 мкл, 0,306 ммоль). Реакцию проводят в течение 2 ч. при  $0^{\circ}\text{C}$  и затем в течение 18 ч. при КТ. Завершение реакции определяют по данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39,3, 38,8, 37,6, 36,8, 17,2, 16,4, 16,3, 15,6.

Реакцию концентрируют до получения масла оранжево-желтого цвета и затем помещают под высокий вакуум в течение 1 ч. Полученный в результате остаток растворяют в ТГФ (13,9 мл) и данный раствор охлаждают до  $-78^{\circ}\text{C}$ . 1,8 М раствор  $\text{PhLi}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,2 мл, 2,17 ммоль) добавляют по каплям. Через 30 мин. реакцию гасят при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ , который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Концентрирование фильтрата дает масло оранжевого цвета, из которого требуемый продукт выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 7/3  $\text{EtOAc}$ :гексан) в виде прозрачного масла (243 мг, 56% в двух стадиях) с чистотой 73% по данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,75 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,20-7,44 (m, 7H), 6,18 (m, 1H), 5,39 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,80-5,30 (m, 4H), 4,0-4,3 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 4H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,8, 37,4, 36,2, 36,0, 35,0, 34,7, 33,4, 33,3. ЖХ/МС = 386 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 408 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Раствор этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)фенилфосфиновой кислоты (150 мг, 0,389 ммоль) в  $\text{ACN}$  (10 мл) охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют  $\text{TMSI}$  (278 мкл, 1,95 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию снова охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,5 мл, 20,4 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (5 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и неочищенный продукт непосредственно используют в следующей реакции.

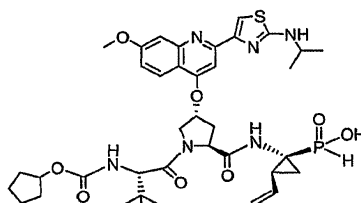
Раствор дипептида VII (50 мг, 0,076 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до  $-30^{\circ}\text{C}$ . К данному раствору добавляют  $\text{Et}_3\text{N}$  (16 мкл, 0,114 ммоль), а затем  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (15 мкл, 0,114 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от  $-20$  до  $-30^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. К реакции добавляют дополнительный  $\text{Et}_3\text{N}$  (16 мкл, 0,114 ммоль) и  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (15 мкл, 0,114 ммоль). Реакцию перемешивают в течение дополнительных 30 мин при температуре от  $-20$  до  $-30^{\circ}\text{C}$ . Раствор неочищенного продукта, полученного на стадии 1, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) по каплям добавляют при  $-30^{\circ}\text{C}$  и реакцию нагревают до КТ. Реакцию гасят добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.),  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором. Затем органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в  $\text{MeOH}$  (1,5 мл). Соединение 7 выделяют из данного раствора обращенно-фазовой ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета (17 мг, 25%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,22 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (dd,  $J = 6,9, 11,7$  Гц, 2H), 7,74 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,30 (dd,  $J = 2,1, 9$  Гц, 1H), 6,14 (dt,  $J = 10,2, 19,5$  Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,22 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,02 (d,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,18 (квинт.,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (m, 4H), 5,60 (dd,  $J = 6,9, 14,1$  Гц, 1H), 2,23 (ddd,  $J = 3,6, 10,2, 13,8$  Гц, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,40-1,66 (m, 9H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34,0 ЖХ/МС = 859 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 881 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Пример 8. Получение соединения 8.



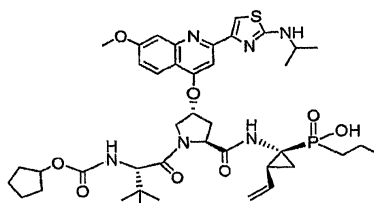
К раствору соединения 1 (677 мг, 0,79 ммоль) в DME (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) добавляют р-тозилгидразид (737 мг, 3,96 ммоль) и NaOAc (650 мг, 7,93 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 1,5 ч и охлаждают до КТ. Добавляют несколько капель 3Н HCl, чтобы подвести pH до 2. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая соединение 8 (587 мг, 76%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,16 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,61 (br, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 10H), 1,38 (d, J=6,3, 6H), 1,21 (m, 1H), 0,98 (m, 12H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ 46,569. ЖХ/МС = 799 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 9. Получение соединения 9.



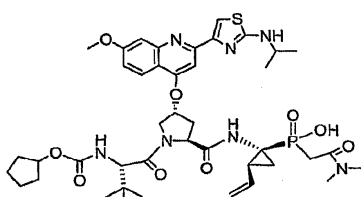
Раствор фосфоновой кислоты (IV) (150 мг, 0,48 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) перемешивают при 0°C по мере добавления йодометилсилана (345 мкл, 2,42 ммоль). Раствор перемешивают при КТ в течение 45 мин. Снова охлаждают до 0°C и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и MeOH (2 мл). Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Затем раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию с толуолом (×2) и сушат в высоком вакууме в течение 30 мин. Неочищенный продукт связывают с соединением VII (209 мг, 0,32 ммоль), используя HATU (304 мг, 0,80 ммоль), и NMM (176 мкл, 1,60 ммоль) в ДМФ (1 мл) в течение ночи при КТ. Реакцию концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 9 в виде твердого вещества желтого цвета. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,20 (s, J=9,2 Гц, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,80 (bs, 1H), 5,23 (dd, 1H), 5,18 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,05 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 22,768, 22,682.

Пример 10. Получение соединения 10.



Те же способы, что описаны в примере 6, используют для получения соединения 10. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,25 (d J = 9 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 9,3, 2,1 Гц, 1H), 5,96 (dt, J = 6,9, 19,8 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,25 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,04 (m, 3H), 2,76 (dd, J = 7,5, 14,1 Гц, 1H), 2,43 (ddd, J = 3,9, 10,2, 13,8 Гц, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,4-1,9 (brm, 14H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), 1,02 (m, 3H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 48,8 ЖХ/МС = 825,3 (M<sup>+</sup>+1), 847,2 (M<sup>+</sup>+Na).

Пример 11. Получение соединения 11.



Раствор фосфоновой кислоты IV (499 мг, 1,61 ммоль), основание Ханига (794 мкл, 3,88 ммоль) и



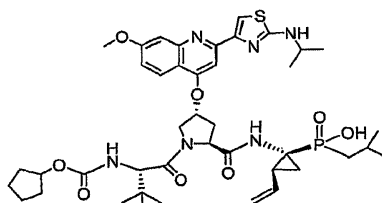
хлортриметилсилан (590 мкл, 3,57 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,5 мл) перемешивают при КТ в течение 30 мин перед добавлением этил 2-бромацетата (395 мкл, 3,65 ммоль). Раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 7,5 ч. Раствор концентрируют и остаток растворяют в этилацетате (30 мл) и затем промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл  $\times$  2). Водные слои экстрагируют этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией, используя гексан : этилацетат в качестве элюента с получением этилового эфира [(1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)этоксифосфиноил]уксусной кислоты (344 мг, 54%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34 (s, 5H), 6,04 (m, 0,39H), 5,91 (m, 0,53H), 5,72 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,09 (m, 3H), 4,18 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43,406, 42,646, 39,087.

Раствор этилового эфира [(1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)этоксифосфиноил]уксусной кислоты (352 мг, 0,89 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  по мере добавления 1Н NaOH (980 мкл, 0,98 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ и затем концентрируют, разводят  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и промывают этилацетатом. Водный слой подкисляют 1 Н HCl (5 мл) и экстрагируют этилацетатом ( $\times$ 2). Органические экстракты промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют с получением [(1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)этоксифосфиноил]уксусной кислоты (224 мг, 69%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34 (s, 5H), 5,91 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,109, 41,119, 40,965, 39,514.

Раствор кислоты (224 мг, 0,61 ммоль), диметиламмонийхлорида (125 мг, 1,53 ммоль), NATU (697 мг, 1,83 ммоль) и N-метилморфолин (600 мкл, 5,46 ммоль) перемешивают в ДМФ (3 мл) при КТ в течение 2,5 ч. Раствор концентрируют и остаток растворяют в этилацетате (30 мл) и промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$  30 мл) и соевым раствором. Водный слой экстрагируют этилацетатом (30 мл) и объединенные органические экстракты сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток тритируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток обрабатывают  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и затем фильтруют. Требуемый продукт (240 мг, 99%) выделяют колоночной хроматографией, используя гексан:этилацетат в качестве элюента.

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (s, 5H), 6,38 (s, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,04 (m, 4H), 4,23 (m, 2H), 3,18 (s, 1,08H), 3,09 (s, 1,62H), 2,88 (s, 1,08H), 2,81 (s, 1,62H), 2,38 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,23 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  46,664, 45,538, 42,765, 42,417. Снятие защиты и связывание с промежуточным продуктом VII дает соединение 11. ЖХ/МС = 868 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

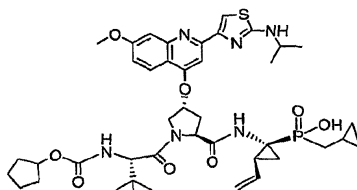
Пример 12. Получение соединения 12.



Промежуточный продукт IV (840 мг, 2,7 ммоль) растворяют в 8 мл сухого ТГФ и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . 1Н NaHMDS (4,1 мл, 4,1 ммоль) в ТГФ добавляют по каплям и реакцию перемешивают при  $-40^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, 1-бром-2-метил-пропен (446 мкл, 4,1 ммоль) растворяют в 1 мл ТГФ и затем добавляют по каплям. Реакции позволяют нагреться до КТ. После перемешивания при КТ в течение ночи реакцию охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют 300 мкл уксусной кислоты, чтобы погасить реакцию. Затем смесь концентрируют в вакууме и разводят этилацетатом. Затем органическую фракцию один раз экстрагируют водой и один раз - соевым раствором. Затем органическую фракцию сушат над  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме, получая масляный остаток. Затем продукт (83 мг, 9%) выделяют из остатка хроматографией на силикагеле (3:1 - этилацетат:гексан), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (s, 3H), 6,0 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,10 (b, 4H), 4,13 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,54-1,39 (m, 4H), 1,28 (m, 3H), 1,03 (m, 6H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50,26, 47,54. ЖХ/МС = 366 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

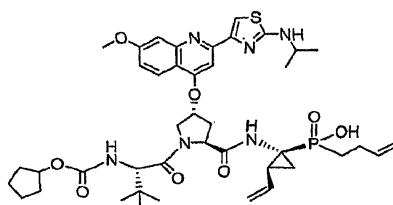
Связывание с дипептидом VII, как описано выше, дает соединение 12 (28 мг, 28%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,27 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,31 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,79 (b, 1H), 5,25 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,07 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 8H), 1,35 (d, J = 6,3 Гц, 12H), 1,04 (s, 10H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  24,48. ЖХ/МС = 839 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 13. Получение соединения 13.



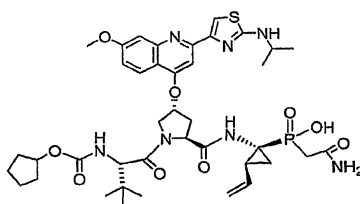
Примеры 13-15 получают тем же способом, что в примере 12. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (br, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,65 (m, 13H), 1,38 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  33,642. ЖХ/МС = 837 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 14. Получение соединения 14.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 5,78 (br, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,65 (m, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  31,453. ЖХ/МС = 837 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 15. Получение соединения 15.

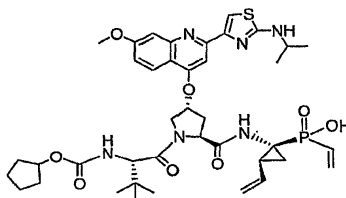


[(1-Бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)этоксифосфиноил]уксусную кислоту, полученную в примере 11, (340 мг, 0,92 ммоль) суспендируют в 5 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (1,04 г, 2,76 ммоль), хлорид аммония (123 мг, 2,32 ммоль), а затем NMM (910 мкл, 8,28 ммоль). Через 2 ч реакцию концентрируют и разделяют с помощью EtOAc и  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой экстрагируют 3х с помощью EtOAc. Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Продукт, этиловый эфир (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)карбоиметил-фосфиновой кислоты, в виде масла коричневого цвета (214 мг, 64%) используют неочищенным.

Неочищенный этиловый эфир (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)карбоиметил-фосфиновой кислоты (107 мг, 0,29 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсилан (TMSI) (208 мкл, 1,46 ммоль) и нагревают раствор до КТ.

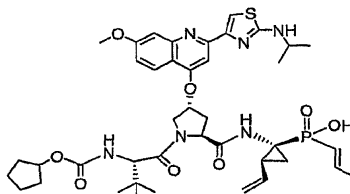
Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл MeOH. Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают в высокий вакуум в течение 30 мин. Остаток связывают с соединением VII (94 мг, 0,14 ммоль), НАТУ (133 мг, 0,35 ммоль) и NMM (77 мкл, 0,70 ммоль). Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 15 (15,4 мг, 13%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 5,13 (d,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  37,283.

Пример 16. Получение соединения 16.



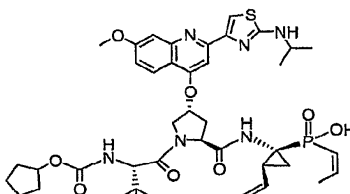
Примеры 16-23 получают с использованием реагентов Гриньяра. Детальный способ описан в примере 19. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,25 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,81 (br, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,02 (m, 3H), 5,60 (br, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,65 (m, 8H), 1,38 (d, 6H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  30,642 ЖХ/МС = 809 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 17. Получение соединения 17.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,93 (m, 2H), 5,77 (bs, 1H), 5,24 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,07 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,43 (bs, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,04 (m, 5H), 3,23 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,72-1,40 (m, 8H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (m, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  33,223. ЖХ/МС = 823 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

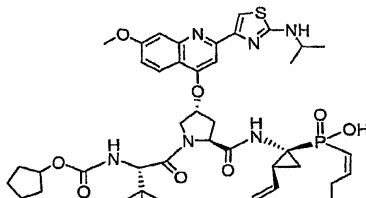
Пример 18. Получение соединения 18.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,63-6,41 (m, 1H), 5,98 (m, 2H), 5,77 (bs, 1H), 5,24 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,07 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,43 (bs, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,72-1,40 (m, 8H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,04 (m, 9H).

Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  33,781. ЖХ/МС = 823 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 19. Получение соединения 19.

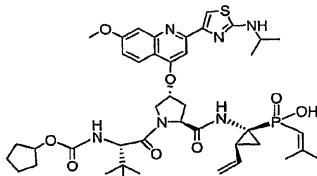


Промежуточный продукт III (1,0 г, 3,1 ммоль) растворяют в толуоле (20 мл). Данный раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляют  $(\text{COCl})_2$  (1,6 г, 12,4 ммоль). Затем добавляют ДМФ (45 мг, 0,62 ммоль). Реакцию проводят в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$  и определяют ее завершение по данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии. Реакцию концентрируют до получения масла оранжево-желтого цвета и затем помещают под высокий вакуум в течение 1 ч. Полученный в результате остаток растворяют в ТГФ (6,4 мл) и данный раствор охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . 1,0 М раствор цис-1-бутенмагнийбромида в ТГФ (9,1 мл, 9,1 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 3 ч. Реакцию гасят при  $0^\circ\text{C}$  добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрирование фильтрата после удаления  $\text{MgSO}_4$  вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого этиловый эфир (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-бут-1-енилфосфиновой кислоты выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 100%  $\text{EtOAc}$ ) в виде прозрачного масла (100 мг, 8% в двух стадиях), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (m, 5H), 6,60-6,35 (m, 1H), 6,18-5,83 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,38 (m, 2H), 5,10 (m, 3H), 4,05 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,00 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,397, 35,875 диастереомеры.

Фосфинат (100 мг, 0,275 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилан (TMSI) (190 мкл, 1,38 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и к реакции добавляют триэтиламин (0,5 мл, 3,6 ммоль) и 0,5 мл  $\text{MeOH}$ . Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Реакцию концентрируют, дважды подвергают азеотропному перемешиванию с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30

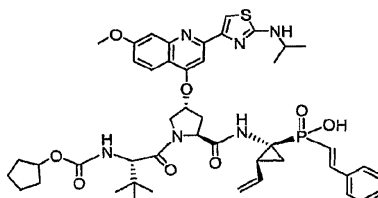
мин. Твердое вещество связывают с соединением VII, получая соединение 19 после очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,52-6,28 (m, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,24 (d,  $J=17,9$  Гц, 1H), 5,06 (d,  $J=11,1$  Гц, 1H), 4,65 (m, 4H), 4,44 (bs, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,62-1,35 (m, 10H), 1,38 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,03 (m, 12H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  34,248. ЖХ/МС = 837 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 20. Получение соединения 20.



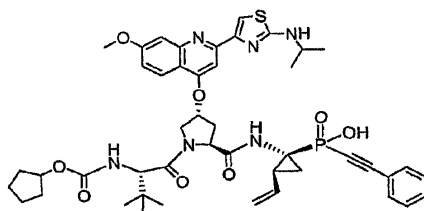
Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,72 (m, 2H), 5,24 (d,  $J=16,5$  Гц, 1H), 5,07 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,43 (bs, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,06 (m, 5H), 2,75 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 1,91 (m, 3H), 1,72-1,40 (m, 10H), 1,38 (d,  $J=6,2$  Гц, 6H), 1,04 (m, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  33,786 ЖХ/МС = 837 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 21. Получение соединения 21.



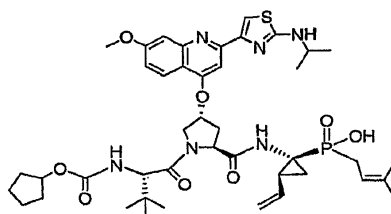
Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 6,57 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,68 (bs, 1H), 5,27 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,10 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (bs, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,72-1,40 (m, 8H), 1,38 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,03 (m, 9H), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  33,372, ЖХ/МС = 885 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 22. Получение соединения 22.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J=9$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,2-7,5 (m, 4H), 6,05 (dt,  $J=9,6, 17,1$  Гц), 5,71 (s, 1H), 5,27 (d,  $J=17,4$  Гц, 1H), 5,09 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,7 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,6 (d,  $J=12,6$  Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,06-4,2 (brm, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd,  $J=7,8, 13,8$  Гц, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,36-1,9 (brm, 10H), 1,33 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  10,2, ЖХ/МС = 883 ( $\text{M}^++1$ ).

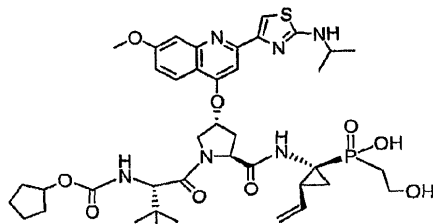
Пример 23. Получение соединения 23.



Фосфоновую кислоту IV (363 мг, 1,17 ммоль) суспендируют в 5 мл ТГФ и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . 1Н  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  (1,41 мл, 1,41 ммоль) добавляют по каплям в течение 15 мин с последующим добавлением 1-бром-3-метилбут-2-ена (164 мкл, 1,41 ммоль) в 1 мл ТГФ. Раствор перемешивают при температуре от  $-40^\circ\text{C}$  до КТ в течение 45 мин. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и гасят 20 мл 1Н  $\text{HCl}$ . Органический слой промывают солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии, используя градиент 30%  $\text{EtOAc}$ /гексан до

100% EtOAc с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(3-метил-бут-2-енил)фосфиновой кислоты (219 мг, 50%) в виде масла коричневого цвета. Данное масло (135 мг, 0,36 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилан (254 мкл, 1,79 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют к реакции триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл MeOH. Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Реакцию концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Неочищенный продукт связывают с промежуточным продуктом VII, что дает соединение 23 после очистки с помощью ВЭЖХ. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,30 (m, 4H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,13 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,837.

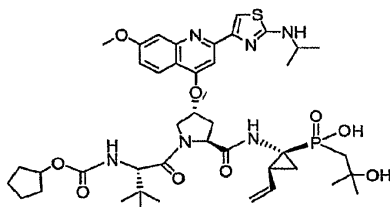
Пример 24. Получение соединения 24.



Суспензию борогидрида натрия (82 мг, 2,17 ммоль) и этиловый эфир [(1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)этоксифосфиноил]уксусной кислоты, полученной в примере 91 (344 мг, 0,87 ммоль), в ТГФ (3,5 мл) перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  по мере добавления по каплям MeOH (710 мкл) в течение 20 мин. После выдерживания в течение 20 мин при  $50^\circ\text{C}$  реакцию концентрируют и полученный в результате остаток в этилацетате (15 мл) промывают  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором. Водный слой экстрагируют этилацетатом и объединенные органические слои сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют до получения спирта (282 мг, 91,8%). Продукт используют без дальнейшей очистки. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (s, 5H), 5,99 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 2,96 (bs, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,26 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  52,755, 49,793.

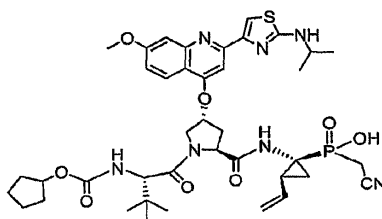
Спирт (112 мг, 0,32 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилан (225 мкл, 1,58 ммоль) и нагревают раствор до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и к реакции добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл MeOH. Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Реакцию концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Твердое вещество (104 мг, 0,1 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (152 мг, 0,40 ммоль), соединение VII (61 мг, 0,32 ммоль) и NMM (88 мкл, 0,80 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения 24 (33,3 мг, 25%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,13 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  45,011.

Пример 25. Получение соединения 25.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,32 (dd,  $J=39,3$  Гц), 6,00 (dt,  $J=10,2, 16,5$  Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,27 (d,  $J=15,6$  Гц), 5,10 (d,  $J=12$  Гц, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,44 (1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 (dd,  $J=6,6, 13,5$  Гц, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,37-1,65 (brm, 16H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  45,7, ЖХ/МС = 854,7 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 26. Получение соединения 26.

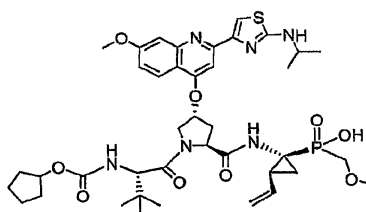


Промежуточный продукт IV (467 мг, 1,5 ммоль) растворяют в 5,0 мл сухого DCM. DIEA (523 мкл, 3,0 ммоль) и 381 мкл (3,0 ммоль) TMSCI добавляют последовательно и затем перемешивают реакцию при КТ в течение 5 мин. Затем добавляют DIEA (523 мкл, 3,0 ммоль) и 209 мкл (3,0 ммоль) бромацетонитрила. Реакцию нагревают до 40°C и перемешивают в течение ночи. Затем реакцию разводят этилацетатом и концентрируют для удаления DCM. Затем органическую фазу промывают насыщ. NH<sub>4</sub>Cl, водой и соевым раствором. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>. Концентрирование фильтрата после удаления MgSO<sub>4</sub> вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, чистый этилацетат) в виде прозрачного масла (190 мг, 37%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35 (s, 5H), 5,81 (m, 1H), 5,60-5,26 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 39,04, 36,33, ЖХ/МС = 370 (M<sup>+</sup>+1).

Снятие защиты и связывание с дипептидом VII, как описано выше, дает соединение 26 (60 мг 40%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,30 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,30 (d, J = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 5,90 (m, 2H), 5,76 (b, 1H), 5,20 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,05 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,04 (s, 9H).

Данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 24,48. ЖХ/МС = 822 (M<sup>+</sup>+1).

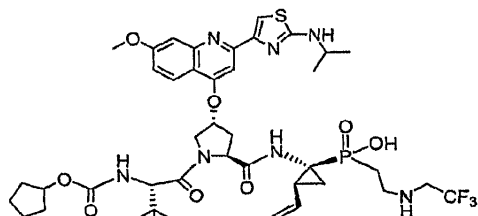
Пример 27. Получение соединения 27.



Раствор фосфоновой кислоты IV (436 мг, 1,40 ммоль), основание Ханига (593 мкл, 3,40 ммоль) и хлортриметилсилан (378 мкл, 3,12 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) перемешивают при КТ в течение 1 ч. После добавления хлор(метокси)метана (220 мкл, 3,17 ммоль) раствор нагревают при 40°C в течение 2 ч. Раствор концентрируют и остаток в этилацетате (30 мл) промывают H<sub>2</sub>O (30 мл × 2). Водные фракции экстрагируют этилацетатом (30 мл) и объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией, используя гексан:этилацетат в качестве элюента, с получением соединения 27 (297 мг, 60%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35 (s, 5H), 6,00 (m, 1H), 5,44 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,77 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 44,0099, 43,403, 40,648, 40,353.

Снятие защиты и связывание с дипептидом VII, как описано выше, дает соединение 27. ЖХ/МС = 827 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 28. Получение соединения 28.



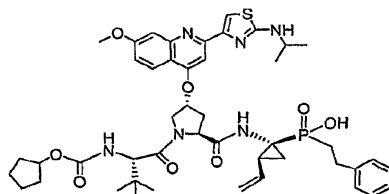
Соединение IV (1,64 г, 5,31 ммоль) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют диизопропилэтиламин (1,96 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Хлортриметилсилан (1,40 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют этилбромацетат (2,92 мл) и нагревают реакцию до 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водным NH<sub>4</sub>Cl, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией, получая 1,15 г этилового эфира [(1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)этоксифосфиноил]уксусной кислоты с выходом 55%.

К раствору сложного эфира (679 мг, 1,72 ммоль) в толуоле (25 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляют 1,0 М DI-BAL в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,6 мл, 6,6 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч. Смесь выливают в 6Н HCl температуры льда (100 мл), экстрагируют EtOAc и концентрируют. Остаток перерастворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , нерастворимый материал удаляют фильтрованием через целит и концентрируют фильтрат до получения бесцветного масла. Масло растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и затем последовательно добавляют AcOH (0,52 мл), трифторэтиламин (260 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (730 мг). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Реакцию распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой концентрируют и очищают колоночной хроматографией с получением 310 мг фосфината в виде масла.

К раствору фосфината в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (0,03 мл). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 0,5 ч и охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляют триэтиламин (0,2 мл), а затем MeOH (2 мл) и реакцию нагревают до КТ. Смесь концентрируют и сушат под вакуумом, получая 23 мг амина в виде неочищенного продукта.

Кислоту VII (35 мг) растворяют в ДМФ (0,8 мл). Добавляют NATU (30 мг) и смесь охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляют DIPEA (0,04 мл) и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют раствор амина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят  $\text{H}_2\text{O}$  и удаляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в вакууме. Нелетучий остаток очищают с помощью ВЭЖХ, получая 19,9 мг соединения 28. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,30 (dd,  $J=2,4, 9,0$  Гц, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,79 (brs, 1H), 5,23 (d,  $J=17,7$  Гц, 1H), 5,06 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,46 (brs, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 6H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,12 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 10H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 0,95-1,15 (brs, 9H).

Пример 29. Получение соединения 29.

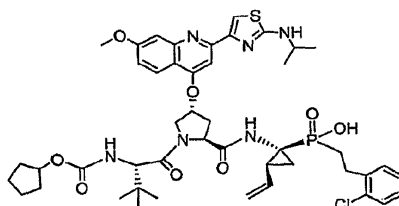


Раствор соединения IV (149 мг, 0,482 ммоль) в ТГФ (2,41 мл) охлаждают до  $-40^{\circ}\text{C}$ . К раствору добавляют раствор 1 М NaHMDS в ТГФ (0,578 мл) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин и затем добавляют 2-бромэтилбензол (107 мг, 0,578 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивают в течение 2 дополнительных ч, пока не израсходуются все исходные материалы, как определяют с помощью ЖХ/МС. Реакцию обрабатывают удалением растворителя в вакууме. Остаток растворяют в EtOAc и промывают насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат и продукт очищают с использованием хроматографии на силикагеле, получая 74 мг продукта в виде прозрачного масла. EI MS (m/z) 436,1  $[\text{M}_n\text{Na}]$ .

К раствору бензил(1S,2S)-1-((S)-этокси-(фенетил)фосфорил)-2-винилциклопропилкарбамата (72 мг, 0,174 ммоль) в сухом ацетонитриле (1,74 мл) добавляют TMSI (0,124 мл, 0,87 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, пока анализ ЖХ/МС не указывает на завершение реакции. Смесь гасят добавлением TEA (0,243 мл, 1,74 ммоль) с последующим добавлением MeOH (10 мл). Остаток сушат и используют без дальнейшей очистки. EI MS (m/z) 252,3  $[\text{MH}^+]$ , 274,1  $[\text{M}+\text{Na}]$ .

Раствор (S)-((1S,2S)-1-амино-2-винилциклопропил)(фенетил)фосфиновой кислоты (43 мг, 0,171 ммоль), карбоновой кислоты VII (112 мг, 0,171 ммоль) в растворе 1:1 ДМФ и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,7 мл) перемешивают с NATU (98 мг, 0,256 ммоль) и DIEA (0,119 мл, 0,685 ммоль) в течение 1 ч, пока реакция не завершится. Продукт очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (ACN, 0,05% ТФА- $\text{H}_2\text{O}$ , 0,05% ТФА), получая требуемый продукт. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d, 1H,  $J=9$  Гц), 8,16 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,30 (d, 1H,  $J=11$  Гц), 7,27-7,22 (m, 5H), 6,01 (dt, 1H,  $J=17,10$  Гц), 5,75 (brs, 1H), 5,28 (d, 1H,  $J=17$  Гц), 5,11 (d, 1H,  $J=11$  Гц), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,44 (br s, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,05-2,83 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 10H), 1,33 (d, 6H,  $J=6$  Гц), 0,99 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  47,2; EI MS (m/z) 887,4  $[\text{MH}^+]$ .

Пример 30. Получение соединения 30.

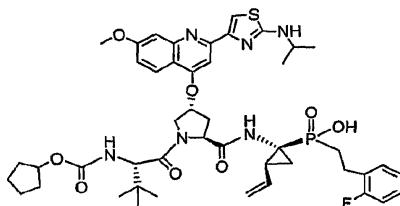


Примеры 30-33 получают тем же способом, что пример 29.

Препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ получают соединение 30 (10 мг, 33%), твердое вещество

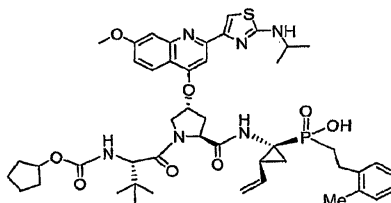
желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,16 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,60 (m, 8H), 1,34 (m, 6H), 1,02 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 644,597 ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,82 мин) MS (921,6, M+1).

Пример 31. Получение соединения 31.



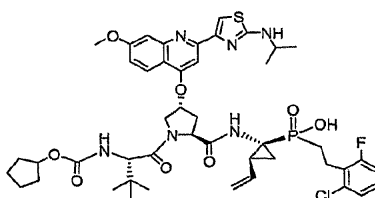
Очисткой препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ получают соединение 31 (23 мг, 47%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,22 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 1,50 (m, 8H), 1,29 (m, 6H), 0,93 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  44,896, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,70 мин) MS (905,5, M+1).

Пример 32. Получение соединения 32.



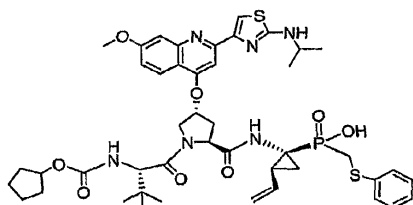
Очисткой препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ получают соединение 32 (85 мг, 65%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,215 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,025 (m, 4H), 5,95 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (m, 3H), 1,50 (m, 8H), 1,29 (m, 6H), 0,93 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  45,420. ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,77 мин) MS (902,6, M+1).

Пример 33. Получение соединения 33.



Очисткой препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ получают соединение 33 (70 мг, 55%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,75 (bs, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,40 (bs, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,50 (m, 8H), 1,33 (m, 6H), 0,97 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  44,588, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 4,22 мин) MS (940,3, M+1).

Пример 34. Получение соединения 34.



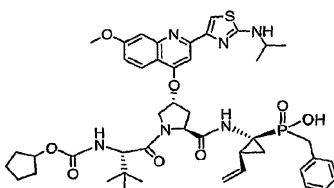
Промежуточный продукт IV (1,08 г, 3,5 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют диизопропилэтиламин (950 мг, 7,35 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин.

Хлортриметилсилан (800 мг, 7,35 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют хлорметилсульфанилбензол (2,77 г, 17 ммоль) и реакцию



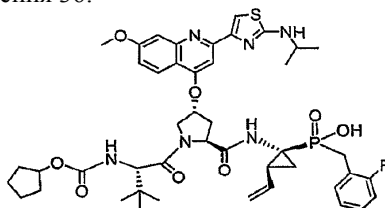
нагревают до 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 222 мг фосфината. К раствору полученного выше фосфината (222 мг, 0,52 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) при 0°C добавляют йодотриметилсилан (0,36 мл, 2,58 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до 0°C. Добавляют 2,6-лутидин (0,3 мл) и  $\text{MeOH}$  (0,6 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Растворитель концентрируют и остаток упаривают вместе с толуолом (5 мл) и сушат под вакуумом в течение 20 мин, получая неочищенный амин. Связывание с кислотой VII (168 мг, 0,26 ммоль) дает 150 мг соединения 34. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,41 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,15 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,28 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,11 (d,  $J = 11,1$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 8H), 1,30 (m, 6H), 0,97 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 639,174 ЖХ/МС = 905,20 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 35. Получение соединения 35.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,29 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,17-7,34 (brm, 6H), 5,96 (dt,  $J = 9,9, 17,1$  Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,27 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,09 (d,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,07-4,2 (brm, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,29 (d,  $J = 15,6$  Гц, 2H), 2,78 (dd,  $J = 7,5, 14,1$  Гц, 1H), 2,48 (t, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,38-1,7 (brm, 10H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,02 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  43,3. ЖХ/МС = 872,7 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 894,5 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

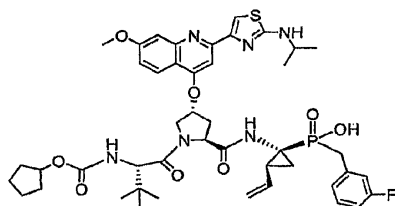
Пример 36. Получение соединения 36.



Фосфоновую кислоту IV (409 мг, 1,32 ммоль) суспендируют в 2,5 мл  $\text{CHCl}_3$ . Из реакционной колбы под вакуумом удаляют воздух и замещают  $\text{N}_2$ . Добавляют основание Ханига (552 мкл, 3,16 ммоль), а затем хлортриметилсилан (368 мкл, 2,90 ммоль). Через 5 мин добавляют 1-(бромметил)-2-фторбензол (334 мкл, 2,77 ммоль) и раствор нагревают при 40°C. Через 4 ч реакцию концентрируют. Остаток распределяют между  $\text{EtOAc}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  и промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают, используя систему комбизэкспресс-хроматографии с помощью градиента от 50%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  до 100%  $\text{EtOAc}$  с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(2-фторбензил)фосфиновой кислоты (142,8 мг, 26%) в виде масла коричневого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29-7,48 (m, 6H), 7,16-7,29 (m, 1H), 7,16-6,98 (m, 2H), 6,06 (dt, 0,4H,  $J = 17,1$  и 10,2 Гц), 5,76 (dt, 0,6H,  $J = 17,1$  и 9,9 Гц), 5,28-5,41 (m, 0,6H), 4,96-5,22 (m, 3,8H), 4,90 (d, 0,6H,  $J = 9,9$  Гц), 3,9-4,17 (m, 2H), 3,05-3,53 (m, 2H), 2,11-2,26 (m, 0,4H), 1,91-2,05 (m, 0,6H), 1,70-1,82 (m, 1,4H), 1,50-1,60 (m, 0,6H), 1,05-1,32 (m, 4H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  46,333, (0,4P), 49,339 (0,6P).  $^{19}\text{F}$  (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -112,931 (0,6F), -118,315,04F).

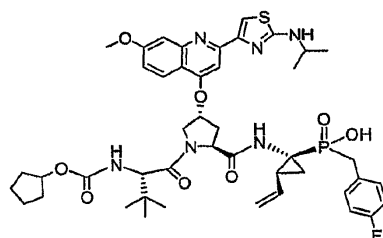
Остаток (142,8 мг, 0,34 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до 0°C. Добавляют йодотриметилсилан (TMSI) (243 мкл, 1,71 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до 0°C и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Неочищенный продукт связывают с кислотой VII (148 мг, 0,23 ммоль),  $\text{HATU}$  (218 мг, 0,58 ммоль) и  $\text{NMM}$  (126 мкл, 1,15 ммоль) с получением соединения 36 (122 мг, 60%) в виде твердого вещества желтого цвета после очистки ВЭЖХ Джилсон. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,35 (d,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 5,15 (d,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,259.

Пример 37. Получение соединения 37.



Фосфоновую кислоту IV (350 мг, 1,13 ммоль) суспендируют в 2,5 мл  $\text{CDCl}_3$ . Из реакционной колбы под вакуумом удаляют воздух и замещают  $\text{N}_2$ . Добавляют основание Ханига (472 мкл, 2,71 ммоль), а затем хлортриметилсилил (315 мкл, 2,48 ммоль). Через 5 мин добавляют 1-(бромметил)-3-фторбензол (449 мг, 2,37 ммоль) в 500 мкл  $\text{CDCl}_3$  и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$ . Через 4 ч реакцию концентрируют. Остаток распределяют между EtOAc и  $\text{H}_2\text{O}$  и промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбизэкспресс-хроматографии, используя градиент от 50% EtOAc/Hex до 100% EtOAc с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(3-фторбензил)фосфиновой кислоты (110 мг, 23%) в виде масла коричневого цвета. Остаток (110 мг, 0,26 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсилил (TMSI) (187 мкл, 1,31 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл MeOH. Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Связывание с соединением VII дает соединение 37 (86,5 мг, 57%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,13 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,42 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,855.

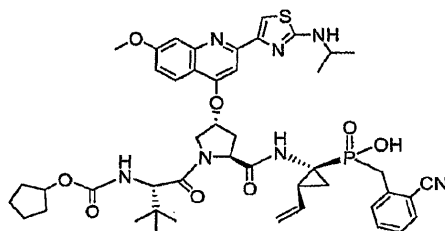
Пример 38. Получение соединения 38.



Фосфоновую кислоту IV (404 мг, 1,30 ммоль) суспендируют в 2,5 мл  $\text{CDCl}_3$ . Из реакционной колбы под вакуумом удаляют воздух и замещают  $\text{N}_2$ . Добавляют основание Ханига (543 мкл, 3,12 ммоль), а затем хлортриметилсилил (363 мкл, 2,86 ммоль). Через 5 мин добавляют 1-(бромметил)-4-фторбензол (337 мкл, 2,77 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$ . Через 4 ч реакцию концентрируют. Остаток распределяют между EtOAc и  $\text{H}_2\text{O}$  и промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбизэкспресс-хроматографии, используя градиент от 50% EtOAc/Hex до 100% EtOAc с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(4-фторбензил)фосфиновой кислоты (164 мг, 30%) в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт (151 мг, 0,36 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсилил (TMSI) (257 мкл, 1,81 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл MeOH. Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Твердую (1-амино-2-винилциклопропил)-(4-фторбензил)фосфиновую кислоту используют непосредственно.

Кислоту VII (1,57 мг, 0,24 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (228 мг, 0,60 ммоль), (1-амино-2-винилциклопропил)-(4-фторбензил)фосфиновую кислоту (92 мг, 0,36 ммоль), а затем NMM (132 мкл, 1,20 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 38 (133 мг, 62%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,05 (t, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,35 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,15 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  43,659.

Пример 39. Получение соединения 39.

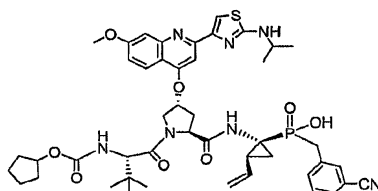


Раствор фосфоновой кислоты IV (330 мг, 1,07 ммоль) и основание Ханига (392 мкл, 2,25 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9,7 мл) перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  по мере добавления по каплям хлортриметилсила (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 2-(бромметил)бензонитрил (461 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Раствор перемешивают при КТ в течение 12 ч и концентрируют. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии, получая этиловый эфир (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(2-цианобензил)фосфиновой кислоты (180 мг, 40%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 (m, 4H), 7,33 (m, 5H), 6,18-5,83 (m, 1H), 5,78-5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43,997, 41,885 диастереомеры.

Раствор фосфината (180 мг, 0,42 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  по мере добавления йодтриметилсила (301 мкл, 2,12 ммоль). Раствор перемешивают при КТ, затем снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (2 мл). Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию ( $\times 2$ ) с толуолом и сушат в высоком вакууме в течение 30 мин. Твердое вещество используют без дальнейшей очистки.

Кислоту VII (137 мг, 0,21 ммоль) суспендируют в 3 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (200 мг, 0,53 ммоль), полученный выше амин (111 мг, 0,42 ммоль), а затем NMM (136 мкл, 1,05 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают ВЭЖХ Джилсон, получая соединение 39 (43 мг, 23%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,31 (d,  $J = 17,5$  Гц, 1H), 5,14 (d,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,52 (bs, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,62 (t,  $J = 15,3$  Гц, 1H), 3,42 (t,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 10H), 1,38 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  36,642 ЖХ/МС = 898 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 40. Получение соединения 40.



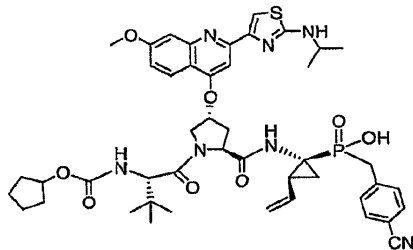
Фосфоновую кислоту IV (320 мг, 1,04 ммоль) суспендируют в 9,7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханига (342 мкл, 2,25 ммоль), а затем хлортриметилсил (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 3-(бромметил)бензонитрил (461 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(3-цианобензил)фосфиновой кислоты (190 мг, 42%).

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 5,83-5,78 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  44,552, 42,103 диастереомеры.

Фосфинат (180 мг, 0,42 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсил (TMSI) (301 мкл, 2,12 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию  $2\times$  с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Твердое вещество связывают с кислотой VII (137 мг, 0,21 ммоль) в 3 мл ДМФ, НАТУ (200 мг, 0,53 ммоль), NMM (136 мкл, 1,05 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон

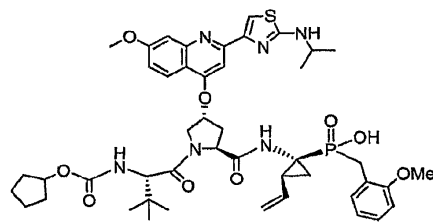
с получением соединения 40 (40 мг, 22%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J=9,9$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,24 (d,  $J=15,9$  Гц, 1H), 5,02 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,46 (bs, 1H), 4,15 (m, 20H), 4,05 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 10H) 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,02 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,005 ЖХ/МС = 898 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 41. Получение соединения 41.



Фосфоновую кислоту IV (330 мг, 1,07 ммоль) суспендируют в 9,7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханнга (342 мкл, 2,25 ммоль), а затем хлортриметилсиллил (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 4-(бромметил)бензонитрил (соединение 7) (461 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(4-цианобензил)фосфиновой кислоты (200 мг, 45%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 6,13-5,83 (m, 1H), 5,78-5,65 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  46,164, 43,998, диастереомеры. Фосфинат (180 мг, 0,42 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсиллил (TMSI) (301 мкл, 2,12 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Оставшееся твердое вещество связывают с кислотой VII (137 мг, 0,21 ммоль) в 3 мл ДМФ, НАТУ (200 мг, 0,53 ммоль) и NMM (136 мкл, 1,05 ммоль). Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 41 (55 мг, 30%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,26 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,06 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,61-1,40 (m, 10H) 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,01 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  36,642 ЖХ/МС = 898 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 42. Получение соединения 42.



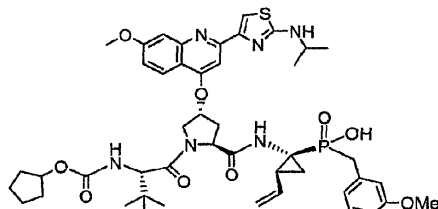
Промежуточный продукт IV (2,1 г, 6,79 ммоль) растворяют в ТГФ (20 мл) и охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . Раствор 1 М  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  в ТГФ (8,83 мл, 8,83 ммоль) добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляют 2-метоксибензилхлорид (1,23 мл, 8,83 ммоль) и удаляют ледяную баню. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь гасят  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органические слои промывают солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 2,15 г фосфината с выходом 74%.

К раствору вышеполученного фосфината (215 г) в ТФА (трифторуксусной кислоте) (10 мл) при КТ добавляют DMS (3 мл) и перемешивают в течение ночи. Смесь концентрируют и упаривают совместно с толуолом. Остаток растворяют в 1/1  $i\text{PrOH}$ /гептане и промывают 6N  $\text{HCl}$  ( $3 \times 100$  мл). Объединенные водные слои подводят до pH 10 с помощью  $\text{NaOH}$  в ледяной бане. Водный слой экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органические слои промывают солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют до получения 386 мг амина, который связывают с промежуточным продуктом VI в ДМФ и НАТУ, следуя стандартным способам с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-

хроматографией с получением 1,1 г трипептида с выходом 87%.

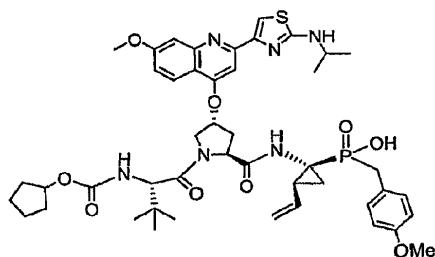
Вышеполученный трипептид (1,1 г, 1,18 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Йодотриметилсилан (0,85 мл, 5,91 ммоль) добавляют по каплям и перемешивают в течение 10 мин. Добавляют 2,6-лутидин (0,82 мл). Добавляют  $\text{MeOH}$  (10 мл) и концентрируют реакционную смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 645 мг соединения 42. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,05 (t, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,35 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,15 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  43,659.

Пример 43. Получение соединения 43.



Фосфоновую кислоту IV (373 мг, 1,21 ммоль) суспендируют в 5 мл ТГФ и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . 1Н  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  (1,43 мл, 1,43 ммоль) добавляют по каплям в течение 15 мин с последующим добавлением 1-(хлорметил)-3-метоксибензола (212 мкл, 1,46 ммоль) в 1 мл ТГФ. Раствор перемешивают при температуре от  $-40^\circ\text{C}$  до КТ в течение ночи. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и гасят 20 мл 1Н  $\text{HCl}$ . Органический слой промывают солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии, используя градиент от 30%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  до 100%  $\text{EtOAc}$  с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(3-метоксибензил)фосфиновой кислоты (95,9 мг, 19%) в виде масла коричневого цвета, которое суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . К данной смеси добавляют йодотриметилсилил (TMSI) (158 мкл, 1,11 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Твердую (1-амино-2-винилциклопропил)-(3-метоксибензил)фосфиновую кислоту связывают с VII (95 мг, 0,16 ммоль), НАТУ (142 мг, 0,38 ммоль) и NMM (83 мкл, 0,75 ммоль), получая соединение 43 после очистки ВЭЖХ Джилсон. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,80 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,15 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  43,371.

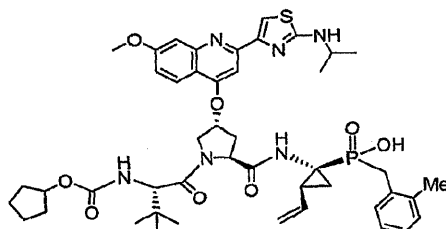
Пример 44. Получение соединения 44.



Фосфоновую кислоту IV (341 мг, 1,10 ммоль) суспендируют в 5 мл ТГФ и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . 1Н  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  (1,32 мл, 1,32 ммоль) добавляют по каплям в течение 15 мин с последующим добавлением 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (180 мкл, 1,32 ммоль) в 1 мл ТГФ. Раствор перемешивают при температуре от  $-40^\circ\text{C}$  до КТ в течение ночи. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и гасят 20 мл 1Н  $\text{HCl}$ . Органический слой промывают солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии, используя градиент от 30%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  до 100%  $\text{EtOAc}$  с получением этилового спирта (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(4-метокси-бензил)-фосфиновой кислоты (135 мг, 27%) в виде масла коричневого цвета. Остаток суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилил (TMSI) (215 мкл, 1,51 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Твердую (1-амино-2-винилциклопропил)-(4-метоксибензил) фосфиновую кислоту используют непосредственно.

Кислоту VII (130 мг, 0,20 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (190 мг, 0,50 ммоль), (1-амино-2-винилциклопропил)-(4-метоксибензил)фосфиновую кислоту (80 мг, 0,30 ммоль), а затем NMM (110 мкл, 1,00 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 44 (85,4 мг, 47%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,80 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J=8,9$  Гц, 2H), 6,85 (d,  $J=9,2$  Гц, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,15 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  43,939.

Пример 45. Получение соединения 45.

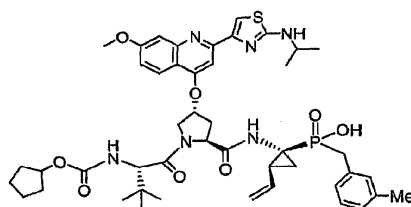


Фосфоновую кислоту IV (330 мг, 1,07 ммоль) суспендируют в 9,7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханига (342 мкл, 2,25 ммоль), а затем хлортриметилсилил (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 1-(бромметил)-3-метилбензол (435 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комби-экспресс-хроматографии, получая этиловый эфир (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(2-метилбензил)фосфиновой кислоты (190 мг, 43%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37 (m, 5H), 7,18 (m, 4H), 6,13 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  46,105, 43,225 диастереомеры.

Фосфинат (173 мг, 0,42 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсилил (TMSI) (301 мкл, 2,12 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Твердое вещество используют непосредственно без дальнейшей очистки.

Кислоту VII (137 мг, 0,21 ммоль) суспендируют в 3 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (200 мг, 0,53 ммоль), полученный выше неочищенный амин (105 мг, 0,42 ммоль), а затем NMM (136 мкл, 1,05 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 45 (60 мг, 34%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J=9,9$  Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,32 (d,  $J=17,7$  Гц, 1H), 5,13 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,44 (bs, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,63-1,35 (m, 6H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,100 ЖХ/МС = 887 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 46. Получение соединения 46.

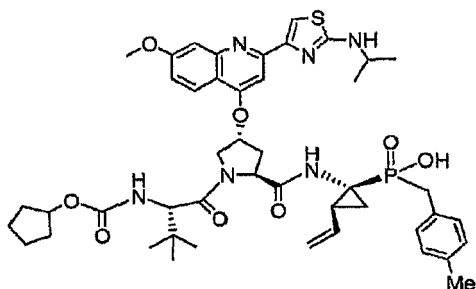


Фосфоновую кислоту IV (330 мг, 1,07 ммоль) суспендируют в 9,7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханига (342 мкл, 2,25 ммоль), а затем хлортриметилсилил (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 1-(бромметил)-3-метилбензол (435 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комби-экспресс-хроматографии, получая этиловый эфир (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(3-метилбензил)фосфиновой кислоты (200 мг, 45%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38 (m, 5H), 7,18 (m, 4H), 6,13 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,25 (m, 2H),

2,30 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,18 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  47,885, 44,001 диастереомеры.

Снятие защиты и связывание, как описано для примера 45, дает соединение 46 в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,33 (d,  $J=9,3$ , 1H), 7,13 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,27 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (bs, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 10H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,100 ЖХ/МС = 887 ( $\text{M}^++1$ ).

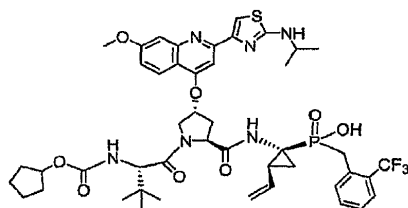
Пример 47. Получение соединения 47.



Фосфоновую кислоту IV (330 мг, 1,07 ммоль) суспендируют в 9,7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханига (342 мкл, 2,25 ммоль), а затем хлортриметилсилил (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 1-(бромметил)-4-метилбензол (435 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комби-экспресс-хроматографии с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(4-метилбензил)фосфиновой кислоты (195 мг, 44%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38 (m, 5H), 7,18 (m, 4H), 6,13 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,18 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,991, 42,100 диастереомеры.

Снятие защиты и связывание, как описано в примере 45, дает соединение 47 в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,25 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,06 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,47 (bs, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 8H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,02 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,100. ЖХ/МС = 887 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 48. Получение соединения 48.



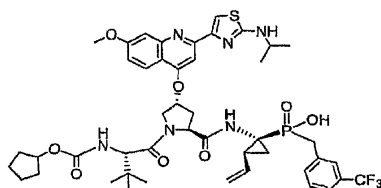
Фосфоновую кислоту IV (330 мг, 1,07 ммоль) суспендируют в 9,7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханига (342 мкл, 2,25 ммоль), а затем хлортриметилсилил (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 1-(бромметил)-1-(трифторметил)бензол (456 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комби-экспресс-хроматографии, получая этиловый эфир (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(2-трифторметилбензил)фосфиновой кислоты (225 мг, 45%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,337, 42,005 диастереомеры.

Снятие защиты и связывание, как описано в примере 45, дает соединение 48 в виде твердого вещества желтого цвета (80 мг, 45%).

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,39 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,30 (d,  $J=17,4$  Гц, 1H), 5,12 (d,  $J=1,11$  Гц, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,43 (bs, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,06 (m,

4H), 3,65 (t, J = 15,3 Гц, 1H), 3,43 (t, J = 16,5 Гц, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 10H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,01 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,995. ЖХ/МС = 941 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 49. Получение соединения 49.

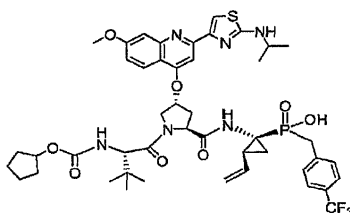


Фосфоновую кислоту IV (330 мг, 1,07 ммоль) суспендируют в 9,7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханига (342 мкл, 2,25 ммоль), а затем хлортриметилсилил (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (456 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбизкспресс-хроматографии с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(3-трифторметилбензил)фосфиновой кислоты (230 мг, 46%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43 (m, 4H), 7,33 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,337, 42,005 диастереомеры.

Снятие защиты и связывание, как описано в примере 45, дает соединение 49 в виде твердого вещества желтого цвета (80 мг, 45%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,31 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,23 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,02 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,46 (bs, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,51 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 10H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,995 ЖХ/МС = 941 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

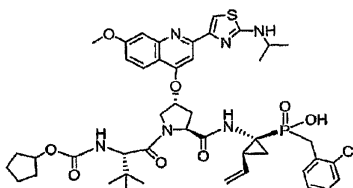
Пример 50. Получение соединения 50.



Фосфоновую кислоту IV (330 мг, 1,07 ммоль) суспендируют в 9,7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханига (342 мкл, 2,25 ммоль), а затем хлортриметилсилил (285 мкл, 2,25 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (28) (456 мг, 2,35 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбизкспресс-хроматографии с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(4-трифторметилбензил)фосфиновой кислоты (205 мг, 41%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (m, 4H), 7,39 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,337, 42,005 диастереомеры.

Снятие защиты и связывание, как описано в примере 45, дает соединение 50 в виде твердого вещества желтого цвета (80 мг, 45%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,23 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,04 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,46 (bs, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,62-1,39 (m, 8H), 1,32 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,02 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,995 ЖХ/МС = 941 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 51. Получение соединения 51.

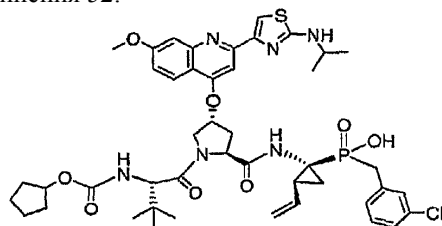




Промежуточный продукт IV (13,42 г, 43,4 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл), охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют диизопропилэтиламин (15,4 мл, 91,1 ммоль). Добавляют по каплям хлортриметилсилан (11,4 мл, 91,1 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1,5 ч. Добавляют 2-хлорбензилхлорид (15,6 г, 95,5 ммоль) и реакцию нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизкспресс-хроматографией в получении фосфината.

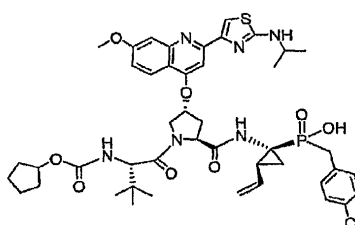
Фосфинат (5,0 г, 11.55 ммоль) (147 мг, 0,34 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсилан (TMSI) (241 мкл, 1,70 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и триэтиламин добавляют (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Неочищенный продукт связывают с кислотой VII с получением соединения 51. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,50 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,15 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,155.

Пример 52. Получение соединения 52.



Фосфоновую кислоту IV (369 мг, 1,19 ммоль) суспендируют в 5 мл ТГФ и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям 1 Н  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  (1,43 мл, 1,43 ммоль) в течение 15 мин с последующим добавлением 1-хлор-3-(хлорметил)бензола (182 мкл, 1,43 ммоль) в 1 мл ТГФ. Раствор перемешивают при температуре от  $-40^\circ\text{C}$  до КТ в течение ночи. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и гасят 20 мл 1Н  $\text{HCl}$ . Органический слой промывают солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбизкспресс-хроматографии, используя градиент от 30%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  до 100%  $\text{EtOAc}$  с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(3-хлорбензил)-фосфиновой кислоты (90,5 мг, 24%) в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсилан (TMSI) (148 мкл, 1,04 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Твердую (1-амино-2-винилциклопропил)-(3-хлорбензил)фосфиновую кислоту используют непосредственно. Кислоту (87 мг, 0,13 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют  $\text{NATU}$  (123 мг, 0,33 ммоль), соединение VII (54,6 мг, 0,20 ммоль), а затем  $\text{NMM}$  (71 мкл, 0,65 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 52 (68,5 мг, 59%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,15 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,73.

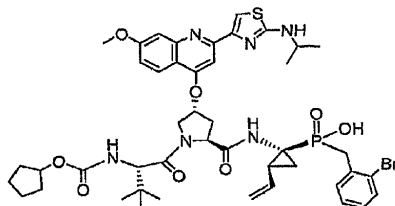
Пример 53. Получение соединения 53.



Фосфоновую кислоту IV (370 мг, 1,20 ммоль) суспендируют в 5 мл ТГФ и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям 1Н  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  (1,43 мл, 1,43 ммоль) в течение 15 мин с последующим добавлением 1-хлор-4-(хлорметил)бензола (231 мкл, 1,43 ммоль) в 1 мл ТГФ. Раствор перемешивают при температуре от  $-40^\circ\text{C}$  до КТ в течение ночи. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и гасят 20 мл 1Н  $\text{HCl}$ . Органический слой промывают солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбизкспресс-хроматографии, используя градиент от 30%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  до 100%  $\text{EtOAc}$  с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(4-

хлорбензил)фосфиновой кислоты (94 мг, 26%) в виде масла коричневого цвета. Остаток (94,9 мг, 0,22 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилил (TMSI) (155 мкл, 1,09 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2Х с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Фосфиновую кислоту связывают с промежуточным продуктом VII (96 мг, 0,15 ммоль) в 1 мл ДМФ, добавляют НАТУ (142 мг, 0,37 ммоль) и NMM (821 мкг, 0,75 ммоль), получая соединение 53 (75,2 мг, 55%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,30 (m, 4H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,13 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,837.

Пример 54. Получение соединения 54.

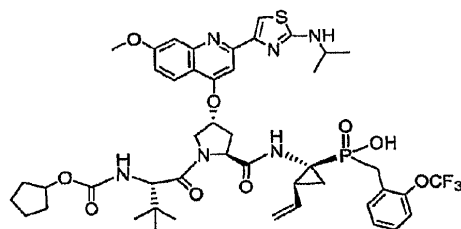


Промежуточный продукт IV (398 мг, 1,3 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,7 ммоль) и перемешивают в течение 25 мин.

Хлортриметилсилан (0,4 мл, 2,7 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 2-бромбензилбромид (1,6 г, 6,4 ммоль) и реакцию нагревают до  $45^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизкспресс-хроматографией, получая 346 мг фосфината с выходом 56%.

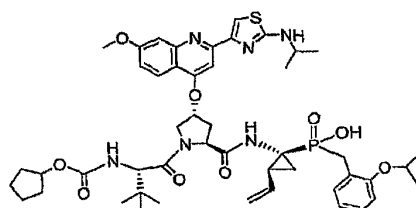
К полученному выше раствору фосфината (346 мг, 0,72 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (0,6 мл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,5 мл) и  $\text{MeOH}$  (1 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Растворитель концентрируют и остаток упаривают совместно с толуолом (5 мл) и сушат под вакуумом в течение 20 мин, получая неочищенный амин. Связывание с кислотой VII (230 мг, 0,36 ммоль) дает 360 мг соединения 54. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,11 (dd,  $J=7,8, 7,8$  Гц, 1H), 7,01 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,15 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,00 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 3,43 (dd,  $J=15,1, 15,1$  Гц, 1H), 3,25 (dd,  $J=15,9, 15,9$  Гц, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 8H), 1,29 (m, 6H), 0,92 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39,975, ЖХ/МС = 951,20 ( $\text{M}^++1$ ), 975,20 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

Пример 55. Получение соединения 55.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 5,96 (m, 1H), 5,81 (bs, 1H), 5,31 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,12 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 10H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,01 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,042, ЖХ/МС = 957 ( $\text{M}^++1$ ).

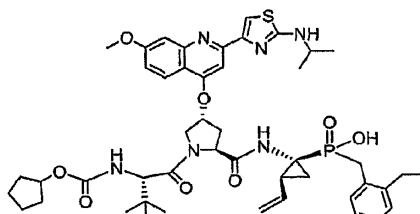
Пример 56. Получение соединения 56.



Фосфоновую кислоту IV (1,5 г, 4,85 ммоль) суспендируют в 40 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям основание Ханига (1,73 мл, 10,2 ммоль) с последующим добавлением хлор-триметилсилила (1,28 мл, 10,2 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 1-бромметил-2-изопропокси-бензол (2,45 г, 10,7 ммоль) и раствор нагревают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(2-изопропоксибензил)фосфиновой кислоты (1,1 г, 50%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,18-5,83 (m, 1H), 5,78-5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,20 (m, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,097, 44,785 диастереомеры.

Фосфинат (700 мг, 1,07 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йод-триметилсилил (TMSI) (727 мкл, 5,35 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (2 мл, 14,6 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азетропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Твердый амин связывают с кислотой VII, получая соединение 56. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,27 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,06 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,63 (m, 4H), 4,46 (bs, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,34 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 8H), 1,38 (m, 12H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  36,642. ЖХ/МС = 931 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 57. Получение соединения 57.

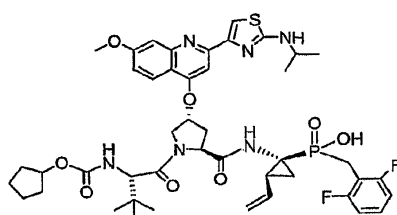


К раствору (2-этилфенил)метанола (3 г, 22 ммоль) в эфире (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют раствор  $\text{PBr}_3$  (2,18 г, 8,1 ммоль) в эфире (3 мл). Реакционную смесь нагревают до КТ в течение 45 мин и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь обрабатывают 50%-ным водным  $\text{KOH}$  (15 мл) и разделяют. Органический слой сушат гранулами  $\text{KOH}$  и концентрируют до получения 3,9 г 1-бромметил-2-этилбензола.

Промежуточный продукт IV (1,29 г, 3,88 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют диизопропилэтиламин (1,41 мл, 8,15 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин. Добавляют по каплям хлор-триметилсилан (1,1 мл, 8,15 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 2-этилбензилбромид (3,86 г, 19,4 ммоль), реакцию нагревают до  $45^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 683 мг фосфината с выходом 41%.

К раствору полученного выше фосфината (650 мг, 1,52 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (1,52 г, 7,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,9 мл) и  $\text{MeOH}$  (1,5 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Растворитель концентрируют и остаток упаривают совместно с толуолом (5 мл) и сушат под вакуумом в течение 20 мин, получая неочищенный амин, который связывают с соединением VII (500 мг, 0,76 ммоль), получая соединение 57 (480 мг, 70%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{DMFSO}$ ):  $\delta$  8,28 (s, 1H), 8,21 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (d,  $J=11,1$  Гц, 1H), 7,19-7,01 (m, 4H), 6,00 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,17 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,02 (d,  $J=12,3$  Гц, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,47 (bs, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,70-2,40 (m, 8H), 1,30 (m, 6H), 0,92 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  40,942, ЖХ/МС = 901,24 ( $\text{M}^++1$ ), 924,17 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

Пример 58. Получение соединения 58.

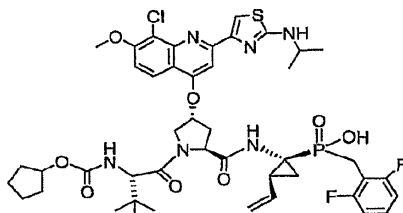


Фосфовую кислоту IV (327 мг, 1,06 ммоль) суспендируют в 5 мл ТГФ и охлаждают до  $-40^{\circ}\text{C}$ . Добавляют по каплям  $1\text{H NaN}(\text{TMS})_2$  (1,27 мл, 1,39 ммоль) в течение 15 мин с последующим добавлением 2-(бромметил)-1,3-дифторбензола (176 мкл, 1,39 ммоль) в 1 мл ТГФ. Раствор перемешивают при температуре от  $-40^{\circ}\text{C}$  до КТ в течение ночи. Реакцию разводят EtOAc и гасят 20 мл  $1\text{H HCl}$ . Органический слой промывают солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии, используя градиент от 30% EtOAc/Hex до 100% EtOAc с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)-(2,6-дифторбензил)фосфиновой кислоты (147 мг, 33%) в виде масла коричневого цвета. Фосфинат (94,7 мг, 0,22 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляют йод-триметилсилил (TMSI) (155 мкл, 1,08 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл MeOH. Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин с получением неочищенного амина, этилового эфира (1-амино-2-винилциклопропил)-(2,6-дифторбензил)фосфиновой кислоты.

Кислоту VII (96 мг, 0,15 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют NATU (143 мг, 0,37 ммоль), полученный выше амин (60 мг, 0,22 ммоль), с последующим добавлением NMM (83 мкл, 0,75 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ.

Джилсон с получением соединения 58 (67 мг, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,17 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,898.

Пример 59. Получение соединения 59.



Метиловый эфир Вос-гидроксипролина (5 г, 20,4 ммоль) берут в DCM (50 мл) и ТФУ (50 мл). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем концентрируют и подвергают азеотропному перемешиванию с толуолом (2x50 мл). Остаток берут в DCM (200 мл) и добавляют циклопентилкарбамат трет-лейцина (5,5 г, 22,4 ммоль) с последующим добавлением NATU (11,6 г, 30,6 ммоль) и NMM (9 мл, 81,6 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем гасят насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , промывают водой, затем солевым раствором, сушат и концентрируют. Затем остаток очищают экспресс-хроматографией с получением требуемого дипептида (7,56 г).

Метиловый эфир берут в ТГФ (70 мл), добавляют воду (70 мл), метанол (70 мл) и  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (8,6 г, 204 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разводят водой и подкисляют  $\text{HCl}$ . Реакцию экстрагируют этилацетатом, промывают солевым раствором, сушат и концентрируют до получения требуемой кислоты (5,98 г неочищенного продукта, 82% по двум стадиям).

Карбоновую кислоту (2,62 г, 7,36 ммоль) берут в ТГФ (75 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляют ТЕА (3,1 мл, 22,08 ммоль) и этилхлорформиат (0,70 мл, 7,36 ммоль). Реакции позволяют нагреться до комнатной температуры и перемешивают 30 мин. Твердые вещества отфильтровывают и реакцию концентрируют. Остаток берут в этилацетате, промывают  $1\text{H HCl}$ , концентрируют и очищают экспресс-хроматографией с получением требуемого лактона (1,81 г, 73%).

Данный лактон (0,44 г, 1,3 ммоль) берут в толуоле (8 мл) и воде (8 мл) в присутствии амина, полученного в примере 83 (0,25 г, 0,83 ммоль). Добавляют этилгексаноат (0,32 г, 1,95 ммоль) и реакцию перемешивают при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение ночи. Реакцию экстрагируют этилацетатом, промывают раствором бикарбоната натрия,  $1\text{H HCl}$ , и солевым раствором, сушат, концентрируют и очищают на экспресс-колонке с получением трипептида (0,25 г, 50%).

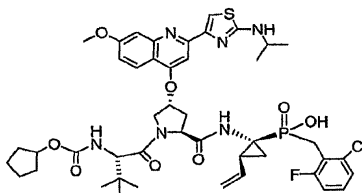
Пролинол (0,93 г, 1,45 ммоль) смешивают с брозилхлоридом (0,52 г, 2,03 ммоль) и DABCO (0,26 г, 2,32 ммоль) в толуол (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию экстрагируют этилацетатом, промывают раствором бикарбоната натрия,  $1\text{H HCl}$ , солевым раствором, концентрируют и очищают экспресс-хроматографией с получением брозилата (0,995 г, 80%).

Брозилат (0,995 г, 1,16 ммоль) берут в NMP (12 мл) и добавляют 8-хлор-4-гидрокси-7-метокси-хинолин-2-карбоновую кислоту (0,38 г, 1,16 ммоль) и карбонат цезия (0,38 г, 1,16 ммоль). Реакцию перемешивают при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию экстрагируют этилацетатом, промывают раствором бикарбоната, концентрируют и очищают экспресс-

хроматографией с получением продукта (0,86 г, 84%). Данный метиловый сложный эфир (0,86 г, 0,97 ммоль) берут в ТГФ (10 мл) и добавляют воду (10 мл) и NaOH (2 мл 1 М раствора) при 0°C. Реакцию перемешивают в течение 1,5 ч, разводят водой, подкисляют HCl и экстрагируют этилацетатом. Органические компоненты сушат и концентрируют до получения карбоновой кислоты. Данный остаток берут в ТГФ и добавляют ТЕА (0,15 мл, 1,07 ммоль) и смесь охлаждают до нуля. Добавляют изобутилхлорформат (0,14 мл, 1,07 ммоль) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляют диазометан (2,0 эквивалента) в растворе эфира (полученного из MNNG) и реакцию перемешивают при нуле градусов в течение 30 мин, затем в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию концентрируют до получения диазокетона (0,58 г, 67% в двух стадиях).

Диазокетон (0,58 г, 0,646 ммоль) берут в ТГФ при 0°C и добавляют конц. HBr (0,4 мл). Реакцию перемешивают и контролируют с помощью ЖХ/МС. После полного превращения добавляют этилацетат и смесь промывают раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушат и концентрируют. Остаток берут в IPA (10 мл) и добавляют изопропилтиомочевину (0,15 г, 1,29 ммоль). Реакцию нагревают до 75°C в течение 1 ч, затем концентрируют. Полученный в результате остаток берут в ацетонитриле и добавляют TMSI (0,5 мл, 3,23 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, разводят 0,4 мл 2,6-лугидина, затем гасят метанолом, концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ с получением соединения 59 (443 мг, 73%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,75 (br s, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,61 (m, 8H), 1,47 (m, 8H), 1,03 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 40,279. ЖХ/МС: 943 (M+1).

Пример 60. Получение соединения 60.

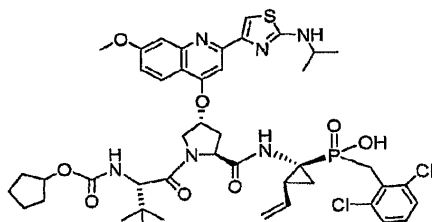


Фосфоновую кислоту IV (1,0 г, 3,24 ммоль) суспендируют в 30 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Раствор охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям основание Ханига (1036 мкл, 6,79 ммоль) с последующим добавлением хлор-триметилсилила (863 мкл, 6,79 ммоль). Раствор нагревают до КТ и через 40 мин добавляют 2-бромметил-1-хлор-3-фторбензол (1,58 г, 7,13 ммоль) и раствор нагревают при 40°C в течение 12 ч. Затем реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Остаток распределяют между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и NH<sub>4</sub>Cl и промывают NH<sub>4</sub>Cl.

Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбизкспресс-хроматографии с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винил-циклопропил)-(2-хлор-6-фтор-бензил)-фосфиновой кислоты (750 мг, 51%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (m, 5H) δ 7,17 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,18-5,83 (m, 1H), 5,78-5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 45,897, 42,185 диастереомеры.

Полученный ранее фосфинат (730 мг, 1,62 ммоль) суспендируют в 1 мл CH<sub>3</sub>CN и охлаждают до 0°C. Добавляют йодтриметилсилил (TMSI) (1112 мкл, 8,18 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до 0°C и добавляют триэтиламин (2 мл, 14,6 ммоль) и 2 мл MeOH. Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Неочищенный амин используют непосредственно. Связывание с VII дает соединение 60. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,23 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 8H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 36,642 ЖХ/МС = 925 (M<sup>+</sup>+1).

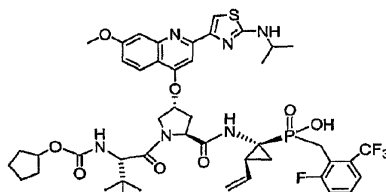
Пример 61. Получение соединения 61.



Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s,

2H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,81 (bs, 1H), 5,29 (d, J=17,1 Гц, 1H), 5,11 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 10H) 1,38 (d, J=6,3, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,451 ЖХ/МС = 941 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 62. Получение соединения 62.

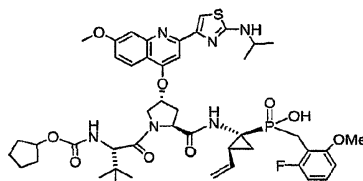


Промежуточный продукт IV (2,06 г, 6,7 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют диизопропилэтиламин (2,48 мл, 14,3 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин.

Хлортриметилсилан (1,92 мл, 14,3 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1,5 ч. Добавляют 2-фтор-6-трифторметилбензилхлорид (8,61 г, 33,5 ммоль) и реакцию нагревают до  $45^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией с получением 1,14 г фосфината с выходом 35%.

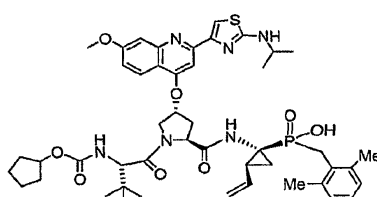
К полученному выше раствору фосфината (550 мг, 1,13 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (1,13 г, 5,66 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,7 мл) и  $\text{MeOH}$  (1 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Растворитель концентрируют и остаток упаривают совместно с толуолом (5 мл) и сушат под вакуумом в течение 20 мин с получением неочищенного амина, который связывают с кислотой VII с получением соединения, соответствующего примеру 62 (339 мг), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,54-7,31 (m, 4H), 5,99 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,29 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,22-4,05 (m, 2H), 3,78-3,49 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 8H), 1,34 (m, 6H), 1,01 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  40,019 ЖХ/МС = 959,37 ( $\text{M}^++1$ ), 981,25 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

Пример 63. Получение соединения 63.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,81 (bs, 1H), 5,27 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (bs, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,81 (m, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 10H) 1,38 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,834 ЖХ/МС = 921 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 64. Получение соединения 64.

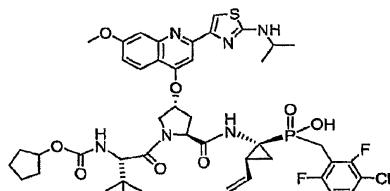


Промежуточный продукт IV (948,8 мг, 3,07 ммоль) растворяют в ТГФ (9,5 мл) и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . 1 М раствор  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  в ТГФ (4 мл, 4 ммоль) добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают при  $-40^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. Добавляют 2,6-диметилбензилхлорид (623,2 мг, 4,03 ммоль) в ТГФ (2 мл) и удаляют холодную баню. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят 1N  $\text{HCl}$  (50 мл) и экстрагируют  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Органические слои промывают соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией с получением 679,9 мг фосфината с выходом 52%.

Раствор фосфината (400,1 мг, 0,94 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 мл) перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  по мере добавления йодотриметилсилана (0,67 мл, 4,71 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют ТЕА (10,76 мл) и  $\text{MeOH}$  (4 мл). Раствор перемешивают при КТ в течение 0,5 ч и концентрируют. Остаток тритируют толуолом (8 мл) и концентрируют. Неочищенный продукт сушат и используют на следующей стадии реакции. Кислоту VII (408,5 мг, 0,63 ммоль) и полученный выше амин растворяют в ДМФ (5 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добав-

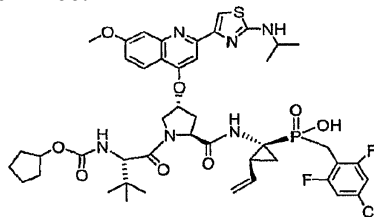
ляют НАТУ (891,2 мг, 2,34 ммоль) и NMM (0,52 мл, 4,73 ммоль) и смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 266 мг соединения 64. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (d, 1H,  $J = 9,0$  Гц), 8,20 (s, 1H), 7,74 (br, 2H), 7,30 (dd, 1H,  $J = 9,0$  и  $2,0$  Гц), 6,95 (s, 3H), 6,01 (dt, 1H,  $J = 17,1$  и  $9,8$  Гц), 5,80 (br, 1H), 5,29 (dd, 1H,  $J = 17,1$  и  $1,9$  Гц), 5,13 (dd, 1H,  $J = 9,8$  и  $1,9$  Гц), 4,62-4,77 (m, 2H), 4,46 (br, 1H), 4,05-4,22 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,47 (t, 1H,  $J = 15,3$  Гц), 3,35 (t, 1H,  $J = 15,3$  Гц), 2,81 (dd, 1H,  $J = 13,5$  и  $7,2$  Гц), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,12-2,26 (br m, 1H), 1,39-1,70 (m, 10H), 1,34 (d, 6H,  $J = 6,6$  Гц), 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,678, ЖХ/МС = 901 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 65. Получение соединения 65.



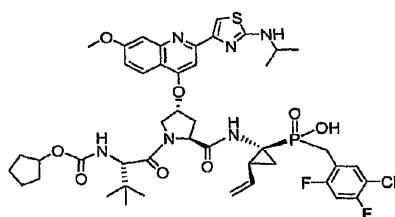
Соединение IV (3,9 г, 12,6 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют диизопропилэтиламин (4,5 мл, 26,4 ммоль). Добавляют по каплям хлортриметилсилан (3,3 мл, 26,4 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 2,6-дифтор-3-хлорбензилбромид (4,5 г, 18,8 ммоль) и реакцию нагревают до  $42^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 3,7 г фосфината с выходом 61%. Фосфинат обрабатывают TMSI и связывают с соединением VII, получая соединение 65. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (bs, 1H), 5,32 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5,18 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 8H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,079 ЖХ/МС = 943 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 66. Получение соединения 66.



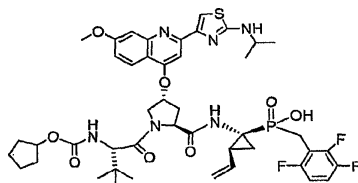
Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (bs, 1H), 5,32 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5,18 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 8H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,879 ЖХ/МС = 943 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 67. Получение соединения 67.



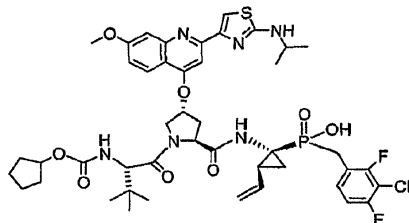
Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,32 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 7,08 (dd,  $J = 9,6$ ,  $9,6$  Гц, 1H), 5,94-5,82 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,26 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,05 (d,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,15 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 8H), 1,34 (m, 6H), 1,00 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  40,908 ЖХ/МС = 943,27 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 965,03 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Пример 68. Получение соединения 68.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,33 (d,  $J = 12$  Гц, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,98 (dt,  $J = 10,2, 17,1$  Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,31 (d,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 5,13 (d,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 4,71 (t,  $J = 9$  Гц), 4,63 (d,  $J = 11,1$  Гц, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,1-4,2 (brm, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,44 (dd5  $J = 5,1, 15,6$  Гц, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,44-1,7 (m, 10H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  37,8 ЖХ/МС = 927,3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

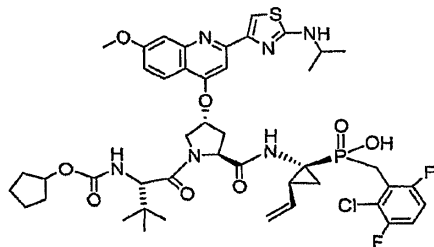
Пример 69. Получение соединения 69.



Промежуточный продукт IV (15,5 г, 50,3 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют диизопропилэтиламин (22 мл, 126 ммоль). Добавляют по каплям хлортриметилсилан (17 мл, 126 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 2,3,6-трифторбензилбромид (37 г, 165 ммоль) и реакцию перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Разделяют два слоя и водный слой экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 7,3 г фосфината.

К раствору фосфината (7,2 г, 15,8 ммоль) в ТФА (45 мл) при КТ добавляют DMS (10 мл) и перемешивают в течение ночи. Смесь концентрируют и упаривают совместно с толуолом. Остаток растворяют в 1/1  $i\text{PrOH}$ /гептане и промывают 6N HCl (3 $\times$ ). Объединенные водные слои доводят до pH = 10 с помощью NaOH в холодной бане. Водный слой экстрагируют EtOAc (3  $\times$  100 мл). Органические слои промывают соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют до получения 3,8 г амина, который связывают и снимают защиту, получая соединение 69 с выходом 75%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,0$  Гц, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,28 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,03 (dd,  $J = 8,7, 8,7$  Гц, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,27 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,02 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41,986, ЖХ/МС = 943,27 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 965,03 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Пример 70. Получение соединения 70.

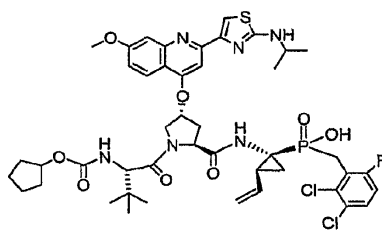


Промежуточный продукт IV (380 мг, 0,78 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют диизопропилэтиламин (0,4 мл, 2,3 ммоль) и перемешивают в течение 25 мин. Хлортриметилсилан (0,32 мл, 2,3 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 1-бромметил-5-хлор-2,4-дифторбензол (940 мг, 3,9 ммоль) и реакцию нагревают до  $45^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 190 мг фосфината с выходом 52%.

К раствору полученного выше фосфината (190 мг, 0,41 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодтриметилсилан (0,3 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,23 мл) и MeOH (1 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Растворитель концентрируют и остаток упаривают совместно с толуолом (5 мл) и сушат под вакуумом в течение 20 мин, получая амин. Связывание с кислотой VII (130 мг, 0,2 ммоль) дает соединение 70. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (bs, 1H), 5,32 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5,18 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 8H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,578, ЖХ/МС = 943 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

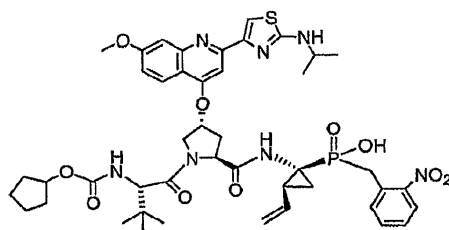
Пример 71. Получение соединения 71.





Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,08 (t,  $d=9,0$  Гц, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (bs, 1H), 5,29 (d,  $J=17,4$  Гц, 1H), 5,13 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,47 (bs, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 10H), 1,38 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,778. ЖХ/МС = 959 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

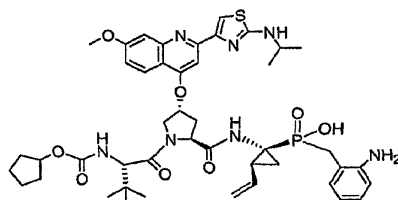
Пример 72. Получение соединения 72.



Фосфоновую кислоту IV (1,62 г, 5,27 ммоль) суспендируют в 5 мл ТГФ и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . Добавляют по каплям 1Н  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  (6,32 мл, 6,31 ммоль) в течение 15 мин с последующим добавлением 1-(бромметил)-2-нитробензола (1,36 г, 6,32 ммоль) в 1 мл ТГФ. Раствор перемешивают при температуре от  $-40^\circ\text{C}$  до КТ в течение ночи. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и гасят 20 мл 1 Н  $\text{HCl}$ . Органический слой промывают солевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью системы комбиэкспресс-хроматографии, используя градиент от 30%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  до 100%  $\text{EtOAc}$  с получением этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винил-циклопропил)-(2-нитро-бензил)-фосфиновой кислоты (196 мг, 8%) в виде масла коричневого цвета.

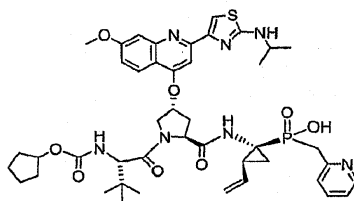
Фосфинат (196 мг, 0,44 ммоль) суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йод-триметилсилил (TMSI) (155 мкл, 1,08 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию 2X с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин, получая (1-амино-2-винилциклопропил)-(2-нитробензил)фосфиновой кислоты. Кислоту (124 мг, 0,44 ммоль) связывают с промежуточным продуктом IV (191 мг, 0,29 ммоль),  $\text{NATU}$  (276 мг, 0,73 ммоль) и  $\text{NMM}$  (160 мкл, 1,45 ммоль), получая соединение 72 (140 мг, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,17 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,898.

Пример 73. Получение соединения 73.



Соединение 72 (80 мг, 0,08 ммоль) суспендируют в  $\text{EtOH}$  и добавляют  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (98 мг, 0,44 ммоль). Раствор нагревают до кипения с обратным холодильником. Через 3 ч исходный материал расходует. Раствор фильтруют и концентрируют. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением 73 (20 мг, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 5,17 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,898.

Пример 74. Получение соединения 74.



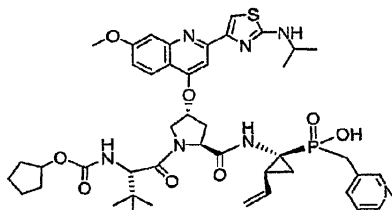
К раствору соединения IV (96 мг, 0,31 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,82 мл) добавляют DIEA (0,114 мл, 0,652 ммоль) и  $\text{TMSCl}$  (0,083 мл; 0,652 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакции позволяют нагреться до КТ и перемешивают в течение 1 ч. К смеси добавляют раствор 2-(бромметил)пиридина (173 мг, 0,683 ммоль) в DIEA (0,054 мл, 0,31 ммоль). Данную реакцию перемешивают при КТ в течение 2 дней, когда отмечают полное использование исходного материала с помощью ЖХ/МС. Реакцию обрабатывают добавлением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат в вакууме и очищают с использованием хроматографии на силикагеле с получением 91 мг продукта в виде прозрачного масла. EI MS (m/z) 401,0 [M+H].

Раствор бензил (1S,2S)-1-((S)-этоксипиридин-2-илметил)фосфорил)-2-винилциклопропилкарбамата (96 мг, 0,239 ммоль) в 2,39 мл водного 6N HCl нагревают при  $70^\circ\text{C}$  в течение 7 ч и перемешивают при КТ в течение 12 ч. Реакционную смесь обрабатывают удалением всех летучих компонентов и проводят без какой-либо дальнейшей очистки. EI MS (m/z) 267,3 [MH+].

Раствор (S)-этил ((1S,2S)-1-амино-2-винилциклопропил)(пиридин-2-илметил)фосфината (64 мг, 0,24 ммоль), карбоновой кислоты VII (157 мг, 0,24 ммоль) в растворе 1:1 ДМФ- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,2 мл) перемешивают с NATU (137 мг, 0,36 ммоль) и DIEA (0,168 мл, 0,962 ммоль) в течение 2,5 ч, когда реакция завершается. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc-EtO Ac/MeOH) с получением 82 мг требуемого продукта. EI MS (m/z) 901,4 [MH+].

Раствор циклопентил (S)-1-((2S,4R)-2-(((1S,2S)-1-((S)-этоксипиридин-2-илметил)фосфорил)-2-винилциклопропил)карбамоил)-4-(2-(2-(изопропиламино)тиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-илокси)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-илкарбамата (68 мг, 0,074 ммоль) и TMSI (0,053 мл, 0,371 ммоль) перемешивают в сухом ацетонитриле (0,74 мл) в течение 1 ч, когда реакция завершается, как определяют с помощью ЖХ/МС. Реакцию гасят с использованием TEA (0,104 мл, 0,742 ммоль) с последующим добавлением MeOH (10 мл). Реакционную смесь сушат при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (ACN, 0,05% ТФА- $\text{H}_2\text{O}$ , 0,05% ТФА) с получением 42 мг требуемого продукта. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,60 (d, 1H, J = 5 Гц), 8,44 (t, 1H, J = 9 Гц), 8,31 (d, 1H, J = 9 Гц), 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 9 Гц), 7,86 (t, 1H, J = 6 Гц), 7,76 (s, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 11 Гц), 5,83 (brs, 1H), 5,55 (dt, 1H, J = 9,17 Гц), 4,98 (d, 1H, J = 17 Гц), 4,78-4,65 (m, 2H), 4,66-4,51 (m, 2H), 4,21-4,07 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,54 (d, 1H, J = 8 Гц), 3,48 (d, 1H, J = 6 Гц), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,61-2,45 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,70-1,44 (m, 8H), 1,5-1,35 (m, 2H), 1,34 (d, 6H, J = 7 Гц), 1,08 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  23,5; EI MS (m/z) 873,7 [MH+].

Пример 75. Получение соединения 75.

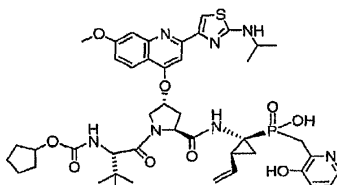


К раствору соединения IV (161 мг, 0,521 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,7 мл) добавляют DIEA (0,190 мл, 1,09 ммоль) и  $\text{TMSCl}$  (0,139 мл, 1,09 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакции позволяют нагреться до КТ и перемешивают в течение 1 ч. К смеси добавляют раствор 3-(бромметил)пиридина (290 мг, 1,15 ммоль) в DIEA (0,091 мл, 0,521 ммоль). Данную реакцию перемешивают при КТ в течение 3 дней, когда определяют полное расходование исходных материалов с помощью ЖХ/МС. Реакцию обрабатывают добавлением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат в вакууме и очищают с использованием хроматографии на силикагеле с получением 91 мг продукта в виде прозрачного масла. EI MS (m/z) 401,0 [M+H].

Раствор бензил (1S,2S)-1-((S)-этоксипиридин-3-илметил)фосфорил)-2-винилциклопропилкарбамата (41 мг, 0,102 ммоль) в ацетонитриле (1,02 мл) обрабатывают TMSI (0,073 мл, 0,512 ммоль) в течение 2 ч при КТ, когда реакция завершается. Реакцию гасят добавлением TEA (0,142 мл, 1,02 ммоль) и MeOH (10 мл) и остаток сушат и используют в том виде, как он получен. Раствор (S)-((1S,2S)-1-амино-2-винилциклопропил)(пиридин-3-илметил)фосфиновой кислоты (24 мг, 0,10 ммоль), карбоновой кислоты VII (66 мг, 0,100 ммоль), в ДМФ (1,0 мл) перемешивают с NATU (57 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (0,070 мл, 0,403 ммоль) в течение 1 ч, когда реакция завершается. Продукт очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (ACN, 0,05% ТФА- $\text{H}_2\text{O}$ , 0,05% ТФА) с получением 28 мг требуемого продукта. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 5 Гц), 8,52 (d, 1H, J = 8 Гц), 8,30 (d, 1H, J

= 9 Гц), 8,17 (s, 1H), 7,90 (t, 1H, J = 6 Гц), 7,76 (s, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 10 Гц), 5,80 (br s, 1H), 5,77-5,65 (m, 1H), 5,07 (d, 1H, J = 17 Гц), 4,79 (d, 1H, J = 11 Гц), 4,71-4,63 (m, 2H), 4,49 (br s, 1H), 4,23-4,09 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,46-3,23 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,70-1,43 (m, 8H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,34 (d, 6H, J = 6 Гц), 1,03 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  31,7; EI MS (m/z) 874,0  $[\text{M}^+]$ .

Пример 76. Получение соединения 76.

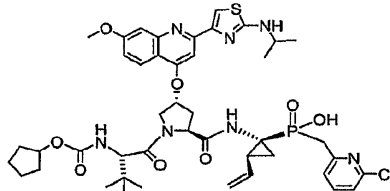


К раствору соединения IV (228 мг, 0,737 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,7 мл) добавляют DIEA (0,270 мл, 1,55 ммоль) и TMSCl (0,196 мл, 1,55 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакции позволяют нагреться до КТ и перемешивают в течение 1 ч. К смеси добавляют 2-бромметил-3-гидроксипиридин гидрохлорид (436 мг, 1,62 ммоль) в DIEA (0,128 мл, 0,737 ммоль). Данную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 дня и добавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат в вакууме и очищают с использованием хроматографии на силикагеле, получая 205 мг (67%) продукта в виде прозрачного масла. EI MS (m/z) 439,0  $[\text{M}+\text{H}]$ .

Раствор бензил (1S,2S)-1-((S)-этокси((3-гидроксипиридин-2-ил)метил)фосфорил)-2-винилциклопропилкарбамата (205 мг, 0,492 ммоль) в ацетонитриле (4,92 мл) обрабатывают TMSI (0,350 мл, 2,46 ммоль) в течение 2 ч при КТ, когда реакция завершается. Реакцию гасят добавлением TEA (0,685 мл, 4,92 ммоль) и MeOH (10 мл) и остаток сушат и используют в том виде, в котором он получен.

Раствор (S)-((1S,2S)-1-амино-2-винилциклопропил)((3-гидроксипиридин-2-ил)метил)фосфиновой кислоты (214 мг, 0,328 ммоль), карбоновой кислоты VII (125 мг, 0,493 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) перемешивают с NATU (188 мг, 0,493 ммоль) и DIEA (0,228 мл, 1,30 ммоль) в течение 1 ч, когда реакция завершается. Продукт очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ ( $\text{ACN}$ , 0,05% ТФА- $\text{H}_2\text{O}$ , 0,05% ТФА) с получением 54 мг требуемого продукта. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d, 1H, J = 9 Гц), 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8 Гц), 7,82 (d, 1H, J = 8 Гц), 7,76 (s, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 9 Гц), 5,28 (br s, 1H), 5,71 (dt, 1H, J = 10,17 Гц), 5,04 (d, 1H, J = 17 Гц), 4,79-4,63 (m, 2H), 4,50 (br s, 1H), 4,25-4,05 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,68 (app t, 1H, J = 15 Гц), 3,41 (t, 1H, J = 16 Гц), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 8H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,34 (d, 6H, J = 7 Гц), 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  26,7; EI MS (m/z) 889,7  $[\text{M}^+]$ .

Пример 77. Получение соединения 77.



Раствор 3-хлор-6-метилпиридина (220 мг, 1,72 ммоль) в карботетрахлориде (4 мл) нагревают с NBS (284 мг, 1,60 ммоль) и бензоилпероксидом (100 мг) в течение 3 дней. Реакцию обрабатывают удалением растворителя и ресуспендированием продукта в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой промывают водным 2 N NaOH (2  $\times$  50 мл) и сушат в вакууме, получая 170 мг продукта в виде прозрачного масла; EI MS (m/z) 208,0, 210,0  $[\text{M}+\text{H}]$ .

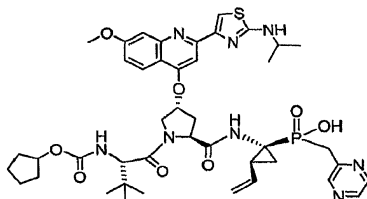
К раствору соединения IV (102 мг, 0,330 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 мл) добавляют DIEA (0,121 мл, 0,692 ммоль) и TMSCl (0,088 мл, 0,692 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакции позволяют нагреться до КТ и перемешивают в течение 1 ч. К смеси добавляют 2-(бромметил)-6-хлорпиридин (102 мг, 0,330 ммоль) в DIEA (0,121 мл, 0,692 ммоль). Данную реакцию перемешивают при КТ в течение ночи во время обработки добавлением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой сушат в вакууме и очищают с использованием хроматографии на силикагеле, получая 140 мг (97%) продукта в виде прозрачного масла. EI MS (m/z) 457,0  $[\text{M}+\text{Na}]$ .

Раствор бензил (1S,2S)-1-((S)-((6-хлорпиридин-2-ил)метил)(этокси)фосфорил)-2-винилциклопропилкарбамата (118 мг, 0,271 ммоль) в ацетонитриле (2,71 мл) обрабатывают TMSI (0,193 мл, 1,35 ммоль) в течение 1,5 ч при КТ, когда реакция завершается. Реакцию гасят добавлением TEA (0,377 мл, 2,71 ммоль) и MeOH (10 мл) и остаток сушат и используют в том виде, в котором он получен; EI MS (m/z) 273,1  $[\text{M}^+]$ .

Раствор (S)-((1S,2S)-1-амино-2-винилциклопропил)((6-хлорпиридин-2-ил)метил)фосфиновой кислоты (74 мг, 0,271 ммоль), карбоновой кислоты VII (177 мг, 0,271 ммоль) в ДМФ (1,3 мл) перемешивают с NATU (155 мг, 0,407 ммоль) и DIEA (0,189 мл, 1,09 ммоль) в течение 1 ч, когда реакция завершается.

ся. Продукт очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (ACN, 0,05% ТФА-Н<sub>2</sub>O, 0,05% ТФА) с получением 37 мг требуемого продукта. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (d, 1H, J = 9 Гц), 8,17 (s, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H, J = 2, 8 Гц), 7,35-7,27 (m, 2H), 5,92-5,75 (m, 2H), 5,23 (d, 1H, J = 17 Гц), 5,01 (d, 1H, J = 12 Гц), 4,75-4,61 (m, 2H), 4,50 (br s, 1H), 4,20-4,08 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,53 (dd, 2H, J = 3,17 Гц), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,70-1,42 (m, 10 H), 1,34 (d, 6H, J = 6 Гц), 1,03 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 40,7; EI MS (m/z) 907,4 [M<sup>+</sup>].

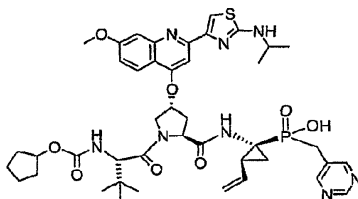
Пример 78. Получение соединения 78.



Примеры 78-81 получают способом, аналогичным используемому для получения примера 74.

Продукт (пример 78) получают в виде твердого вещества желтого цвета, (48 мг, 15%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,195 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,84 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,48 (bs, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,54 (m, 8H), 1,34 (m, 8H), 1,01 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 38,710, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,50 мин) MS (875,5, M+1).

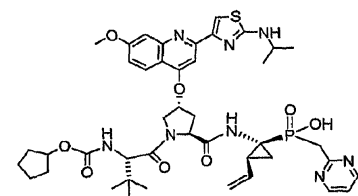
Пример 79. Получение соединения 79.



Продукт (пример 79) получают в виде твердого вещества желтого цвета (7 мг, 5%).

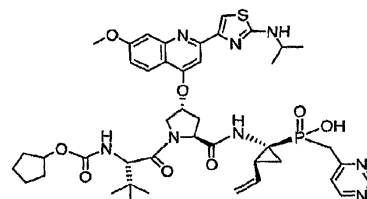
Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,00 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,80 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,47 (bs, 1H), 4,18 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,50 (m, 8H), 1,34 (m, 8H), 1,01 (s, 9H), для проведения <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии недостаточно материала, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,42 мин). MS (875,5, M+1).

Пример 80. Получение соединения 80.



Продукт (пример 80) получают в виде твердого вещества желтого цвета (11 мг, 15%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,74 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,29 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 5,86 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,49 (bs, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,59 (m, 8H), 1,34 (m, 8H), 1,02 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 37,909, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,21 мин.). MS (875,6, M+1).

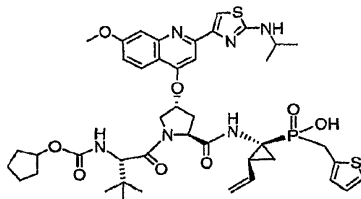
Пример 81. Получение соединения 81.



Продукт (пример 81) получают в виде твердого вещества желтого цвета (85 мг, 51%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,66 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,86 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,47 (bs, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,60 (m,

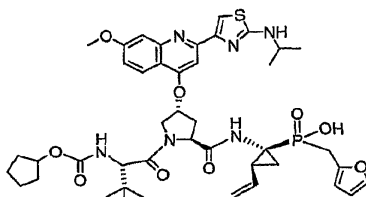
8H), 1,34 (m, 8H), 1,02 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  36,81, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,21 мин): MS (875,5, M+1).

Пример 82. Получение соединения 82.



Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,27 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,31 (b, 1H), 7,221 (b, 1H), 7,00 (b, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 ((b, 1H), 5,24 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,07 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (d, 15 Гц, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,41-1,62 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  39,122 ЖХ/МС = 879 ( $\text{M}^+$ +1).

Пример 83. Получение соединения 83.

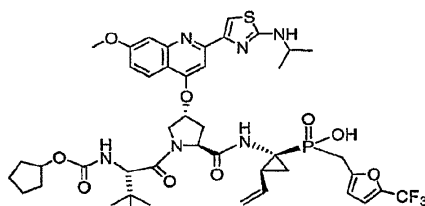


Фурфурилбромид получают *in situ* из фурфурилового спирта следующим образом. Фурфуриловый спирт 3,5 мл (41 ммоль) растворяют в 20 мл сухого эфира и охлаждают до 0°C. Затем при 0°C добавляют  $\text{PBr}_3$  (1,4 мл, 15,1 ммоль), растворенный в 4 мл сухого эфира. После добавления раствору позволяют нагреться до КТ. После выдерживания при КТ в течение 45 мин раствор охлаждают до 0°C и добавляют 12 мл 50% водный раствора КОН. Затем слой эфира декантируют в сухую колбу и хранят при -20°C над твердым КОН. В отдельной колбе растворяют 392 мг (1,27 ммоль) соединения IV в 5,0 мл сухого DCM. Добавляют 465 мкл (2,67 ммоль) DIEA и 339 мкл (2,67 ммоль)  $\text{TMSCl}$ , соответственно, и затем реакцию перемешивают при КТ в течение 5 мин. Затем добавляют, соответственно, 465 мкл (2,67 ммоль) DIEA и 1,7 мл раствора эфира в образованный *in situ* вышеупомянутый фурфурилбромид. Реакцию нагревают до 40°C и позволяют ей протекать при 40°C в течение ночи. Затем реакцию разводят этилацетатом и концентрируют для удаления DCM. Затем органическую фазу промывают 1X мас./1,0 М лимонной кислотой, 2X мас./водой и 1X мас./солевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрирование фильтрата после удаления  $\text{MgSO}_4$  вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт 7 выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 3:1 - этилацетат:гексан) в виде прозрачного масла (160 мг, 32% в двух стадиях), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,33 (s, 5H), 6,31 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,04 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,303 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  44,879, 41,575. ЖХ/МС = 390 ( $\text{M}^+$ +1).

Раствор полученного выше фосфината (103 мг, 0,308 ммоль) в ACN (7,7 мл) охлаждают до 0°C и по каплям добавляют  $\text{TMSI}$  (220 мкл, 1,54 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакцию снова охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 2,6-лутидин (360 мкл, 3,1 ммоль). После этого следует добавление  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 мл, 7,2 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (4 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и неочищенный продукт непосредственно используют в следующей реакции.

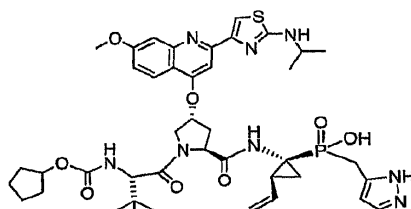
Неочищенный остаток, полученный на стадии 1, НАТУ (190 мг, 0,5 ммоль), дипептид VII (130 мг, 0,2 ммоль) и н-метилморфолин (110 мкл, 1,0 ммоль) растворяют в 2 мл ДМФ и перемешивают при КТ в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь затем очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ, непосредственно получая 60 мг соединения 83 (60 мг, 34%) Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,82 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 2,1, 9,3 Гц, 1H), 6,30 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (b, 1H), 5,24 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 5,07 (d, J = 12 Гц, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,029 ЖХ/МС = 863 ( $\text{M}^+$ +1).

Пример 84. Получение соединения 84.



Промежуточный продукт IV (360 мг, 1,2 ммоль) растворяют в 5,0 мл сухого DCM. Последовательно добавляют DIEA (418 мкл, 2,4 ммоль) и 343 мкл (2,4 ммоль) TMSCl и затем реакцию перемешивают при КТ в течение 5 мин. Затем добавляют еще DIEA (418 мкл, 2,4 ммоль) и 343 мкл (2,4 ммоль) 5-(трифторметил)фурфурилбромид, соответственно. Реакцию нагревают до 40°C и позволяют перемешиваться при 40°C в течение ночи. Затем реакцию разводят этилацетатом и концентрируют для удаления DCM. Затем органическую фазу промывают 1X насыщ. NH<sub>4</sub>Cl, 2X водой и 1X мас./солевым раствором. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>. Концентрирование фильтрата после отфильтровывания MgSO<sub>4</sub> дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, чистый этилацетат) в виде прозрачного масла (313 мг, 56%). Снятие защиты и связывание с дипептидом VII дает соединение 84. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,27 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,1, 9,3 Гц, 1H), 6,86 (b, 1H), 6,48 (b, 1H), 5,90 (b, 1H), 5,79 (b, 1H), 5,25 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,07 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,16, (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62-1,33 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 36,68 ЖХ/МС = 931 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 85. Получение соединения 85.



К раствору 5-метил-1H-пиразола (5 г, 61,05 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) при 0°C добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (16 г, 73,26 ммоль) и DMAP (740 мг, 6,10 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разводят EtOAc (30 мл) и промывают 1N HCl (2 × 30 мл). Органический слой промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют до получения 8,7 г трет-бутилового эфира 5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты в виде неочищенного продукта.

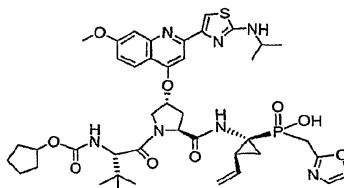
К раствору трет-бутилового эфира 5-метилпиразол-1-карбоновой кислоты в CCl<sub>4</sub> (40 мл) добавляют NBS (3,3 г, 18,5 ммоль) и бензоилпероксид (450 мг, 1,86 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 4 ч и охлаждают до КТ. Нерастворимый материал отфильтровывают и раствор разводят EtOAc. Органические компоненты промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 1,67 г трет-бутилового эфира 5-бромметилпиразол-1-карбоновой кислоты с выходом 52%.

Промежуточный продукт IV (800 мг, 2,56 ммоль) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют диизопропилэтиламин (1 мл, 5,36 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин.

Хлортриметилсилан (0,8 мл, 5,36 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют твердый трет-бутиловый эфир 5-бромметилпиразол-1-карбоновой кислоты (1,67 г, 6,4 ммоль) и реакцию нагревают до 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разводят CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водным NH<sub>4</sub>Cl, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 682 мг фосфината с выходом 55%.

К раствору фосфината (682 мг, 1,4 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) при 0°C добавляют йодотриметилсилан (1,0 мл, 7 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют дополнительное количество йодотриметилсилана (1 мл, 7 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют 2,6-лутидин (0,8 мл) и MeOH (1,6 мл), перемешивают в течение 20 мин, концентрируют в вакууме и сушат в течение 20 мин с получением амина. Связывание с промежуточным продуктом VII дает фосфиную кислоту 85. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 5,22 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 5,00 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,68 (m, 3H), 4,49 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 8H), 1,34 (m, 6H), 1,02 (s, 9H), ЖХ/МС = 863,12 (M<sup>+</sup>+1).

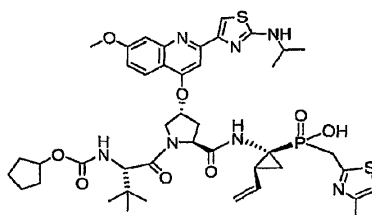
Пример 86. Получение соединения 86.



Стадия 1. К раствору бензил (1*S*,2*S*)-1-(этокси(оксазол-2-илметил)фосфорил)-2-винилциклопропил-карбамата (170 мг, 0,44 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (0,31 мл, 2,18 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 1 ч и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,51 мл) с последующим добавлением  $\text{MeOH}$  (0,5 мл) и нагревают до КТ. Смесь концентрируют и сушат под вакуумом, получая требуемую аминфосфиновую кислоту в виде неочищенного продукта.

Стадия 2. Промежуточный продукт VII (142 мг, 0,22 ммоль) и аминфосфиновую кислоту, полученную на стадии 1 (0,44 ммоль) растворяют в ДМФ (2 мл). Добавляют  $\text{HATU}$  (166 мг, 0,44 ммоль) и  $\text{NMM}$  (0,07 мл, 0,65 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакцию разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают 5%  $\text{LiCl}$  (2×). Органический слой промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 83, мг соединения 86. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,30 (dd,  $J = 2,4, 9,0$  Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,79 (brs, 1H), 5,23 (d,  $J = 17,7$  Гц, 1H), 5,06 (d,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,46 (brs, 1H), 4,15 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,6 (d, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,4-1,7 (m, 10H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 0,95- 1,15 (brs, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  36,884; ЖХ/МС = 864 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

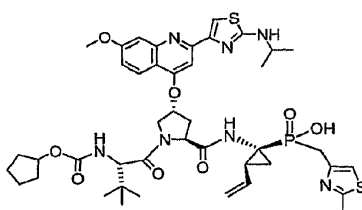
Пример 87. Получение соединения 87.



В колбу вносят 1,1 мл (10,2 ммоль) свежеперегнанного 2,5-диметилтиазола и 25 мл сухого ТГФ. К данной смеси затем по каплям добавляют 4,6 мл (2,8 ммоль) 2,2 М  $n\text{BuLi}$  и реакцию перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Промежуточную фосфоновую кислоту IV (полученную из 1,1 г соединения III, 3,4 ммоль) растворяют в 20 мл сухого ТГФ и добавляют по каплям к анионному раствору лития в 2,5-диметилтиазоле, образованному *in situ* при  $-78^\circ\text{C}$ . Через 30 мин. реакцию гасят при  $-78^\circ\text{C}$  добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и промывают насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрирование фильтрата, полученного после удаления  $\text{MgSO}_4$  вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2, 3:1$  - этилацетат:гексан) в виде прозрачного масла (220 мг, 15% в двух стадиях), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (s, 5H), 6,64 (d, 1H), 5,80 (dt,  $J = 9,9, 17,1$  Гц, 1H), 5,18 (b, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  44,952, 41,135. ЖХ/МС = 421 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Снятие защиты и связывание, как описано выше, дает соединение 87 (выход = 65 мг, 66%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (dd,  $J = 2,1, 9,3$  Гц, 1H), 5,84 (br, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,12 (d,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 2,84 (dd,  $J = 7,2, 14,1$  Гц, 1H), 2,45 (m, 4H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  26,015. ЖХ/МС = 894 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

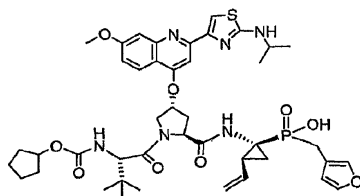
Пример 88. Получение соединения 88.



Раствор фосфоновой кислоты IV (501,3 мг, 1,62 ммоль), основание Ханига (680 мкл, 3,90 ммоль) и хлортриметилсилан (460 мкл, 3,62 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл) перемешивают при КТ в течение 20 мин. Раствор 4-(хлорметил)-2-метилтиазола (510 мг, 2,77 ммоль), тетрабутиламониййодида (598,4 мг, 1,620

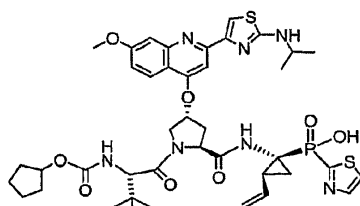
ммоль) и основание Ханига (530 мкл, 3,04 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 мл) добавляют через канюлю при КТ. Полученный в результате раствор перемешивают при 40°C в течение 4,5 дней и охлаждают до КТ. Раствор концентрируют и остаток растворяют в этилацетате (30 мл). Органический слой промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\times 2$ ) и водный слой экстрагируют этилацетатом (30 мл). Органические фракции сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают комбизэкспресс-колоночной хроматографией, используя гексан:этилацетат в качестве элюента с получением фосфината (449 мг, 66%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (s, 2,15H), 7,33 (s, 2,85H), 7,03 (d,  $J=3,3$  Гц, 43H), 6,94 (d, 3,9 Гц, .57H), 6,72 (s, 57H), 6,60 (s, 0,43 H), 6,04 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,40-5,34 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,10 (m, 3H), 4,76-4,73 (d,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,23 (m, 3H), 1,13 (m, 1H), 0,93 (m, 1H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  48,382, 47,151, 44,628, 43,811.

Пример 89. Получение соединения 89.



Используют способ, близкий к описанному в примере 7 (другой фуран). Выход = 230 мг (40%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,33 (s, 5H), 6,41 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,08 (m, 3H), 4,05 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,21 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45,73, 42,55. ЖХ/МС = 390 ( $\text{M}^+ + 1$ ), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,27 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (b, 1H), 5,24 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,06 (d,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,06 (d, 15 Гц, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  41,17. ЖХ/МС = 863 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 90. Получение соединения 90.



В колбу вносят 13,0 мл сухого эфира и 2,95 мл 2,2 М  $\text{NBuLi}$  в гексане. Смесь охлаждают до -78°C. Затем добавляют свежеперегранный бромтиазол 587 мкл (6,5 ммоль) и реакцию перемешивают при -78°C в течение 20 мин. Промежуточную фосфоновую кислоту IV (полученную из 1,0 г соединения III, 3,1 ммоль) растворяют в 13,0 мл ТГФ и затем добавляют по каплям к анионному раствору при -78°C. Через 20 мин реакцию гасят при -78°C добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и промывают насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрирование фильтрата после удаление  $\text{MgSO}_4$  вакуумной фильтрацией дает масло оранжевого цвета, из которого продукт выделяют колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , неразбавленный этилацетат) в виде прозрачного масла (450 мг, 37% в двух стадиях), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,667 (s, 1H), 7,33 (s, 5H), 6,20-5,90 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (d,  $J = 38,1$  Гц, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,24 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,303 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28,845, 26,156. ЖХ/МС = 393 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 415 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

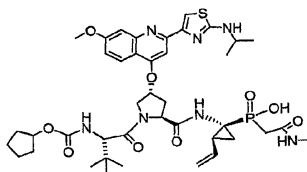
Раствор полученного выше фосфината (300 мг, 0,77 ммоль) в  $\text{ACN}$  (6,5 мл) охлаждают до 0°C и по каплям добавляют  $\text{TMSI}$  (764 мкл, 5,4 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию снова охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 2,6-лутидин (897 мкл, 2,6 ммоль). После этого следует добавление  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,7 мл, 19,3 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (8 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и в неочищенном виде непосредственно используют в следующей реакции. Раствор дипептида VII (150 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (4 мл) охлаждают до -30°C.  $\text{Et}_3\text{N}$  (81 мкл, 0,58 ммоль) добавляют к данному раствору с последующим добавлением  $\text{SiCO}_2\text{Et}$  (44 мкл, 0,46 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от -20°C до -30°C в течение 30 мин.

Раствор неочищенного продукта, полученного на стадии 1, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) по каплям добавляют при -30°C и реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Органическую фазу разводят  $\text{EtOAc}$  и экстрагируют насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.),  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором. Затем органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , который затем удаляют вакуумной



филтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в MeOH (1,5 мл). Соединение 90 выделяют изданного раствора обращенно-фазовой ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета (82 мг, 41%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 5,97 (b, 2H), 5,77 (b, 1H), 5,06 (d,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 4,63, (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,75 (b, 1H), 2,57 (b, 1H), 2,10 (b, 1H), 1,7-1,5 (b, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  18,28. ЖХ/МС = 866 ( $\text{M}^++1$ ).

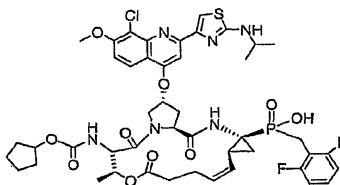
Пример 91. Получение соединения 91.



[(1-Бензилоксикарбониламино-2-винил-циклопропил)-этокси-фосфиноил]-уксусную кислоту, полученную в примере 11 (290 мг, 0,79 ммоль), суспендируют в 4 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (901 мг, 2,37 ммоль), метиламин (133 мг, 1,97 ммоль) с последующим добавлением NMM (781 мкл, 7,11 ммоль). Через 2 ч реакцию концентрируют и распределяют между EtOAc и  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой экстрагируют  $3 \times$  EtOAc. Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Материал, масло коричневого цвета (264 мг, 88%), используют в неочищенном виде.

Остаток суспендируют в 1 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодтриметилсилил (TMSI) (187 мкл, 1,31 ммоль) и раствор нагревают до КТ. Через 45 мин раствор снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют триэтиламин (1 мл, 7,33 ммоль) и 2 мл MeOH. Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 20 мин. Раствор концентрируют, подвергают азеотропному перемешиванию  $2 \times$  с толуолом и помещают под высокий вакуум в течение 30 мин. Связывание с промежуточным продуктом VII дает соединение 91 в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 5,13 (d,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  36,642.

Пример 92. Получение соединения 92.



Стадия 1. Дипептидное соединение (со снятой защитой Вос у промежуточного продукта XII) (2,86 г, 4,27 ммоль) и 2-трет-бутоксикарбониламино-3-гидроксимасляную кислоту (958 мг, 4,37 ммоль) растворяют в ДМФ (18 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Последовательно добавляют ТЕА (1,09 мл, 8,54 ммоль), НОВТ (634 мг, 4,7 ммоль) и EDCI (1,7 г). Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и нагревают до КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасят  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют EtOAc ( $2 \times$ ). Органический слой промывают 5% LiCl, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 2,21 трипептида с выходом 62%. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  46,4, 43,9. ЖХ/МС = 836,0 ( $\text{M}^++1$ ), 856,0 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

Стадия 2. Спирт, полученный на стадии 1 (2,06 г, 2,5 ммоль) и пент-4-еновую кислоту (0,64 мл, 6,25 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18,75 мл)/ДМФ (6,25 мл). Последовательно добавляют EDCI (1,8 г, 9,38 ммоль) и DMAP (92 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 7 ч и концентрируют. Реакционную смесь разводят  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют EtOAc ( $2 \times$ ). Органический слой промывают 5% LiCl и соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 2,16 г продукта сложного эфира с выходом 96%. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  44,5, 43,9, 43,2, 42,3. ЖХ/МС = 917,9 ( $\text{M}^++1$ ), 856,0 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

Стадия 3. Сложный эфир (2,16 г, 2,36 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (236 мл) и дегазируют  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляют катализатор Граббса первого поколения (486 мг, 0,59 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение 5,5 ч и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (3,66 г, 29,5 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (8,2 мл, 59 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение 5 ч и затем до КТ в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5N HCl и соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 1,48 г циклизованного соединения с выходом 71%. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  44,4, 43,1. ЖХ/МС = 888,1 ( $M^{++}$ ), 909,9 ( $M^+Na$ ).

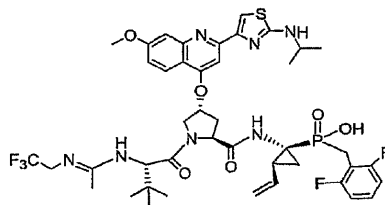
Стадия 4. К раствору циклического олефина (1,48 г, 1,67 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10 мл) добавляют 4Н НСl в 1,4-диоксане (6,26 мл, 25,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3,5 ч, концентрируют, сушат под вакуумом в течение ночи и затем растворяют в ТГФ (14,3 мл)/ $H_2O$  (2,4 мл). Добавляют соединение 2,5-диоксопирролидин-1-илового сложного эфира циклопентилового сложного эфира карбоновой кислоты (398 мг, 1,75 ммоль) и ТЕА (0,7 мл, 5,01 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 2 ч и добавляют дополнительный 2,5-диоксопирролидин-1-иловый сложный эфир циклопентилового сложного эфира карбоновой кислоты (38 мг). Реакцию перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 0,5Н НСl и разводят EtOAc. Разделяют два слоя. Органические слои промывают 0,5Н НСl и соевым раствором, сушат  $Na_2SO_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикс-пресс-хроматографией, получая 1,45 г циклопентилкарбамата с выходом 96%. Данные  $^{31}P$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  44,4, 43,1. ЖХ/МС = 902,0 ( $M^++$ ).

Стадия 5. Раствор циклопентилкарбамата (1,4 г, 1,55 ммоль) и 8-хлор-2-(2-изопропиламино-тиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-ола (542 мг, 1,55 ммоль) в NMP (15 мл) обрабатывают  $Cs_2CO_3$  (1,26 г, 3,88 ммоль).

Реакционную смесь нагревают до 63°C в течение 5 ч и затем охлаждают до КТ. Реакцию разводят EtOAc и промывают  $NaHCO_3$ . Органический слой промывают 5% LiCl и соевым раствором, сушат  $Na_2SO_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикс-пресс-хроматографией, получая 1,18 г требуемого продукта с выходом 75%.

Стадия 6. К раствору полученного выше продукта (1,18 г, 1,16 ммоль) в  $CH_3CN$  (12 мл) при 0°C добавляют 2,6-лутидин (1,35 мл, 11,6 ммоль) и йодотриметилсилан (1,66 мл, 11,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч и охлаждают до 0°C. Добавляют 2,6-лутидин (0,27 мл, 2,32 ммоль) с последующим добавлением MeOH (5 мл) и нагревают до КТ в течение 10 мин. Смесь концентрируют, сушат под вакуумом. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой комбикс-пресс-хроматографией, а затем ВЭЖХ, получая 1,01 г соединения 92 с выходом 88%. Данные  $^1H$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,26 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 5,84 (m, 2H), 5,67 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 5,08 (dd, J = 6,3, 9,9 Гц, 1H), 4,75 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,68 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,00 (квинтет, J = 6,6 Гц, 1H), 3,55 (t, J = 15,3 Гц, 1H), 3,31 (t, J = 15,3 Гц, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 5,4, 16,8 Гц, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,4-1,7 (brn, 10H), 1,37 (dd, J = 2,1, 6,6 Гц, 6H), 1,25 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,04 (m, 1H), данные  $^{31}P$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  38,9. ЖХ/МС = 985,1 ( $M^++$ ).

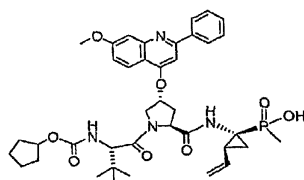
Пример 93. Получение соединения 93.



Стадия 1. Этилацетимидата гидрохлорид (1,23 г, 9,95 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламина гидрохлорид (1,35 г, 9,95 ммоль) растворяют в  $CH_2Cl_2$  (32 мл)/ $H_2O$  (3,2 мл). Добавляют  $K_2CO_3$  (0,69 г, 4,98 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Разделяют два слоя. Водный слой экстрагируют  $CH_2Cl_2$  (2 × 10 мл). Объединенный органический слой сушат  $Na_2SO_4$  и концентрируют до получения 1,48 г этилового эфира N-(2,2,2-трифторэтил)ацетимидной кислоты в виде жидкости светло-желтого цвета с выходом 87%.

Стадия 2. Вос-защищенный трипептидфосфинат получают способом, аналогичным описанному для примера 58, с которого снимают защиту следующим образом. Трипептид (500 мг, 0,54 ммоль) растворяют в  $CH_3CN$  (5 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют йодотриметилсилан (0,77 мл). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 0,5 ч и охлаждают до 0°C. Добавляют 2,6-лутидин (1,30 мл) с последующим добавлением MeOH (5 мл). Смесь концентрируют, упаривают совместно с  $CH_2Cl_2$  (2×) и сушат в вакууме, получая аминофосфинат в виде соли 2,6-лутидина. Соль (80 мг, 0,025 ммоль) растворяют в ДМФ (0,45 мл) и добавляют 0,1Н фосфатный буфер (0,9 мл). Добавляют 2Н NaOH (86 мкл), чтобы подвести pH до 9. Добавляют раствор этилового эфира N-(2,2,2-трифторэтил)ацетимидной кислоты (150 мг, 0,89 ммоль) в ДМФ (0,1 мл) и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают с помощью ВЭЖХ, получая 8,8 мг соединения 93 в виде твердого вещества желтого цвета.

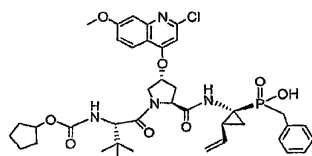
Пример 94. Получение соединения 94.



Раствор этилового эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)метилфосфиновой кислоты (100 мг, 0,308 ммоль) в ACN (7,7 мл) охлаждают до 0°C и по каплям добавляют TMSI (220 мкл, 1,54 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Затем реакцию охлаждают до 0°C и по каплям добавляют дополнительный TMSI (110 мкл, 0,77 ммоль). Реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Реакцию снова охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 2,6-лутидин (360 мкл, 3,1 ммоль). После этого следует добавление Et<sub>3</sub>2N (1 мл, 7,2 ммоль) и MeOH (4 мл). Затем реакцию концентрируют в вакууме и в неочищенном виде непосредственно используют в следующей реакции.

Раствор соединения VI (72 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до -30°C. К данному раствору добавляют Et<sub>3</sub>N (34 мкл, 0,246 ммоль), а затем ClCO<sub>2</sub>Et (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре от -20°C до -30°C в течение 30 мин. К реакции добавляют дополнительный Et<sub>3</sub>N (34 мкл, 0,246 ммоль) и ClCO<sub>2</sub>Et (18 мкл, 0,185 ммоль). Реакцию перемешивают в течение дополнительных 30 мин при температуре от -20 до -30°C. Раствор неочищенного продукта, полученный на стадии 1, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) по каплям добавляют при -30°C и реакцию нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Органическую фазу разводят EtOAc и экстрагируют насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.), H<sub>2</sub>O и соевым раствором. Затем органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, который затем удаляют вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в MeOH (1,5 мл). Соединение 94 выделяют из данного раствора обращенно-фазовой ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета (35 мг, 38%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,25 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 2,1, 9,3 Гц, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,97 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,26 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,76 (dd, J = 7,2, 14,1 Гц, 1H), 2,43 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Гц, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 41,2. ЖХ/МС = 733 (M<sup>+</sup>+1), 755 (M<sup>+</sup>+Na).

Пример 95. Получение соединения 95.



К смеси соединения IX (12,38 г, 26,68 ммоль) и 2-амино-7-метоксихинолин-4-ола (7,11 г, 37,35 ммоль) в NMP (133 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,43 г, 32,01 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение ночи и охлаждают до КТ. Смесь выливают в солевой раствор (500 мл) и экстрагируют EtOAc (600 мл). Органический слой промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), соевым раствором (200 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикспресс-хроматографией, получая 4,02 г 2-метилового сложного эфира 1-трет-бутилового сложного эфира 4-(2-амино-7-метоксихинолин-4-илокси)пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты с выходом 26%.

Смесь сложного эфира (4,02 г, 9,62 ммоль) и 3-метил-1-нитрозооксибутана (7,18 мл, 48,5 ммоль) в HOAc (21 мл) перемешивают при КТ в течение 36 ч, выливают в H<sub>2</sub>O (500 мл) и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 150 мл). Водный слой разводят соевым раствором (200 мл) и экстрагируют 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 150 мл). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикспресс-хроматографией, получая 3,39 г 2-метилового сложного эфира 1-трет-бутилового сложного эфира 4-(2-гидрокси-7-метоксихинолин-4-илокси)пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты с выходом 79%.

Неочищенный 2-метильный сложный эфир 1-трет-бутилового сложного эфира 4-(2-гидрокси-7-метоксихинолин-4-илокси)пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты (3,18 г, 7,60 ммоль) растворяют в POCl<sub>3</sub> (76 мл) и нагревают до 40°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл). Добавляют 4N HCl в 1,4-диоксане (40 мл) и перемешивают при КТ в течение 1 ч. Неочищенный материал распределяют между H<sub>2</sub>O и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подводят pH до 11 NaHCO<sub>3</sub> и 1N NaOH. Водный слой экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 150 мл). Объединенный органический слой сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикспресс-хроматографией, получая 2,05 г 2-метилового сложного эфира 1-трет-бутилового сложного эфира 4-(2-хлор-7-метоксихинолин-4-илокси)пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты.

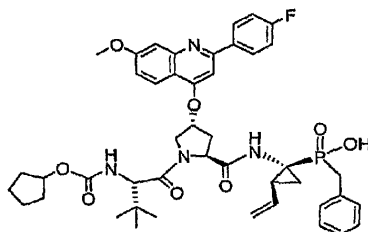
Полученный ранее амин (562 мг, 1,67 ммоль), 2 циклопентилоксикарбониламино-3,3-диметилмасляную кислоту (489,8 мг, 2,01 ммоль) и NATU (1,27 г, 3,34 ммоль) растворяют в DMF (16 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют NMM (0,74 мл, 6,73 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение ночи. Продукт распределяют между H<sub>2</sub>O (300 мл) и EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывают H<sub>2</sub>O (100 мл), NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикспресс-хроматографией, получая 691,6 мг метилового сложного эфира дипептида с выходом 71%.

Сложный эфир (664 мг, 1,18 ммоль) растворяют в ТГФ (4 мл) и H<sub>2</sub>O (4 мл) и добавляют MeOH (4 мл) и LiOH (142,2 мг, 5,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь раз-

водят H<sub>2</sub>O (15 мл)/EtOAc (20 мл), подкисляют до pH 2 с помощью 1,0N HCl и разделяют два слоя. Водный слой экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют до получения 661 мг кислоты. Кислоту (931 мг, 1,87 ммоль), этиловый эфир (1-амино-2-винилциклопропил)бензилфосфиновой кислоты (548,1 мг, 2,07 ммоль) и HATU (1,42 г, 3,74 ммоль) растворяют в ДМФ (19 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют NMM (1,03 мл, 9,37 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение ночи. Продукт распределяют между H<sub>2</sub>O (300 мл) и EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывают H<sub>2</sub>O (100 мл), NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизкспресс-хроматографией, получая 1,21 г фосфината трипептида с выходом 81%.

Фосфинат трипептида растворяют в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) и охлаждают до 0°C. По каплям добавляют йодотриметилсилан (72 мкл, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 45 мин и добавляют 2,6-лутидин (0,5 мл). Добавляют MeOH (0,5 мл) и концентрируют реакционную смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 61,5 мг соединения 95 с выходом 79%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,37-7,17 (m, 6H), 7,14 (dd, J = 9,3, 2,1 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,95 (dt, J = 17,1, 9,3 Гц, 1H), 5,48 (bs, 1H), 5,32-5,21 (m, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,68-4,51 (m, 3H), 4,22 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,35-3,23 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,82-1,33 (m, 10H), 1,03 (s, 9H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, 47,5; ЖХ/МС (M+1): 767,06.

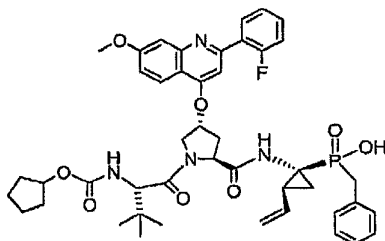
Пример 96. Получение соединения 96.



Раствор хлорхинолина, полученного в примере 95 (51,7 мг, 0,06 ммоль), в ДМФ (0,43 мл) обрабатывают 4-фторфенилбороновой кислотой (13,5 мг, 0,10 ммоль) и тетракистрифенилфосфин палладием (7,3 мг). Раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 мг, 0,06 ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,22 мл) добавляют в вышеуказанной смеси. Реакционную смесь нагревают при 100°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Требуемый сложный эфир (46,7 мг) получают после очистки с помощью ВЭЖХ.

Сложный эфир (44,8 мг, 0,05 ммоль) растворяют в CH<sub>3</sub>CN (0,53 мл) и охлаждают до 0°C. Йодотриметилсилан (37,5 мкл, 0,27 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и добавляют 2,6-лутидин (0,3 мл). Добавляют MeOH (0,3 мл) и концентрируют реакционную смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 17,7 мг соединения 96 с выходом 41%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 7,71-7,44 (m, 7H), 7,44-7,18 (m, 3H), 5,96 (dt, J = 16,8, 10,2 Гц, 1H), 5,83 (bs, 1H), 5,25 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,74-4,65 (m, 2H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,26 (d, J = 15,6 Гц, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,71-1,28 (m, 10H), 1,02 (s, 9H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 42,3, 32,6; ЖХ/МС (M+1): 827,06.

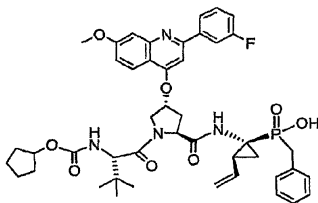
Пример 97. Получение соединения 97.



Раствор хлорхинолина, полученного в примере 95 (78,2 мг, 0,10 ммоль), в ДМФ (0,65 мл) обрабатывают 2-фторфенилбороновой кислотой (20,1 мг, 0,15 ммоль) и тетракистрифенилфосфин палладием (6,0 мг). Раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,6 мг, 0,10 ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,33 мл) добавляют к вышеуказанной смеси. Реакционную смесь нагревают при 100°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Требуемый сложный эфир (73,3 мг) получают после очистки с помощью ВЭЖХ.

Полученный ранее сложный эфир фосфината (73,3 мг, 0,09 ммоль) растворяют в CH<sub>3</sub>CN (0,85 мл) и охлаждают до 0°C. Йодотриметилсилан (61 мкл, 0,43 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и добавляют 2,6-лутидин (0,3 мл). Добавляют MeOH (0,3 мл) и концентрируют реакционную смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая соединение 97. ЖХ/МС (M+1): 827,15.

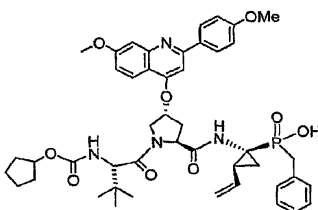
Пример 98. Получение соединения 98.



Раствор хлорхинолина, полученного в примере 95 (78,0 мг, 0,10 ммоль), в ДМФ (0,98 мл) обрабатывают 3-фторфенилбороновой кислотой (21,9 мг, 0,16 ммоль) и тетракистрифенилфосфин палладием (6,4 мг). Раствор  $K_2CO_3$  (13,5 мг, 0,1 ммоль) в  $H_2O$  (0,3 мл) добавляют к вышеуказанной смеси. Реакционную смесь нагревают при  $100^\circ C$  в микроволновой печи в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 41 мг сложного эфира с выходом 49%.

Сложный эфир (41 мг, 0,05 ммоль) растворяют в  $CH_3CN$  (0,48 мл) и охлаждают до  $0^\circ C$ . Йодотриметилсилан (34 мкл, 0,24 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 1 ч и добавляют 2,6-лутидин (0,3 мл). Добавляют  $MeOH$  (0,3 мл) и концентрируют реакцию смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 23 мг кислоты 98. ЖХ/МС (M+1): 827,13.

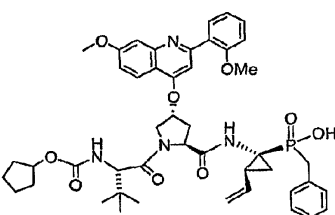
Пример 99. Получение соединения 99.



Раствор хлорхинолина, полученного в примере 95 (78,4 мг, 0,10 ммоль), в ДМФ (0,98 мл) обрабатывают 4-метоксифенилбороновой кислотой (23 мг, 0,15 ммоль) и тетракистрифенилфосфин палладием (5,9 мг). Раствор  $K_2CO_3$  (13,5 мг, 0,10 ммоль) в  $H_2O$  (0,3 мл) добавляют к вышеуказанной смеси. Реакционную смесь нагревают при  $100^\circ C$  в микроволновой печи в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 43,8 мг сложного эфира с выходом 51%.

Сложный эфир (43,8 мг, 0,05 ммоль) растворяют в  $CH_3CN$  (0,5 мл) и охлаждают до  $0^\circ C$ . Йодотриметилсилан (36,5 мкл, 0,26 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 1 ч и добавляют 2,6-лутидин (0,3 мл). Добавляют  $MeOH$  (0,3 мл) и концентрируют реакцию смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 29 мг кислоты 99.

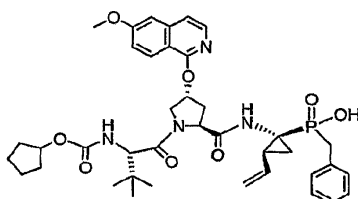
Пример 100. Получение соединения 100.



Раствор хлорхинолина, полученного в примере 95 (79,9 мг, 0,10 ммоль), в ДМФ (0,98 мл) обрабатывают 2-метоксифенилбороновой кислотой (24,4 мг, 0,16 ммоль) и тетракистрифенилфосфин палладием (5,9 мг). Раствор  $K_2CO_3$  (13,7 мг, 0,1 ммоль) в  $H_2O$  (0,33 мл) добавляют к вышеуказанной смеси. Реакционную смесь нагревают при  $100^\circ C$  в микроволновой печи в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 29,9 мг сложного эфира с выходом 36%.

Сложный эфир (29,9 мг, 0,03 ммоль) растворяют в  $CH_3CN$  (0,35 мл) и охлаждают до  $0^\circ C$ . Йодотриметилсилан (25 мкл, 0,18 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 1 ч и добавляют 2,6-лутидин (0,3 мл). Добавляют  $MeOH$  (0,3 мл) и концентрируют реакцию смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 19 мг кислоты 100.

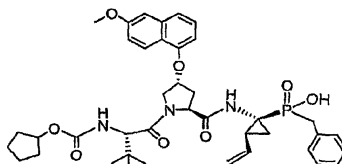
Пример 101. Получение соединения 101.



Дипептиды, представленные в примерах 101-103, известны в предшествующей литературе. Каждый

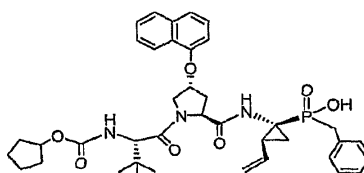
связывают с бензилфосфинатом P1 тем же способом, который используют в примере 35. Получают препаративной ВЭЖХ (см. Пример 101) (22 мг, 24%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,14 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,30 (m, 8H), 5,91 (m, 1H), 5,84 (bs, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,60 (m, 10H) 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,175, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 4,15 мин) МС (733,7,  $\text{M}+1$ ).

Пример 102. Получение соединения 102.



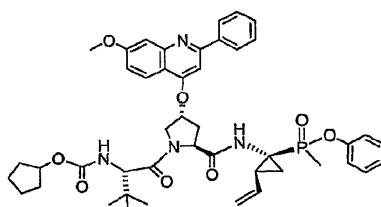
Получают препаративной ВЭЖХ (см. Пример 102) (29 мг, 26%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,07 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,30 (m, 8H), 7,00 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H) 6,82 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,83 (bs, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,60 (m, 10H), 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,159, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 4,32 мин) МС (732,7,  $\text{M}+1$ ).

Пример 103. Получение соединения 103.



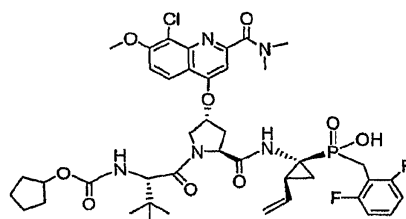
Получают препаративной ВЭЖХ (см. Пример 103) (15 мг, 19%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,18 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,80 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,30 (m, 8H), 6,97 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,83 (bs, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,60 (m, 10H), 1,03 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,125. ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 4,37 мин) МС (702,7,  $\text{M}+1$ ).

Пример 104. Получение соединения 104.



Соединение 94 (100 мг, 0,14 ммоль) растворяют в пиридине (3 мл) с последующим добавлением фенола (129 мг, 1,37 ммоль) и раствор нагревают при  $60^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. К нагретому раствору добавляют дициклогексилкарбодиимид (169 мг, 0,82 ммоль) и реакционную смесь далее нагревают в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до КТ и растворители удаляют при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляют  $\text{EtOAc}$  и отфильтровывают твердые вещества. Растворитель удаляют при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  с получением 23 мг пролекарственной формы фосфината с выходом 21%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07-7,99 (m, 2H), 7,55-7,00 (m, 11H), 5,89-5,83 (m, 1H), 5,45-4,91 (m, 4H), 4,33-3,96 (m, 5H), 2,56 (m, 2H), 1,97-0,90 (m, 28H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 51,6 (s,  $^{31}\text{P}$ ), 48,86 (s,  $^{31}\text{P}$ ); ЖХ/МС:  $\text{M}+\text{Na} = 8,31$ .

Пример 105. Получение соединения 105.



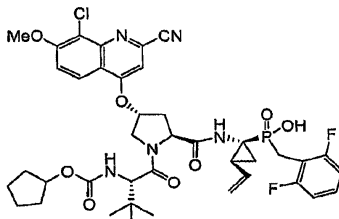
Стадия 1. 8-Хлор-4-гидрокси-7-метоксихинолин-2-карбоновую кислоту (500 мг, 1,97 ммоль) и 2,0 М диметиламин в ТГФ (2 мл, 3,94 ммоль) растворяют в ДМФ (20 мл). Добавляют  $\text{NATU}$  (1,5 г, 3,94 ммоль) и  $\text{NMM}$  (697 мг, 6,89 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и подкисляют 1Н  $\text{HCl}$ . Разделяют два слоя. Органический слой промывают 2%  $\text{LiCl}$ , насыщенным

NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют до получения диметиламида 8-хлор-4-гидрокси-7-метоксихинолин-2-карбоновой кислоты.

Раствор брозилата, полученного в примере 58 (100 мг, 0,11 ммоль), и полученный выше фенол (35 мг, 0,11 ммоль) в NMP (5 мл) обрабатывают Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 3 ч и охлаждают до КТ. Реакцию разводят EtOAc и промывают H<sub>2</sub>O. Водный слой доводят до pH 4 1N HCl и экстрагируют 5% MeOH/EtOAc (2 ×). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют до получения 58 мг фосфината.

К раствору фосфината (58 мг, 0,06 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (0,5 мл) при 0°C добавляют йодотриметилсилан (0,05 мл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до 0°C. Добавляют 2,6-лутидин (0,32 мл) и MeOH (0,5 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Растворитель концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая кислоту 105. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,20 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,31 (bs, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,06 (m, 3H), 3,20 (m, 6H), 2,74 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 8H), 1,30 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), ЖХ/МС = 874,13 (M<sup>+</sup>+1), 896,27 (M<sup>+</sup>+Na).

Пример 106. Получение соединения 106.

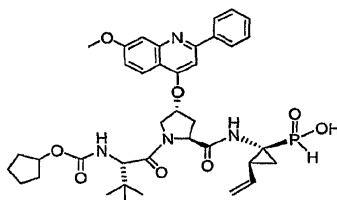


8-Хлор-4-гидрокси-7-метокси-хинолин-2-карбоновую кислоту (115 мг, 0,45 ммоль) и аммонийхлорид (36 мг, 0,68 ммоль) растворяют в ДМФ (4 мл). Добавляют НАТУ (342 мг, 0,9 ммоль) и NMM (159 мг, 1,58 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют дополнительное количество аммонийхлорида (72 мг, 13,5 ммоль) и нагревают до 53°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и концентрируют до получения амида 8-хлор-4-гидрокси-7-метоксихинолин-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета. Раствор брозилата, полученного в примере 58 (380 мг, 0,44 ммоль), и амид 8-хлор-4-гидрокси-7-метоксихинолин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,4 ммоль) в NMP (3 мл) обрабатывают Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (287 мг, 0,88 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение ночи и затем охлаждают до КТ. Реакционную смесь разводят EtOAc и промывают H<sub>2</sub>O. Водный слой подводят до pH 4 с помощью 1N HCl и экстрагируют EtOAc (2 ×). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Получают 334 мг неочищенного продукта.

К раствору полученного выше неочищенного продукта (78 мг, 0,09 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (0,5 мл) при 0°C добавляют йодотриметилсилан (89 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин.

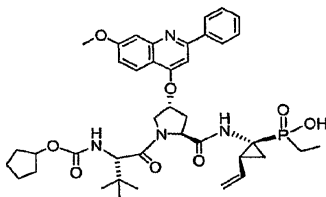
Добавляют 2,6-лутидин (0,06 мл) и MeOH (0,5 мл), перемешивают в течение 20 мин, концентрируют в вакууме и сушат в течение 20 мин, получая кислоту, которую обрабатывают TFAA, получая соединение 106. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,21 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,30 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,36 (bs, 1H), 4,17-4,00 (m, 6H), 3,38 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 8H), 1,47 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 41,479. ЖХ/МС = 874,13 (M<sup>+</sup>+1), 896,27 (M<sup>+</sup>+Na).

Пример 107. Получение соединения 107.



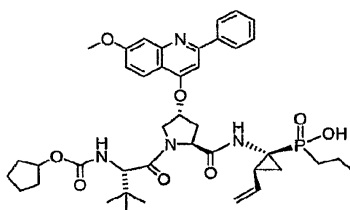
Раствор кислоты VI (160 мг, 0,27 ммоль), НАТУ (256 мг, 0,67 ммоль), кислоты (полученной в примере 9) (80 мг, 0,54 ммоль) и NMM (148 мкл, 1,35 ммоль) перемешивают в ДМФ (1 мл) в течение ночи при КТ. Раствор концентрируют и очищают ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 107 (25,3 мг, 13%) в виде твердого вещества белого цвета. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,30 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,18 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,78 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 23,135.

Пример 108. Получение соединения 108.



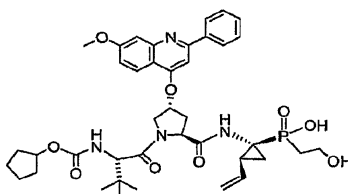
Амин фосфината P1 получают, как описано в примере 2, и связывают с соединением VI. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,36 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,38 (dd,  $J = 2,4, 9,3$  Гц, 1H), 5,96 (dt,  $J = 9,9, 17,1$  Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,26 (d,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J = 12$  Гц, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,78 (dd,  $J = 6,6, 14,1$  Гц, 1H), 2,43 (ddd,  $J = 3,9, 10,2, 14,1$  Гц, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,39-1,65 (brm, 10H), 1,14 (dt,  $J = 7,8, 18,3$  Гц, 3H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  50,6 ЖХ/МС = 746,8 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 109. Получение соединения 109.



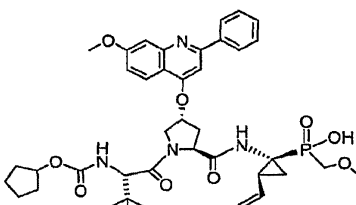
Амин фосфината P1 получают, как описано в примере 2, и связывают с соединением VI. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,38 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,24 (dd,  $J = 2,1, 9,6$  Гц, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,22 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5,09 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,89-1,33 (m, 13H), 1,05 (m, 12H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  48,663. ЖХ/МС = 761 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 110. Получение соединения 110.



Кислоту VI (82 мг, 0,14 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (133 мг, 0,35 ммоль), (1-амино-2-винилциклопропил)-(2-гидроксиэтил)фосфиновую кислоту (полученную в примере 24) (53 мг, 0,28 ммоль), а затем NMM (77 мкл, 0,70 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 110 (28,3 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J = 9,3$  Гц, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,30 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5,18 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,78 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  44,493.

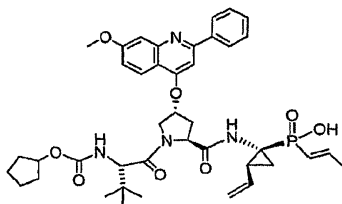
Пример 111. Получение соединения 111.



Раствор кислоты VI (100 мг, 0,17 ммоль), НАТУ (161 мг, 0,42 ммоль), амин, полученный в примере X (65 мг, 0,34 ммоль), и NMM (93 мкл, 0,85 ммоль) перемешивают в ДМФ (1 мл) в течение ночи при КТ. Раствор концентрируют и очищают ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 111 (97 мг, 75%) в виде твердого вещества белого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J = 9,3$  Гц, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,30 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5,18 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,78 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  37,043.

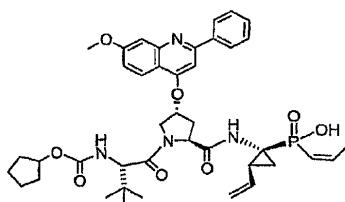


Пример 112. Получение соединения 112.



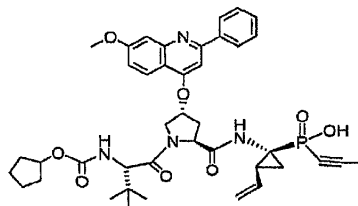
Амин фосфината P1 получают, как описано в примере 17, и связывают с соединением VI. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 5,64 (bs, 1H), 5,04 (d,  $J = 16,5$  Гц, 1H), 4,91 (d,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 4,62 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,89-1,23 (m, 12H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  33,463. ЖХ/МС = 759 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 113. Получение соединения 113.



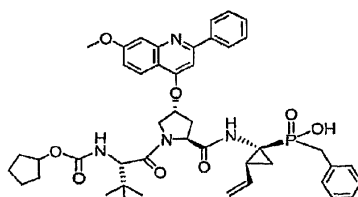
Амин фосфината P1 получают, как описано в примере 18, и связывают с соединением VI. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,36 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (dd,  $J = 2,15$  9,6 Гц, 1H), 6,63-6,41 (m, 1H), 5,96 (m, 2H), 5,81 (bs, 1H), 5,25 (d,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 5,07 (d,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,44 (bs, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,69-1,33 (m, 8H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  33,412 ЖХ/МС = 759 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 114. Получение соединения 114.



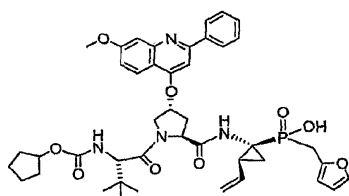
Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,37 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,77 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,84 (bs, 1H), 5,24 (d,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 5,07 (d,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,46 (bs, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,06 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,69-1,33 (m, 8H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  10,616. ЖХ/МС = 757 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 115. Получение соединения 115.



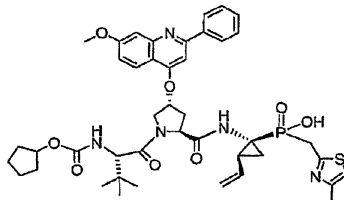
Амин фосфината P1 получают, как описано в примере 35, и связывают с соединением VI. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,38 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,77 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,87 (bs, 1H), 5,27 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,46 (bs, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,69-1,33 (m, 10H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 540,676. ЖХ/МС = 809 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 116. Получение соединения 116.



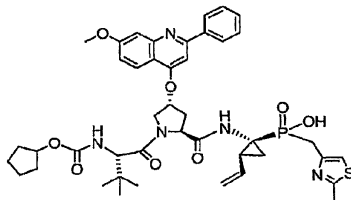
Амин фосфината P1 получают, как описано в примере 83, и связывают с соединением VI. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,10 (dd,  $J = 1,2$  Гц, 5,4 Гц, 2H), 7,77 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,30 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,20 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 5,07 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,51 (b, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  39,32. ЖХ/МС = 799 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 117. Получение соединения 117.



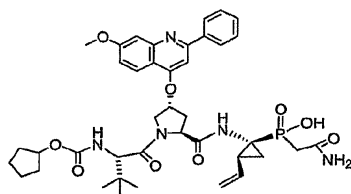
Амин фосфината P1 получают, как описано в примере 87, и связывают с соединением VI. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 8,10 (dd,  $J = 1,2$  Гц, 5,4 Гц, 2H), 7,77 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,42 (m, 2H), 5,89 (br, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,10 (d,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,51 (b, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,04 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  24,93. ЖХ/МС = 830 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 118. Получение соединения 118.



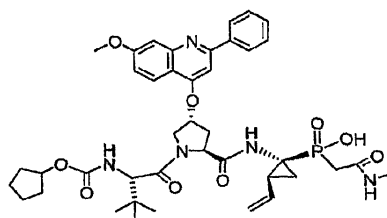
Амин фосфината P1 получают, как описано в примере 88, и связывают с соединением VI. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,37 (d, 1H,  $J = 9,3$  Гц), 8,05-8,17 (m, 2H), 7,70-7,83 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,50-7,62 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H,  $J = 9,3$  и 2,1 Гц), 5,89 (br, 1H), 5,72 (dt, 1H,  $J = 17,1$  и 9,9 Гц), 5,09 (d, 1H,  $J = 17,1$  Гц), 4,70-5,04 (m, 4H), 4,51 (br, 1H), 4,21 (br, 1H), 4,04-4,18 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,36-3,50 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,50-2,65 (m, 1H), 2,09 (br m, 1H), 1,32-1,80 (m, 9H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  33,449. ЖХ/МС = 830. ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 119. Получение соединения 119.



Кислоту VI (85 мг, 0,14 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (133 мг, 0,35 ммоль), (1-амино-2-винилциклопропил)карбамоилметилфосфиновую кислоту (59 мг, 0,29 ммоль), а затем NMM (77 мкл, 0,70 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 119 (30 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J = 9,3$  Гц, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,22 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 5,13 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  36,428.

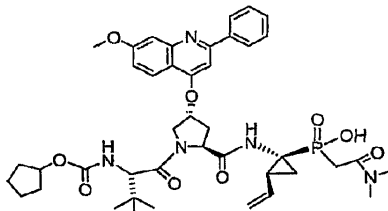
Пример 120. Получение соединения 120.



Кислоту VI (76 мг, 0,13 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (123 мг, 0,32 ммоль),

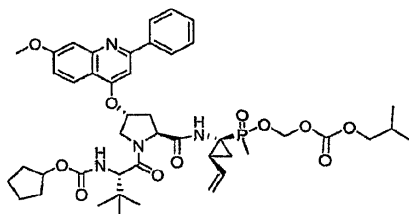
(1-амино-2-винилциклопропил)метилкарбамоилметилфосфиновую кислоту (56 мг, 0,26 ммоль), а затем NMM (71 мкл, 0,65 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 120 (93 мг, 91%) в виде твердого вещества белого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J=9,3$  Гц, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,30 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 5,18 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,78 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,18 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,20 (d-3H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  37,802.

Пример 121. Получение соединения 121.



Кислоту VI (100 мг, 0,17 ммоль) суспендируют в 1 мл ДМФ. Добавляют НАТУ (161 мг, 0,42 ммоль), (1-амино-2-винилциклопропил)диметилкарбамоилметилфосфиновую кислоту (78 мг, 0,34 ммоль), а затем NMM (93 мкл, 0,85 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ Джилсон с получением соединения 121 (112 мг, 82%) в виде твердого вещества белого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J=9,3$  Гц, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,30 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 5,18 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,78 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,18 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  37,043.

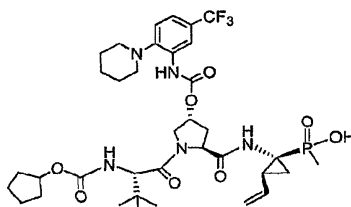
Пример 122. Получение соединения 122.



Соединение 94 (200 мг, 0,27 ммоль) растворяют в ACN (5 мл) с последующим добавлением ТЕА (1 мл) и раствор нагревают при  $70^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. К нагретому раствору добавляют изобутилхлорметилкарбонат и реакционную смесь далее нагревают в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до КТ и растворители удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с последующей лиофилизацией с получением 102 мг пролекарственной формы фосфината с выходом 49%.

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,01-7,95 (m, 3H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 1H), 5,98-5,55 (m, 4H), 5,35-5,10 (m, 2H), 4,74-4,64 (s, 1H), 4,55-4,52 (m, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 4H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 2H), 1,99-1,33 (m, 12H), 1,31-0,80 (m, 18H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 53,15 (s,  $^{31}\text{P}$ ); ЖХ/МС:  $M+1 = 863$ .

Пример 123. Получение соединения 123.

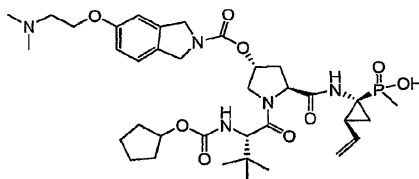


Стадия 1. К дипептиду (1,0 г, 2,70 ммоль), растворенному в 20 мл ТГФ, добавляют DSC (1,38 г, 5,40 ммоль), а затем NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (270 мг, 6,75 ммоль). Реакцию нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч, гасят добавлением 120 мл 1M раствора HCl в воде, экстрагируют EtOAc и сушат с использованием безводного сульфата магния. Органическую фазу концентрируют под вакуумом, растворяют в 6 мл DCM и вносят в колбу для микроволновой печи. К раствору добавляют 2-пиперидин-1-ил-5-трифторметилфениламин (1,98 мг, 8,10 ммоль). Колбу для микроволновой печи запечатывают и помещают в микроволновую печь. Реакцию нагревают до  $65^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакцию очищают хроматографией на силикагеле, используя  $\text{SiO}_2$  (элюируют 0-100% EtOAc/гексаном), получая

неочищенное соединение в виде твердого вещества желтого цвета (1,0 г, 58%). ЖХ/МС = 641 ( $M^+$ +1).

Стадия 2. К неочищенному продукту (100 мг, 0,156 ммоль), растворенному в 1,5 мл пиридина, добавляют NaI (467 мг, 3,12 ммоль). Реакцию нагревают до 115°C в течение 6 ч. После охлаждения снова до КТ пиридин удаляют под высоким вакуумом. Неочищенный продукт растворяют в 2 мл H<sub>2</sub>O и промывают диэтиловым эфиром (2×5 мл) и подводят до pH 2 добавлением 3 М раствором HCl в воде. Неочищенную кислоту выделяют путем экстракции EtOAc (2 × 30 мл) и используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. К неочищенной кислоте добавляют (1-амино-2-винилциклопропил)метилфосфиную кислоту (полученную в примере 1) (50 мг, 0,312 ммоль), HATU (148 мг, 0,390 ммоль), NMM (79 мг, 0,78 ммоль) и ДМФ (5 мл). Реакцию перемешивают при КТ в течение 12 ч. Реакционный раствор фильтруют и очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюируют 10-75% H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) с получением соединения 123 в виде твердого вещества белого цвета (45 мг, 37%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,39 (m, 3H), 6,11 (br, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,41 (bs, 2H), 5,21 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,90-4,40 (m, 6H), 4,33 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 6H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,85-1,33 (m, 17H), 1,02 (s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ 51,297, ЖХ/МС: 770 ( $M^+$ +1).

Пример 124. Получение соединения 124.



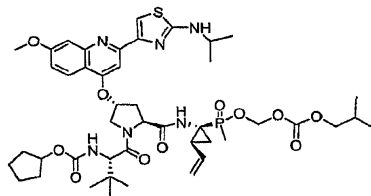
Стадия 1. Трет-бутиловый эфир 5-гидрокси-1,3-ди-изоиндол-2-карбоновой кислоты (2,00 г, 0,85 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметиламин гидрохлорид (1,47 г, 1,02 ммоль) растворяют в 20 мл CH<sub>3</sub>CN. Добавляют карбонат цезия (6,92 г, 2,12 ммоль) и раствор нагревают до 65°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают до КТ и твердое вещество отфильтровывают. Фильтрат концентрируют и остаток растворяют в 15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают H<sub>2</sub>O (×2), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают, используя колоночную хроматографию на силикагеле с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH с получением амина (2,50 г, 19 %) в виде воскового твердого вещества коричневого цвета. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,61 (t, 4H), 4,08 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,51 (s, 9H).

Стадия 2. Амин (480 мг, 1,57 ммоль) обрабатывают 5 мл 4N HCl/1,4-диоксаном и 2 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Раствор концентрируют и выпаривают совместно с толуолом (×2), СНCl<sub>3</sub> и сушат под вакуумом, получая диамин (416 мг, 95%) в виде твердого вещества темного цвета.

Стадия 3. Дипептид, метиловый сложный эфир 1-(2-циклопентилоксикарбониламино-3,3-диметил-бутирил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,54 ммоль) растворяют в 2 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляют CDI (109 мг, 0,67 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 5 ч. К реакции добавляют смесь триэтиламина (0,24 мл, 1,72 ммоль) и диамин (377 мг, 1,35 ммоль) в 1 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Раствор концентрируют и продукт распределяют между H<sub>2</sub>O и 15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (×3). Органический слой концентрируют и очищают, используя ВЭЖХ Джилсона с получением сложного эфира (277 мг, 85%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,21 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,72 (t, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,04 (s, 9H).

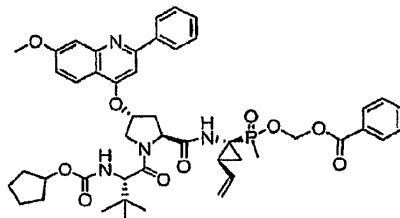
Стадия 4. Сложный эфир (275 мг, 0,46 ммоль) растворяют в 4 мл H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (1/1) и добавляют NaOH (183 мг, 4,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. CH<sub>3</sub>CN удаляют в вакууме и водный слой подкисляют, используя 1N HCl. Продукт экстрагируют 15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (× 3), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт (201 мг, 75%) связывают с фосфиновой кислотой (см. пример 1) с получением соединения 124 (52 мг, 21%) в виде пены белого цвета. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,01 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,12 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,68 (t, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,98 (m, 6H), 2,44 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,04 (s, 9H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 47,57.

Пример 125. Получение соединения 125.



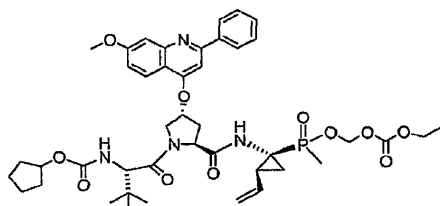
Фосфиновую кислоту (10 мг, 1,3 мкмоль) растворяют в H<sub>2</sub>O (0,2 мл) и обрабатывают 0,1N NaOH для подведения pH 11. Смесь лиофилизируют, растворяют в NMP (0,3 мл) и нагревают до 60°C. Добавляют TEA (7 мкл) и изобутилхлорметилкарбонат (19 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 4,5 мг соединения 125 с выходом 39%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,35 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,05 - 5,60 (m, 4H), 5,40 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,45 (широкий, s, 1H), 4,20-4,00 (m, 7H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80-1,45 (m, 10H), 1,40-1,22 (m, 14H), 1,00 (m, 10H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 57,17, 52,94; ЖХ/МС: 913.

Пример 126. Получение соединения 126.



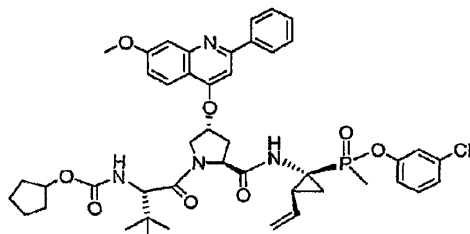
Следующие экспериментальные способы близки к описанным для получения соединения 125, получают 18,4 мг соединения 126. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,91-8,15 (m, 5H), 7,31-7,66 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 5,79-6,10 (m, 3H), 5,45-5,56 (br m, 1H), 5,34 и 5,28 (два d, 1H, J = -11 Гц), 5,17 и 5,08 (два d, 1H, J = ~11 Гц), 4,73 (br m, 1H), 4,46-4,57 (br m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 3,95 и 3,91 (два s, 3H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,23-2,38 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 1H), 1,37-1,83 (m, 13H), 1,05 и 1,02 (два s, 9H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 57,517, 53,031. ЖХ/МС = 867 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 127. Получение соединения 127.



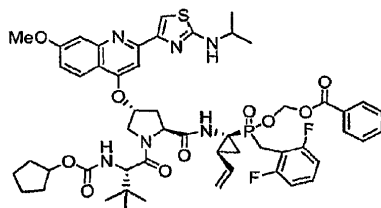
Соединение 94 (200 мг, 0,27 ммоль) растворяют в ACN (5 мл) с последующим добавлением TEA (1 мл) и раствор нагревают при 70°C в течение 10 мин. К нагретому раствору добавляют изобутилхлорметилкарбонат и реакционную смесь далее нагревают в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до КТ и растворители удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с последующей лиофилизацией, получая 102 мг пролекарственной формы фосфината с выходом 49%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06-8,01 (m, 3H), 7,56-7,48 (m, 4H), 7,21-7,01 (m, 3H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,87-4,98 (m, 6H), 4,59-3,97 (s, 8H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,20-1,96 (m, 1H), 1,70-1,04 (m, 26H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 51,12 (s, <sup>31</sup>P); ЖХ/МС: M+1= 835, M+Na = 857.

Пример 128. Получение соединения 128.



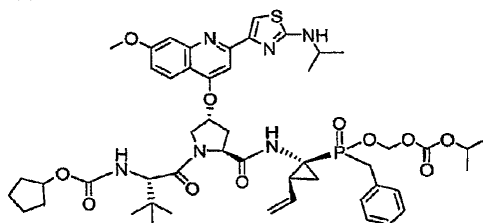
Соединение 94 (100 мг, 0,14 ммоль) растворяют в пиридине (3 мл) с последующим добавлением m-Cl фенола (175 мг, 1,37 ммоль) и раствор нагревают при 60°C в течение 10 мин. К нагретому раствору добавляют дициклогексилкарбодиимид (169 мг, 0,82 ммоль) и реакционную смесь далее нагревают в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до КТ и растворители удаляют при пониженном давлении. Разбавляют реакционную смесь EtOAc и отфильтровывают твердые вещества. Удаляют растворитель при пониженном давлении и очищают неочищенный продукт комбинированной хроматографией EtOAc/Hex, получая 46 мг пролекарственной формы фосфината с выходом 40%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10-7,99 (m, 2H), 7,57-6,99 (m, 10H), 5,89-5,83 (m, 1H), 5,41-4,93 (m, 4H), 4,73-3,96 (m, 5H), 3,15-2,80 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,05-0,91 (m, 27H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 51,12 (s, <sup>31</sup>P); ЖХ/МС: M+1 = 843.

Пример 129. Получение соединения 129.



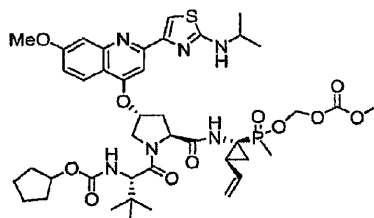
Соединение кислоты 58 (128 мг, 0,14 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,5 мл) и нагревают до  $65^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Добавляют TEA (0,2 мл, 1,41 ммоль) и добавляют  $\text{VOMCl}$  (480 мг, 2,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $65^\circ\text{C}$  в течение 24 ч и охлаждают до КТ. Реакцию гасят  $\text{H}_2\text{O}$  и упаривают органические растворители. Водный слой экстрагируют EtOAc. Водный слой подводят до pH 2 и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Нечистый продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 10 мг соединения 129.

Пример 130. Получение соединения 130.



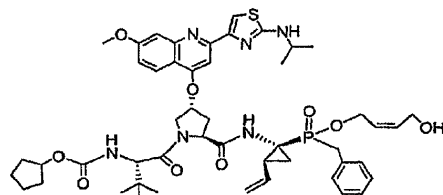
К раствору соединения 35 (725 мг, 0,831 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) добавляют TEA (1,16 мл, 0,831 ммоль) и раствор нагревают при  $70^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляют  $\text{POC-Cl}$  и продолжают нагревание в течение 5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают обратно-фазовой ВЭЖХ с получением 219 мг пролекарственной формы фосфината с выходом 27%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 6H), 6,03-5,77 (m, 2H), 5,57-5,28 (m, 3H), 5,15-5,01 (m, 2H), 4,86-4,65 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,22-4,05 (m, 5H), 3,65-3,20 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,77-1,23 (m, 23H), 1,19-0,97 (m, 10H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 48,55; ЖХ/МС:  $\text{M}^+ = 989$ .

Пример 131. Получение соединения 131.



Следующие экспериментальные способы близки описанным для получения соединения 130, получают 15 мг соединения 131. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,05 (d, 1H,  $J = 9,6$  Гц), 7,48 и 7,46 (два s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H,  $J = 9,6$  Гц), 5,76-6,06 (m, 1H), 5,56-5,76 (m, 2H), 5,48 (br, 1H), 5,26-5,38 (m, 1H), 5,14 (appt t, 1H,  $J = -12$  Гц), 4,78 (br, 1H), 4,46-4,57 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (br d, 1H,  $J = -11$  Гц), 3,95 (s, 3H), 3,88-4,00 (m, 1H), 3,80 и 3,72 (два s, 3H), 2,94 (br m, 0,5H), 2,62-2,75 (m, 1,51H), 2,22-2,42 (m, 1H), 2,06-2,22 (m, 1H), 1,42-1,84 (m, 10H), 1,32 (d, 6H,  $J = 6,6$  Гц), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,20 (appt t, 1H,  $J = 7,4$  Гц), 1,06 и 1,04 (два s, 9H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  57,608, 53,232. ЖХ/МС = 885 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

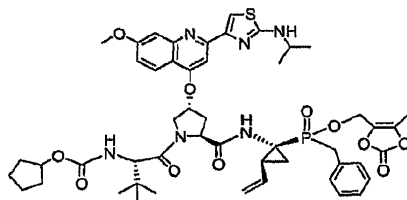
Пример 132. Получение соединения 132.



Фосфиновую кислоту (500 мг, 5,73 ммоль) и спирт (1,87 г, 57,3 ммоль) растворяют в ДМФ (3 мл). Добавляют РуВор (843 мг, 20,06 ммоль), TEA (0,4 мл, 28,65 ммоль) и DMAP (14 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч и концентрируют. Продукт разделяют между солевым раствором и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ×). Органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают комбинированной хроматографией, получая 406 мг промежуточного силилового эфира с выходом 60%. Полученный в результате силиловый эфир (406 мг, 3,44 ммоль) растворяют в ТГФ (3 мл) и добавляют 1,0 М

ТВАФ в ТГФ (0,43 мл, 4,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют. Продукт распределяют между  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 227 мг соединения 132 с выходом 70%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,80 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,45-7,17 (m, 6H), 5,80-5,65 (m, 2H), 5,40-5,05 (m, 4H), 4,65 (m, 2H), 4,40-3,95 (m, 8H), 3,60-3,20 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80-1,35 (m, 13H), 1,05-0,95 (m, 16H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  50,24, 48,92; ЖХ/МС: 943.

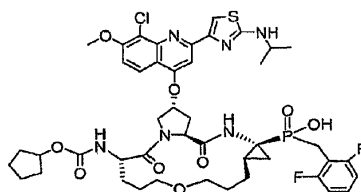
Пример 133. Получение соединения 133.



Стадия 1. 4,5-Диметил-2-оксо-1,3-диоксол (5 г, 43,82 ммоль), NBS (8,19 г, 46,01 ммоль) и бензоил пероксид (20 мг) растворяют в  $\text{CCl}_4$  (30 мл) и нагревают до  $80^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и твердое вещество отфильтровывают. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают на колонке с силикагелем, получая 8,29 г 4-бромметил-5-метил-2-оксо-1,3-диоксола в виде масла желтого цвета. TEA (12 мл, 86,1 ммоль) добавляют по каплям к раствору 4-бромметил-5-метил-2-оксо-1,3-диоксола (6 г, 31,09 ммоль) и муравьиной кислоты (3,36 мл) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (96 мл), поддерживая при этом температуру ниже  $20^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч и концентрируют. Продукт распределяют между  $\text{H}_2\text{O}$  и EtOAc (3 ×). Органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрируют и сушат в вакууме, получая неочищенный формиат. Полученный в результате формиат растворяют в MeOH (40 мл) и добавляют 0,5 мл концентрированной HCl. Смесь перемешивают при КТ в течение 5 ч, концентрируют и упаривают совместно с толуолом. Неочищенный продукт очищают на колонке с силикагелем, получая 2,8 г 4-гидроксиметил-5-метил-2-оксо-1,3-диоксола с выходом 69%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,40 (s, 2H), 2,60 (широкий, s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Фосфиновую кислоту (150 мг, 0,17 ммоль) и 4-гидроксиметил-5-метил-2-оксо-1,3-диоксол (112 мг, 0,85 ммоль) растворяют в ДМФ (1 мл). Добавляют  $\text{RuVOR}$  (179 мг, 0,34 ммоль), TEA (0,07 мл, 0,51 ммоль) и DMAP (7 мг). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Продукт распределяют между водный  $\text{NaHCO}_3$  и EtOAc (3×). Органический слой промывают  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, а затем на колонке с силикагелем, получая 40 мг соединения (133) с выходом 24%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,95-5,80 (m, 2H), 5,40-5,10 (m, 5H), 5,00 (широкий, s, 1H), 4,70-4,40 (m, 5H), 4,00 (s, 5H), 3,70 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 16H), 1,05 (m, 12H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  50,81, 47,39; ЖХ/МС:  $M+1 = 985$ .

Пример 134. Получение соединения 134.



Стадия 1. 1-Бензиловый эфир 2-трет-бутоксикарбониламино-пентандиоевой кислоты (4,06 г, 12 ммоль) и TEA (5 мл, 35,87 ммоль) растворяют в ТГФ (60 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Этилхлорформиат (3,4 мл, 35,7 ммоль) добавляют по каплям. Смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 мин и нагревают до КТ в течение 1 ч. Добавляют  $\text{NaBH}_4$  (1,88 г, 49,7 ммоль) с последующим добавлением 1 капли  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. 4N HCl добавляют при  $0^\circ\text{C}$  и экстрагируют EtOAc (100 мл). Водный слой промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), NaOH (2 × 100 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 2,89 г бензинового эфира 2-трет-бутоксикарбониламино-5-гидроксипентановой кислоты с выходом 75%.

К раствору бензинового эфира спирт 2-трет-бутоксикарбониламино-5-гидроксипентановой кислоты (1,64 г, 5,07 ммоль) в эфире (15 мл) добавляют  $\text{Ag}_2\text{O}$  (4,08 г, 17,61 ммоль) и аллилбромид (2,6 мл, 29,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 940 мг бензинового эфира 5-аллилокси-2-трет-бутоксикарбониламинопентановой кислоты.

Стадия 2. К раствору бензинового эфира 5-аллилокси-2-трет-бутоксикарбониламинопентановой ки-

слоты (5,95 г, 16,38 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) добавляют 4Н НСl в 1,4-диоксане (100 мл, 400 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч, концентрируют и сушат под вакуумом, получая соль НСl амина. Полученную в результате соль НСl амина растворяют в ТГФ (150 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл). Добавляют ТЕА (7 мл, 50,2 ммоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-иловый сложный эфир циклопентилового сложного эфира карбоновой кислоты (3,92 г, 17,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и уменьшают количество органического растворителя на ротормном испарителе. Оставшуюся смесь экстрагируют EtOAc (3 × 150 мл). Объединенный органический слой промывают 1Н НСl,  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрируют и сушат, получая 6,41 г сложного эфира в виде неочищенного продукта.

Сложный эфир (6,41 г, 17,07 ммоль) растворяют в ТГФ (65 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (75 мл) и добавляют LiOH (1,63 г, 38,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи и разводят EtOAc. Реакционную смесь подкисляют до pH 2 с помощью 1Н НСl и разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (3 × 150 мл). Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрируют и сушат под вакуумом, получая 4,87 г 5-аллилокси-2-циклопентилоксихарбониламино-пентановой кислоты.

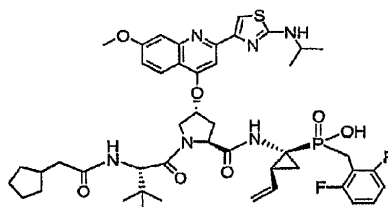
Стадия 3. К раствору промежуточного продукта XII (2,25 г, 3,07 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляют 4Н НСl в 1,4-диоксане (20 мл, 80 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, концентрируют и сушат под вакуумом, получая соль НСl амина. Полученную в результате соль НСl амина и кислоту (1,05 г, 3,67 ммоль) растворяют в ДМФ (30 мл). Добавляют НАТУ (2,36 г, 6,20 ммоль) и NMM (1,56 г, 15,46 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Реакцию разводят EtOAc и промывают 20% LiCl (2 × 100 мл). Органический слой промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл), сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикспресс-хроматографией, получая 2,5 г диена с выходом 94%.

Стадия 4. Диен (2,59 г, 2,87 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) и дегазируют с помощью  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляют G1 Грабба (664,5 мг, 0,73 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь нагревают до 45°C в течение ночи и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (5,03 г, 40,54 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (11,2 мл, 80,35 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (47 мл). Реакционную смесь нагревают до 45°C в течение 4 ч и затем до КТ в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5Н НСl, соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикспресс-хроматографией, получая 1,03 г макроциклического фосфината.

Стадия 5. Раствор фосфината (1,00 г, 1,15 ммоль) и 8-хлор-2-(2-изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-ола (469 мг) в NMP (12 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,20 г). Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение ночи и затем охлаждают до КТ. Реакцию разводят 5% LiCl (150 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 150 мл). Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикспресс-хроматографией, получая 964,3 мг требуемого продукта.

К раствору полученного выше продукта (964,3 мг, 0,98 ммоль) в DME (10 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляют п-тозилгидразид (1,37 г, 7,36 ммоль) и NaOAc (1,22 г, 14,8 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 2 ч и охлаждают до КТ. Смесь разводят EtOAc (125 мл) и промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 50 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (25 мл). Объединенный органический слой промывают соевым раствором (25 мл), сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбикспресс-хроматографией, получая 437,6 мг соединения 134. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,36 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,9 (bs, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,3-3,95 (m, 8H), 3,60 (bs, 3H), 3,55-3,35 (m, 5H), 2,81 (m, 1H), 2,68 (m, 1H) 2,15-1,1 (m, 25H), ЖХ/МС = 959,29 (M++1).

Пример 135. Получение соединения 135.



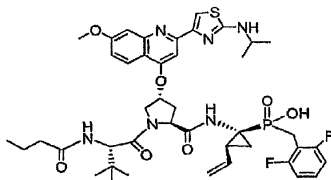
Полностью защищенный фосфинат (синтезированный как описано в примере 58 с защитной группой Boc) обрабатывают НСl для удаления защитной группы Boc. Полученный в результате амин используют для получения соединения 135-141.

К раствору данного амина (390 мг, 0,47 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляют насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (60 мл) и интенсивно перемешивают. Добавляют циклопентил ацетилхлорид (76 мг, 0,52 ммоль) в EtOAc (1 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Разделяют два слоя. Органический слой промывают соевым раствором и концентрируют. Высушенный остаток растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) и охлаждают до 0°C. До-



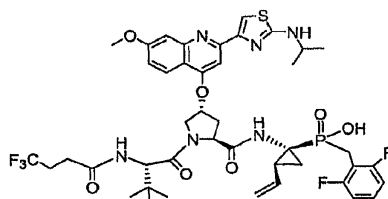
бавляют йодотриметилсилан (0,60 мл, 2,37 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 0,5 ч и охлаждают до 0°C. Добавляют 2,6-лутидин (1,5 мл, 4,73 ммоль) с последующим добавлением MeOH (5 мл). Смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ, получая 337,2 мг соединения 135. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,32 (dd,  $J=2,4, 9,0$  Гц, 1H), 7,23 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,90 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,99 (m, 1H), 5,78 (brs, 1H), 5,30 (d,  $J=15,3$  Гц, 1H), 5,12 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,0-2,4 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,4-1,7 (m, 8H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 0,95-1,15 (brs, H H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,091; ЖХ/МС = 907 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 136. Получение соединения 136.



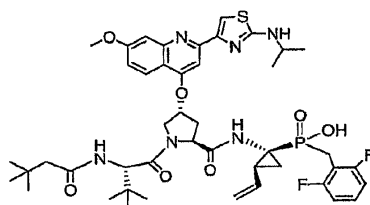
Следующими экспериментальными способами, близкими описанным для получения соединения 135, получают соединение 136. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J=2,1, 9,0$  Гц, 1H), 7,26 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,93 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,80 (brs, 1H), 5,31 (d,  $J=15,9$  Гц, 1H), 5,12 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,49 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 8H), 1,07 (s, 9H), 0,80 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,043.

Пример 137. Получение соединения 137.



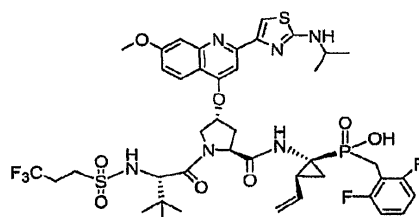
Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 135, получают соединение 137. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,32 (dd,  $J=2,7, 9,2$  Гц, 1H), 7,26 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,93 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,81 (brs, 1H), 5,31 (dd,  $J=1,4, 17,0$  Гц, 1H), 5,12 (dd,  $J=1,4, 10,5$  Гц, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,41 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,06 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,952.

Пример 138. Получение соединения 138.



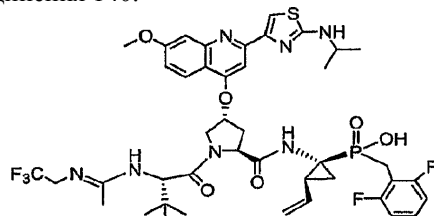
Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 135, получают соединение 138. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,33 (dd,  $J=2,4, 9,0$  Гц, 1H), 7,26 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,93 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,79 (brs, 1H), 5,32 (d,  $J=15,9$  Гц, 1H), 5,13 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,48 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,98 (d,  $J=12,6$  Гц, 1H), 1,90 (d,  $J=12,6$  Гц, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (d,  $J=9,6$  Гц, 6H), 1,06 (s, 9H), 0,80 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,077; ЖХ/МС = 895 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 139. Получение соединения 139.



Следующими экспериментальными способами, близкими описанным для получения соединения 135, получают соединение 139. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,34 (dd,  $J=2,1, 9,3$  Гц, 1H), 7,25 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,92 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,96 (m, 1H), 5,79 (brs, 1H), 5,30 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,12 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 3,00 (t,  $J=8,3$  Гц, 2H), 2,59 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,10 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  38,190, 40,829.

Пример 140. Получение соединения 140.

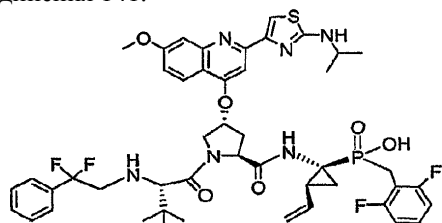


Стадия 1. Этилацетамидат гидрохлорид (1,23 г, 9,95 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламин гидрохлорид (1,35 г, 9,95 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (3,2 мл). Добавляют  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,69 г, 4,98 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Разделяют два слоя. Водный слой экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенный органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют до получения 1,48 г требуемого амида в виде жидкости светло-желтого цвета с выходом 87%.

Стадия 2. Фосфинат (500 мг, 0,54 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилан (0,77 мл). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 0,5 ч и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (1,30 мл) с последующим добавлением  $\text{MeOH}$  (5 мл). Смесь концентрируют, упаривают совместно с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times$ ) и сушат в вакууме, получая требуемую аминифосфиновую кислоту в виде соли 2,6-лутидина.

Стадия 3. Аминифосфиновую кислоту, полученную на стадии 2 (80 мг, 0,025 ммоль), растворяют в ДМФ (0,45 мл) и 0,1N фосфатном буфере (0,9 мл). 2N  $\text{NaOH}$  (86 мкл) добавляют для подведения pH до 9. Добавляют раствор амида, полученного на стадии 1 (150 мг, 0,89 ммоль) в ДМФ (0,1 мл), и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают с помощью ВЭЖХ, получая 8,8 мг соединения 140. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,34 (dd,  $J=2,1, 9,3$  Гц, 1H), 7,25 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,92 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,79 (brs, 1H), 5,30 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 5,12 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,01 (t,  $J=8,3$  Гц, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,59 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,34 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,10 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,829.

Пример 141. Получение соединения 141.

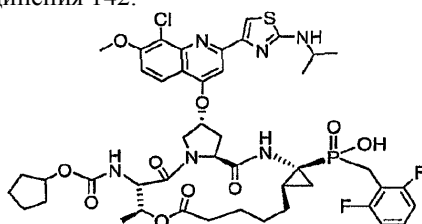


Стадия 1. Смесь метилового эфира  $\alpha$ -кетоефира оксо-фенил-уксусной кислоты (820 мг, 5 ммоль) и деоксо-фтора (2,43 г, 11 ммоль) нагревают до  $45^\circ\text{C}$  и перемешивают под  $\text{N}_2$  в течение 16 ч. Смесь охлаждают до КТ, выливают в ледяную воду и добавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл). Слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  собирают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 536 мг соответствующего дифтор-эфира в виде бесцветного масла. К раствору дифтор-эфира (536 мг, 2,88 ммоль) в толуоле (20 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляют 1,0 M DIBAL в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и перемешивают в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь выливают в 6N  $\text{HCl}$  (100 мл) температуры льда и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органические слои фильтруют через целит, концентрируют до получения объема 40 мл и используют на следующей стадии реакции.

Стадия 2. К раствору аминифосфиновой кислоты (полученный в примере 140, стадия 2) (65 мг, 0,02 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) добавляют раствор альдегида, полученного на стадии 1, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /толуол (1 мл). Добавляют ТФА (50 мкл) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (21 мг) и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют дополнительный  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (63 мг) и раствор альдегида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /толуоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Реакцию разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) и промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Органические слои промывают 0,1N  $\text{HCl}$  и концентрируют. Остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , фильтруют через Ascodisk и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 28,2 мг соединения (141), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,15 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,33 (t,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,26 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H),

6,92 (t,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,84 (brs, 1H), 5,31 (d,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 5,12 (d,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,09 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,804.

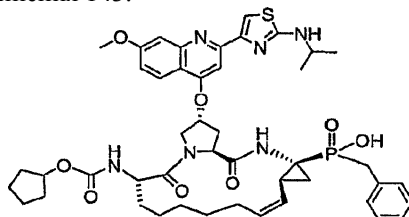
Пример 142. Получение соединения 142.



К раствору 92 (600 мг, 0,61 ммоль) в DME (9,1 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1,02 мл) добавляют *p*-тозилгидразид (856 мг, 4,57 ммоль) и NaOAc (749 мг, 9,14 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 3 ч и охлаждают до комнатной температуры. Смесь концентрируют, растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают  $\text{H}_2\text{O}$  и затем слабокислой  $\text{H}_2\text{O}$ . Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой комбизпресс-хроматографией, а затем с помощью ВЭЖХ, получая кислоту 142 (366 мг, 61%) в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,31 (s, 1H), 8,30 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67, (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,96 (t,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,95 (dd,  $J = 6, 10,2$  Гц, 1H), 4,76 (d,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 4,71 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,35 (d,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,04 (квинтет,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3,49 (t,  $J = 15$  Гц, 1H), 3,33, (t,  $J = 15$  Гц, 1H), 2,88 (dd,  $J = 7,5, 14,7$  Гц, 1H), 2,56-2,74 (brm, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,40-1,79 (brm, 10H), 1,37 (dd,  $J = 1,8, 6,6$  Гц, 6H), 1,31 (m, 4H), 1,23 (d,  $J = 6$  Гц, 3H), 1,00 (m, 1H).

Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  39,8, ЖХ/МС = 987,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 143. Получение соединения 143.



Стадия 1. Смесь промежуточного продукта VIII (1,96 г, 5,36 ммоль), этилового эфира бензил-(1-бензилоксикарбониламино-2-винилциклопропил)фосфиновой кислоты (730 мг, 2,75 ммоль), натрий 2-этилгексановой кислоты (300 мг), толуола (5 мл) и воды (10 мл) перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь распределяют между этилацетатом и 5% водным бикарбонатом натрия. Органический слой промывают последовательно ледяным 0,5N NaOH, 1N HCl и соевым раствором и затем концентрируют, получая требуемый продукт (1,15 г, 66 %) в виде масла.

Стадия 2. К раствору спирта, полученного на стадии 1 (1,15 г, 1,82 ммоль) и DABCO (410 мг, 3,66 ммоль), в толуоле (2 мл) добавляют раствор 4-бромбензолсульфонилхлорида (840 мг, 3,38 ммоль) в толуол (2 мл) и перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разводят этилацетатом, последовательно промывают ледяным 0,5N NaOH, 1N HCl и соевым раствором и затем концентрируют, получая бромиллированный продукт (1,38 г, 89%).

Стадия 3. Через раствор промежуточного продукта, полученного на стадии 2, (589 мг, 0,69 ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) пропускают азот в течение 5 мин. Добавляют катализатор рутений (G1, 110 мг, 0,14 ммоль) и смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения добавляют три(гидроксиметил)фосфин (860 мг, 6,9 ммоль), триэтиламин (0,96 мл, 6,9 ммоль) и воду (20 мл) и смесь интенсивно перемешивают в течение 4 ч. Отбирают органический слой, промывают 1N HCl и затем соевым раствором и концентрируют. Остаток очищают комбизпресс-хроматографией, получая 328 мг требуемого макроцикла в виде масла.

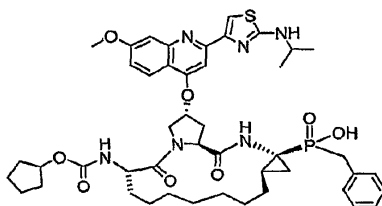
Стадия 4. Смесь бромиллированного соединения, полученного на стадии 3 (348 мг, 0,42 ммоль), 2-(2-изопропиламино-1,2,4-тиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-ола (133 мг, 0,42 ммоль) и карбоната цезия (210 мг, 0,63 ммоль) в NMP (3 мл) перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Добавляют уксусную кислоту (0,1 мл) и смесь разводят водой (0,5 мл) и ДМФ (2 мл). Неочищенный раствор подвергают очистке с помощью ВЭЖХ, получая требуемый продукт (132 мг, 35%).

Стадия 5. К суспензии соединения, полученного на стадии 4 (170 мг, 0,19 ммоль), в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) добавляют бромтриметилсилан (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч и затем нагревают до 50°C в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до КТ и добавляют MeOH (1 мл). Смесь концентрируют и остаток растворяют в ДМФ (5 мл). Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ и требуемые фракции, включающие требуемую аминфосфиновую кислоту, объединяют и концентрируют до получения объема 20 мл, который используют в следующей реакции.

Стадия 6. Соединение, полученное на стадии 5, находится в кислой воде.

Добавляют триэтиламин (1 мл), чтобы довести раствор до pH 9. Циклопентилхлорформиат (0,1 мл) добавляют по каплям при перемешивании, пока исходный материал полностью не превратится в продукт. Смесь концентрируют до получения объема 10 мл. Продукт распределяют между EtOAc и насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои концентрируют. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ, получая 16 мг соединения 143 в виде рыхлого порошка желтого цвета. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,13-7,33 (m, 6H), 5,83 (brs, 1H), 5,70 (dd, J = 8,6, 18,3 Гц, 1H), 5,28 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,73 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,40 (brs, 1H), 4,03-4,22 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,39 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 3,18 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 23H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 42,259; ЖХ/МС = 885 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 144. Получение соединения 144.

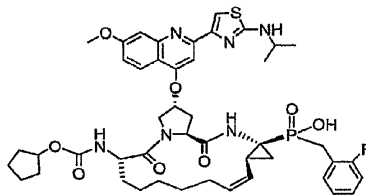


Стадия 1. К раствору фосфината (полученного на стадии 4, пример 143, 132 мг, 0,15 ммоль) и 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилгидразида (440 мг) в ТГФ (10 мл) добавляют ТЕА (0,2 мл). Реакционную смесь нагревают до 55°C в течение 4 ч. Добавляют дополнительный гидразид (440 мг) и ТЕА (0,2 мл) и перемешивают в течение 16 ч при 55°C. Добавляют еще гидразид (400 мг) и ТЕА (0,2 мл) и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток хроматографируют, получая фракцию, содержащую смесь исходного материала, требуемого продукта и побочного продукта бензолсульфиновой кислоты. После удаления растворителей материал перерастворяют в ТГФ. Последовательно добавляют гидразид (440 мг) и ТЕА (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 16 ч. Чтобы довести реакцию до завершения, добавляют дополнительный гидразид (660 мг) и ТЕА (0,4 мл) и перемешивают в течение 6 ч при 55°C. Реакционную смесь концентрируют и остаток хроматографируют, получая фракцию, содержащую требуемый продукт. После удаления растворителей остаток распределяют между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и ледяным 0,5N NaOH (20 мл). Слой CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> промывают 0,5N NaOH (20 мл) и соевым раствором (30 мл) и концентрируют. Получают 93 мг требуемого насыщенного макроцикла в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2. К раствору насыщенного макроцикла, полученного на стадии 1 (93 мг, 0,1 ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляют бромтриметилсилан (0,2 мл) и перемешивают при КТ в течение 2 ч. Добавляют 2,6-лутидин (0,1 мл) и перемешивают при КТ в течение 16 ч. ЖХ/МС показывает требуемый продукт с трет-Вос-защитенной фосфиновой кислотой в качестве минорного продукта. Добавляют дополнительный бромтриметилсилан (0,1 мл). Смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляют MeOH (3 мл) и концентрируют. Неочищенный продукт растворяют в ДМФ (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 27 мг требуемой аминфосфиновой кислоты в виде рыхлого твердого вещества.

Стадия 3. К раствору аминфосфиновой кислоты, полученной на стадии 2, и триэтиламина (0,2 мл) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляют циклопентилхлорформиат (50 мкл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 0,5 ч. Добавляют дополнительный циклопентилхлорформиат (50 мкл) и перемешивают в течение 1 ч. После удаления растворителей остаток растворяют в ДМФ (1,8 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 12 мг соединения 144. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,13-7,33 (m, 6H), 5,82 (brs, 1H), 4,85 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,68 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,24 (brs, 1H), 4,04-4,23 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,34 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 3,22 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 1,1-2,0 (m, 27H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 44,791; ЖХ/МС = 887 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 145. Получение соединения 145.



К раствору желтого цвета соединения VIII (1,67 г, 4,56 ммоль) и этилового эфира амин(1-амино-2-винилциклопропил)-(2-фторбензил)фосфиновой кислоты (972 мг, 3,5 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляют раствор натрия 2-этилгексаноата (871 мг, 5,25 ммоль) в H<sub>2</sub>O (30 мл). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение ночи и охлаждают до КТ. Реакционную смесь разводят EtOAc, промывают насыщен-

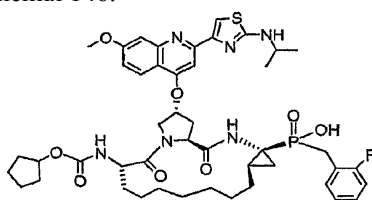
ным  $\text{NaHCO}_3$ , 0,5N  $\text{HCl}$ , соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 1,47 г спирта с выходом 65%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,24-6,98 (m, 2H), 6,07-5,98 (m, 1H), 5,82-5,60 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 5,19-5,09 (m, 2H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,89-3,79 (m, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,43-3,09 (m, 2H), 2,39-2,07 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,83-1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,21 (m, 2H), 1,16 (m, 3H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,47 (s,  $^{31}\text{P}$ ), 42,84 (s,  $^{31}\text{P}$ ). ЖХ/МС:  $M+1 = 650$ .

Спирт (992 мг, 1,53 ммоль) и DABCO (550 мг, 4,89 ммоль) растворяют в толуоле (8 мл). Раствор брозилхлорида (1,25 г, 4,89 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и гасят насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Разделяют два слоя и органический слой промывают 0,5N  $\text{HCl}$ , соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 764 мг брозилата с выходом 58%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81-7,7 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,26-6,96 (m, 5H), 6,10-6,04 (m, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,18-4,87 (m, 6H), 4,64 (m, 1H), 4,30-3,78 (m, 7H), 3,29-3,06 (m, 4H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,74-1,56 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,39-1,10 (m, 4H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  46,34 (s,  $^{31}\text{P}$ ), 43,32 (s,  $^{31}\text{P}$ ). ЖХ/МС:  $M+1 = 870$ .

Брозилат (760 мг, 0,87 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (56 мл) и дегазируют с помощью  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляют G1 Грабба (180 мг, 0,22 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (1,35 г, 11 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (3,1 мл, 22 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение 4 ч и затем до КТ в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5N  $\text{HCl}$ , соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 487 мг циклизованного олефина с выходом 66%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82-7,68 (m, 4H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,32-6,96 (m, 3H), 6,60-6,54 (m, 1H), 5,66-4,98 (m, 6H), 4,46-3,97 (m, 8H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,44-3,13 (m, 3H), 2,53-2,32 (m, 4H), 2,09-1,07 (m, 18H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,34 (s,  $^{31}\text{P}$ ), 43,41 (s,  $^{31}\text{P}$ ). ЖХ/МС:  $M+1 = 842$ . Раствор олефина (798 мг, 0,95 ммоль) и 2-(2-изопропиламино-тиазол-4-ил)-7-метоксифинолин-4-ол (300 мг, 0,95 ммоль) в NMP (10 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (310 мг, 0,95 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $65^\circ\text{C}$  в течение ночи и затем охлаждают до КТ. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой подводят до pH 4 с помощью 1N  $\text{HCl}$  и экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (2 ×). Объединенные органические слои сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 625 мг требуемого продукта с выходом 72%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,02-7,98 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34-6,96 (m, 7H), 5,69-5,60 (m, 1H), 5,40-5,25 (m, 4H), 4,51-4,07 (m, 3H), 4,03-3,71 (m, 8H), 3,54-3,36 (m, 4H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,40-1,07 (m, 28H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,15 (s,  $^{31}\text{P}$ ), 44,29 (s,  $^{31}\text{P}$ ). ЖХ/МС:  $M+1 = 919$ .

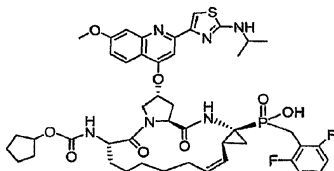
К раствору полученного выше продукта (625 мг, 0,68 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (0,5 мл, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 мин. Добавляют 2,6-лутидин (0,48 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют ТЕА (2 мл) и  $\text{MeOH}$  (3 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Смесь концентрируют, упаривают совместно с толуолом и  $\text{CH}_3\text{CN}$  и сушат в течение 20 мин с получением неочищенной кислоты. Неочищенную кислоту растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл). Добавляют насыщенный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор в ТГФ свежеприготовленного циклопентилхлорформиата. Реакцию завершают в течение 0,5 ч и концентрируют. Остаток растворяют в  $\text{EtOAc}$  и добавляют 1,0N  $\text{HCl}$ , чтобы подвести pH = 2. Разделяют два слоя и органический слой концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 327 мг продукта 145 с выходом 53%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,39-7,02 (m, 5H), 5,84 (brs, 1H), 5,77 (dt,  $J = 8,9$  Гц, 9,1 Гц, 1H), 5,29 (t,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,72 (t,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,22-4,03 (m, 6H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,58-1,33 (m, 24H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,98 (s,  $^{31}\text{P}$ ). ЖХ/МС:  $M+1 = 903$ .

Пример 146. Получение соединения 146.



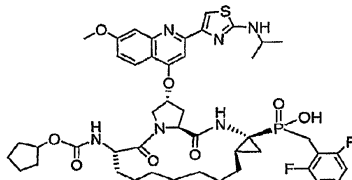
К раствору соединения 145 (30 мг, 0,033 ммоль) в DME (1 мл)/H<sub>2</sub>O (0,1 мл) добавляют п-тозилгидразид (31 мг, 0,17 ммоль) и NaOAc (19 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 2 ч и охлаждают до КТ. Добавляют несколько капель 3N HCl, чтобы довести pH до 2. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 4 мг кислоты 146. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,31 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,39-7,04 (m, 5H), 5,84 (br s, 1H), 4,81-4,68 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,25-4,04 (m, 7H), 3,47-3,23 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 1,95-1,33 (m, 30H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 43,74 s, <sup>31</sup>P). ЖХ/МС: M+1 = 905.

Пример 147. Получение соединения 147.



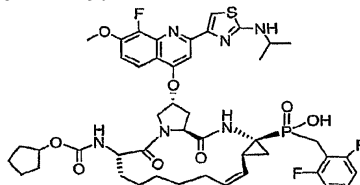
Соединение 147 получают, как описано для примера 145, с использованием фосфината из примера 58. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,32 (d, 1H, J = 10 Гц), 8,19 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 2H), 6,94 (t, 2H, J = 8 Гц), 5,85 (br s, 1H), 5,74 (app q, 1H, J = 8 Гц), 5,32 (t, 1H, J = 10 Гц), 4,74 (t, 1H, J = 8 Гц), 4,40 (br s, 1H), 4,23-4,05 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,58 (t, 1H, J = 14 Гц), 3,36-3,22 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,69-1,37 (m, 17H), 1,34 (d, 6H, J = 7 Гц); данные <sup>19</sup>F ЯМР-спектроскопии (282,6 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ -114,6; данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 40,7; EI MS (m/z) 920,6 [MH<sup>+</sup>].

Пример 148. Получение соединения 148.



Соединение получают, как описано для соединения 146. ЖХ/МС: 923 (M+1).

Пример 149. Получение соединения 149.



Брозилат, полученный в примере 147 (1,49 г, 1,73 ммоль), и фторхинолин (синтез описан ниже) (0,58 г, 1,73 ммоль) берут в NMP (18 мл) с карбонатом цезия (0,57 г, 1,73 ммоль). Реакцию перемешивают при 60°C в течение 15 ч, охлаждают и помещают в этилацетат. Смесь промывают раствором бикарбоната и водой, сушат, концентрируют и очищают экспресс-хроматографией с получением требуемого Вос-амина (0,942 г, 57%).

Данный Вос-амин (0,942 г, 0,098 ммоль) берут в DCM (10 мл) и добавляют 4N HCl в диоксане (2,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрируют. Остаток берут в ацетонитриле (10 мл) и воде (10 мл). Добавляют циклопентилхлорформиат (5 эквивалентов) и карбонат натрия (0,125 г, 1,17 ммоль) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь распределяют между H<sub>2</sub>O и этилацетатом, промывают соевым раствором, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Данный остаток берут в ацетонитриле (10 мл) и обрабатывают TMSI (0,70 мл, 4,93 ммоль) в течение 15 мин, во время чего добавляют 2,6-лутидин (10 экв.). Реакцию гасят метанолом, концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ с получением требуемого соединения фосфината 149 (533 мг, 58% в трех стадиях), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,62 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,79 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 22H), 1,37 (d, J = 6,4 Гц, 6H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (75 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 40,807. ЖХ/МС: 940 (M-1).

Хинолин получают следующим образом: 2-фтор-3-метоксибензойную кислоту (10 г, 58,8 ммоль) и основание Ханига (12,3 мл, 70,5 ммоль) берут в толуоле (50 мл) и трет-бутаноле (50 мл) и перемешивают над активированными молекулярными ситами 4 ангстрема в течение 1 ч. Добавляют дифенилфосфорилгидразид (15,2 мл, 70,5 ммоль) и реакцию нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждают, фильтруют и концентрируют. Затем остаток берут в этилацетате, промывают водой и соевым раствором, сушат и концентрируют до получения 15,6 г неочищенного материала. Данный Вос-анилин затем подвергают воздействию 4N HCl в диоксане (260 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре.

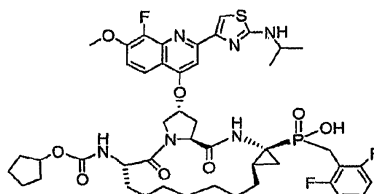
Реакцию концентрируют, затем берут в этилацетате, промывают раствором бикарбоната натрия, затем соевым раствором, сушат и концентрируют до получения (10 г). Данный неочищенный анилин (10 г, 71 ммоль) берут в метаноле (200 мл) и добавляют диметилацетилен дикарбоксилат (10,4 мл, 85 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, затем концентрируют и очищают колоночной хроматографией (этилацетат/гексаны) с получением требуемого продукта (11,64 г, 58%). Данный олефин (11,6 г) берут в дифениловом эфире (80 мл). Готовят песочную баню и нагревают до 350°C. Реакцию помещают в данную песочную баню и мониторируют внутреннюю температуру. Когда внутренняя температура достигает 240°C включают таймер на 5 мин. По истечении данного времени реакцию вынимают из песочной бани и дают охладиться. Осаждается твердое вещество коричневого цвета, и его фильтруют и интенсивно промывают диэтиловым эфиром, получая 8-фтор-4-гидрокси-7-метокси-хинолин-2-карбоновую кислоту (5,5 г).

Данный метиловый сложный эфир (3,95 г, 15,7 ммоль) берут в ТГФ (50 мл), воде (50 мл) и метаноле (50 мл) и добавляют LiOH (3,3 г, 79 ммоль).

Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем подкисляют с использованием HCl. Продукт осаждают из раствора и затем фильтруют и сушат лиофилизацией с получением кислоты (3,57 г, 96%).

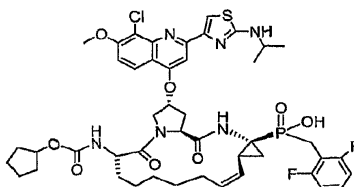
Данную кислоту (3,57 г, 15 ммоль) берут в ТГФ (150 мл) при 0°C. Добавляют триэтиламин (4,6 мл, 33,1 ммоль) и изобутилхлорформиат (4,3 мл, 33,1 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч. В это время в раствор эфира (полученного из MNNG) добавляют diazometan (2,2 эквивалента). Реакцию перемешивают при 0°C в течение 30 мин и нагревают до комнатной температуры в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют до получения diaзокетонхинолина с изобутилкарбонатом, защищающим гидроксил. Данный diaзокетон (15 ммоль) берут в ТГФ (100 мл) и добавляют конц. HBr (8,5 мл, 75,3 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивают в течение 1 ч, затем берут в этилацетате, промывают раствором бикарбоната, сушат и концентрируют. Остаток берут в изопропанол и добавляют изопропилтиомочевину (3,5 г, 30 ммоль). Реакцию нагревают до 75°C в течение 1 ч, затем охлаждают в течение ночи. Твердое вещество оранжевого цвета фильтруют и сушат с получением аминокетонхинолина (1,7 г, 33%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,62 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,79 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 2,81 (t 2H), 2,65 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 22H), 1,37 (d, J = 6,4 Гц, 6H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (75 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 40,807. ЖХ/МС: 940 (M-1).

Пример 150. Получение соединения 150.



Соединение 149 (528 мг, 0,56 ммоль) берут в DME (5 мл) и воде (0,5 мл). Добавляют ацетат натрия (0,69 г, 8,43 ммоль) и тозилгидразид (0,785 г, 4,21 ммоль) и реакцию нагревают при 95°C. Реакцию мониторируют ЖХ/МС и определяют ее завершение через 5 ч, когда ее охлаждают до 0°C и добавляют HCl (1,4 мл 6N раствора) и концентрируют реакцию. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ, получая требуемый насыщенный продукт, соединение 150 (390 мг, 74%), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,81 (brs, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,12 (s, m, 4H), 4,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,37 (m, 31H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 42,381. ЖХ/МС: 942 (M+1).

Пример 151. Получение соединения 151.



Стадия 1. К смеси промежуточного продукта VIII (22,03 г, 60,12 ммоль) и этилового эфира (1-амино-2-винилциклопропил)-(2,6-дифторбензил)фосфиновой кислоты (описанной в примере 58, 12,97 г, 40,48 ммоль) в толуоле (160 мл) добавляют 2-этилгексаноат натрия (10,01 г, 60,26 ммоль) и H<sub>2</sub>O (240 мл). Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разводят EtOAc (400 мл) и разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывают 1N HCl (400 мл), NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), соевым раствором (400 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Продукт связывания (23,25 г) получают в виде неочищенного продукта. ЖХ/МС (M+1): 667,97.

Стадия 2. Полученный ранее продукт (23,25 г, 34,82 ммоль) и DABCO (6,26 г, 55,79 ммоль) растворяют в толуоле (55 мл). Добавляют раствор в толуоле (15 мл) 4-бромбензолсульфонилхлорида (12,48 г, 48,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи, после чего добавляют дополнительный 4-бромбензолсульфонилхлорид (7,14 г, 39,12 ммоль) и DABCO (3,13 г, 27,9 ммоль). Реакцию перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь разводят EtOAc (350 мл) и добавляют 0,5N HCl (400 мл). Разделяют два слоя. Органические слои промывают солевым раствором (400 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны), получая 20,38 г брозилата. ЖХ/МС (M+1): 887,75.

Стадия 3. Брозилат (11,96 г, 13,49 ммоль) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,33 л) и раствор дегазируют в течение 30 мин. Раствор нагревают до 40°C и добавляют катализатор Грабба G1 (2,78 г, 3,38 ммоль). Реакцию нагревают до 45°C и перемешивают в течение ночи. Добавляют дополнительный катализатор Грабба G1 (567 мг) и перемешивают в течение 7 ч при 45°C. Добавляют трисгидроксиметилфосфин (25,24 г, 0,17 моль), TEA (57 мл, 0,34 моль) и H<sub>2</sub>O (200 мл) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи, после чего ее охлаждают до КТ и разделяют два слоя. Органический слой промывают H<sub>2</sub>O (2 × 200 мл) и солевым раствором (400 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны) с получением 5,79 г макроциклического олефина с выходом 50%. ЖХ/МС (M + 1): 857,88.

Стадия 4. Макроциклический олефин (5,78 г, 6,74 ммоль) и метиловый эфир 8-хлор-4-гидрокси-7-метокси-хинолин-2-карбоновой кислоты (2,17 г, 8,10 ммоль) растворяют в NMP (68 мл) и добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,21 г, 6,77 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 6 ч. Добавляют дополнительный Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (219 мг, 0,68 ммоль) и перемешивают при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и перемешивают в течение ночи. Смесь выливают в H<sub>2</sub>O/солевой раствор (900 мл/100 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 250 мл). Органический слой промывают 2% LiCl (300 мл), NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), солевым раствором (300 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны) с получением 4,11 г сложного эфира с выходом 69%. ЖХ/МС (M + 1): 889,14.

Стадия 5. К раствору полученного выше сложного эфира (4,11 г, 4,62 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23 мл) добавляют 4N HCl в 1,4-диоксане (23 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1,5 ч и концентрируют в вакууме. Неочищенную соль HCl растворяют в CH<sub>3</sub>CN (46 мл)/насыщенном Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46 мл) и добавляют раствор циклопентилхлорформиата в ТГФ (46 мл). Реакция завершается в течение 20 мин. Органический слой декантируют с твердого вещества, которое осаждают, и концентрируют в вакууме после промывания твердого вещества CH<sub>3</sub>CN и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Твердое вещество, которое осаждается, растворяют в H<sub>2</sub>O (250 мл) и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 125 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны) с получением 4,00 г циклопентилкарбамата. ЖХ/МС (M + 1): 901,13.

Стадия 6. Циклопентилкарбамат (4,39 г, 4,87 ммоль) растворяют в ТГФ (48 мл)/H<sub>2</sub>O (48 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют NaOH (200 мг, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 40 мин и добавляют дополнительный катализатор (200 мг, 5,0 ммоль). Реакцию перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь разводят H<sub>2</sub>O (200 мл), подкисляют до pH 2 с помощью 1N HCl и экстрагируют EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют, концентрируют и сушат под вакуумом, получая 4,26 г кислоты с выходом 98%.

Стадия 7. К раствору кислоты (2,20 г, 2,48 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°C добавляют TEA (0,38 мл, 2,73 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин. Изобутилхлорформиат (0,36 мл, 2,75 ммоль) добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают в течение 40 мин при 0°C. Добавляют раствор в эфире diazometана (5 мл, 5 ммоль) и реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Смесь концентрируют и остаток растворяют в EtOAc (400 мл). Слой EtOAc промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (150 мл), H<sub>2</sub>O (150 мл), солевым раствором (150 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют до получения 2,22 г неочищенного продукта diaзокетона. ЖХ/МС (M + 1): 911,33.

Стадия 8. Диазокетон (2,22 г, 2,44 ммоль) растворяют в ТГФ (25 мл) и охлаждают до 0°C, после чего водный NBr (1,38 мл, 48%, 12,2 ммоль) добавляют по каплям и реакцию перемешивают в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разводят EtOAc (400 мл) и промывают NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагируют EtOAc (150 мл). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют, концентрируют и сушат под вакуумом, получая 2,36 г α-бромкетона. ЖХ/МС (M + 1): 965,01.

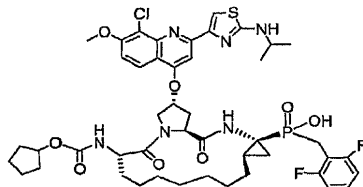
Стадия 9. Смесь α-бромкетона (2,36 г, 2,44 ммоль) и изопропил-тиомочевины (580 мг, 4,91 моль) в 2-пропанол (25 мл), нагревают до 75°C и перемешивают в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и концентрируют. Остаток растворяют в EtOAc (300 мл) и промывают NaHCO<sub>3</sub> (350 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (200 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют до получения 2,64 г продукта сложного эфира. ЖХ/МС (M + 1): 983,31.

Стадия 10. Сложный эфир (2,64 г, 2,68 ммоль) растворяют в CH<sub>3</sub>CN (18 мл) и охлаждают до 0°C.



Йодотриметилсилан (1,95 мл, 13,7 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 35 мин. Добавляют 2,6-лутидин (4 мл) и MeOH (4 мл) и концентрируют реакционную смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 1,78 г соединения 151. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,38 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 7,32-7,19 (m, 1H), 6,99-6,87 (m, 2H), 5,84 (bs, 1H), 5,73 (bq,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 5,32 (dd,  $J = 9,9, 9,9$  Гц, 1H), 4,96-4,82 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,27 (bs, 1H), 4,20-3,78 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,93-1,71 (m, 2H), 1,71-1,20 (m, 17H), 1,38 (d,  $J = 6,6$  Гц, 6H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,5; ЖХ/МС (M+1): 955,43.

Пример 152. Получение соединения 152.



Стадия 1. Промежуточный продукт XI (17,42 г, 28,30 ммоль) растворяют в ТГФ (136 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . К раствору добавляют N-метилморфолин (4,7 мл, 42,7 ммоль). Через 10 мин выдерживания при  $0^\circ\text{C}$  добавляют по каплям и-бутилхлорформат (4,05 мл, 30,96 ммоль). Через дополнительный 1 ч этиловый эфир (1-амино-2-винилциклопропил)-(2,6-дифторбензил)фосфиновой кислоты (описанный в Примере 58, 8,94 г, 29,70 ммоль) медленно добавляют в виде раствора в ТГФ (20 мл). Суспензию нагревают до КТ и через 2 ч ее распределяют между  $\text{H}_2\text{O}$  (400 мл) и этилацетатом (200 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (200 мл  $\times$  2) и объединенные органические слои промывают HCl (1N, 225 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл). Кислотный промывной раствор и водный промывной раствор объединяют и снова экстрагируют этилацетатом (175 мл  $\times$  2, 100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (400 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме, получая 25,06 г диенового продукта с выходом по неочищенному продукту 98,5%. ЖХ/МС (M + 1): 898,06.

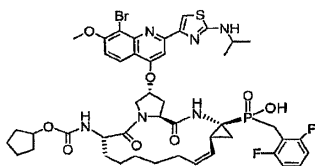
Стадия 2. Неочищенный диеновый продукт (12,91 г, 14,36 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1440 мл) и раствор дегазируют в течение 30 мин. Раствор нагревают до  $40^\circ\text{C}$  и добавляют катализатор Грабба G1 (2,95 г, 3,59 ммоль). Реакцию нагревают с обратным холодильником в течение 17 ч, после чего добавляют трис-гидроксиметилфосфин (22,3 г, 18,0 ммоль), ТЕА (50 мл, 35,9 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (400 мл) и реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и разделяют два слоя. Органический слой промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (400 мл) и солевой раствор (300 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле, получая 8,30 г продукта макроциклического олефина с выходом 66%. ЖХ/МС (M + 1): 870,09.

Стадия 3. Макроциклический олефин (7,34 г, 8,42 ммоль) растворяют в этилацетате (105 мл) и добавляют родий на оксиде алюминия (5 мас.%, 2,945 г, 0,40 мас.%). В системе откачивают воздух и пропускают через нее  $\text{H}_2$  (1 атм., 3 $\times$ ). К системе через 3 ч добавляют еще родий на оксиде алюминия (5 мас.%, 842 мг, 0,10 мас.%) и из нее откачивают воздух и пропускают  $\text{H}_2$  (1 атм., 3 $\times$ ). После дополнительного 1 ч суспензию фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 6,49 г восстановленного макроцикла с выходом по неочищенному продукту 88%. ЖХ/МС (M + 1): 872,04.

Стадия 4. Макроцикл брозилата (6,49 г, 7,67 ммоль) растворяют в N-метилпирролидиноне (25,0 мл) и добавляют 8-хлор-2-(2-изопропиламино-тиазол-4-ил)-7-метокси-хинолин-4-ол (2,564 г, 7,33 ммоль), а затем  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,40 г, 13,50 ммоль). Смесь нагревают до  $65^\circ\text{C}$  в течение 6 ч, затем разводят этилацетатом (200 мл) и промывают LiCl (5%, 250 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл  $\times$  2) и объединенные органические слои промывают солевым раствором (150 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$  и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-метанол) с получением 4,39 г продукта аминотиазола с выходом 58%. ЖХ/МС (M + 1): 985,28.

Стадия 5. Сложный эфир фосфината (23,7 г, 24,05 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (240 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Йодотриметилсилан (17,4 мл, 122,3 ммоль) быстро добавляют по каплям с последующим добавлением через 10 мин 2,6-лутидина (17,0 мл, 146,4 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч, затем снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют 2,6-лутидин (11,1 мл, 95,6 ммоль), а затем MeOH (24 мл). Раствор концентрируют в вакууме и неочищенный остаток очищают с помощью ВЭЖХ с получением 12,68 г соединения 152 с выходом 55%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,35 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 7,35-7,22 (m, 1H), 7,02-6,89 (m, 2H), 5,85 (bs, 1H), 4,82-4,71 (m, 2H), 4,33 (bs, 1H), 4,28-3,99 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,57-3,28 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,70-1,13 (m, 22H), 1,37 (d,  $J = 6,9$  Гц, 6H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,4; ЖХ/МС (M+1): 957,35.

Пример 153. Получение соединения 153.



Брозилат, полученный в примере 147 (603,2 мг, 0,70 ммоль), и метиловый эфир 8-бром-4-гидрокси-7-метокси-хинолин-2-карбоновой кислоты (263,4 мг, 0,84 ммоль) растворяют в NMP (7,0 мл) и добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (251,5 мг, 0,77 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ и выливают в H<sub>2</sub>O (175 мл)/солевой раствор (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Органический слой промывают 2% LiCl (125 мл), NaHCO<sub>3</sub> (150 мл), соевым раствором (100 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют до получения 655 мг неочищенного продукта. ЖХ/МС (M+1): 934,94.

К раствору полученного выше продукта (655 мг, 0,70 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,6 мл) добавляют 4Н HCl в 1,4-диоксане (3,4 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и концентрируют в вакууме. Неочищенную соль HCl продукта растворяют в CH<sub>3</sub>CN (7 мл)/насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 мл) и добавляют раствор циклопентилхлорформиата в ТГФ. Реакция завершается в течение 20 мин. Органический раствор декантируют с Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, который осажается, и концентрируют в вакууме после промывания твердого вещества CH<sub>3</sub>CN и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Твердый Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> растворяют в H<sub>2</sub>O (75 мл) и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 75 мл). Объединенные органические слои промывают соевым раствором (75 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 473 мг циклопентилкарбамата с выходом 71%. ЖХ/МС (M+1): 945,10.

Полученный ранее сложный метиловый эфир (473 мг, 0,5 ммоль) растворяют в ТГФ (1,6 мл)/H<sub>2</sub>O (1,7 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют LiOH (60,4 мг, 2,52 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1,7 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 40 мин и добавляют дополнительный NaOH (200 мг, 5,0 ммоль). Реакцию перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь разводят H<sub>2</sub>O (20 мл), подкисляют до pH 1 с помощью 1Н HCl и экстрагируют EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют, концентрируют и сушат под вакуумом с получением кислоты.

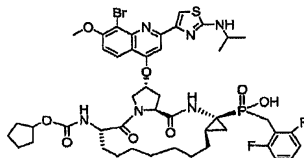
К раствору кислоты (466 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляют TEA (77 мкл, 0,55 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин. Изобутилхлорформиат (72 мкл, 0,55 ммоль) добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Добавляют раствор в эфире diazometана (2,70 мл, 1,08 ммоль) и реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Смесь концентрируют и остаток растворяют в EtOAc (75 мл). Слой EtOAc промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (60 мл), H<sub>2</sub>O (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют с получением неочищенного продукта.

Неочищенный диазокетон (478 мг, 0,5 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл) и охлаждают до 0°C, НВг (0,29 мл, 2,52 ммоль) добавляют по каплям и реакцию перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь разводят EtOAc (200 мл) и промывают NaHCO<sub>3</sub> (75 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют, концентрируют и сушат под вакуумом с получением 403,4 мг бромкетона. ЖХ/МС (M+1): 1008,91.

Смесь бромкетона (403,4 мг, 0,4 ммоль) и изопропил-тиомочевин (94,4 мг, 0,8 ммоль) в 2-пропанол (25 мл) нагревают до 75°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и концентрируют. Остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) и промывают NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Водный слой экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл). Объединенные органические слои промывают соевым раствором (50 мл), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют до получения 424,1 мг требуемого продукта. ЖХ/МС (M+1): 1029,17.

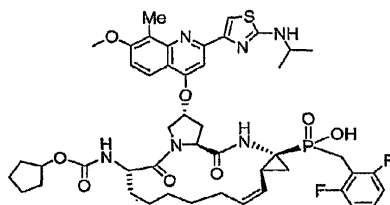
Полученный ранее сложный эфир (424,1 мг, 0,41 ммоль) растворяют в CH<sub>3</sub>CN (4,1 мл) и охлаждают до 0°C. Йодотриметилсилан (0,3 мл, 2,07 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 20 мин и охлаждают до 0°C. Добавляют 2,6-лутидин (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) и концентрируют реакционную смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ с получением 232,1 мг соединения 153 с выходом 46%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,43 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,35-7,21 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 7,8, 7,5 Гц, 2H) 5,88 (s, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 9,3, 9,0 Гц, 1H), 4,77 (dd, J = 8,4, 7,5 Гц, 1H), 4,24-4,01 (m, 7H), 3,60 (t, J = 15,3 Гц, 1H), 3,32 (t, J = 15,3 Гц, 1H), 2,95- 2,75 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,96-1,61 (m, 2H), 1,61-1,15 (m, 17H) 1,38 (d, J = 6,6 Гц, 6H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD: δ 40,9; ЖХ/МС (M+): 1001,20.

Пример 154. Получение соединения 154.



Смесь соединения 153 (221,3 мг, 0,22 ммоль), ацетата натрия (274,1 мг, 3,34 ммоль) и п-тозилгидразина (310,7 мг, 1,67 ммоль) в DME (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) нагревают до 95°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и обрабатывают 4Н НСl (0,8 мл). Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 101 мг соединения 154 с выходом 47%. Данные <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,40 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 6,96 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 5,86 (bs, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,31-4,00 (m, 5H), 4,17 (s, 3H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,47-3,33 m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,69-1,12 (m, 22H), 1,37 (d, J = 6,6 Гц, 6H); данные <sup>31</sup>Р ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 42,2.

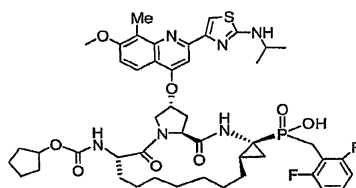
Пример 155. Получение соединения 155.



Раствор макроциклического фосфината (полученного в примере 147) (212,6 мг, 0,25 ммоль) и 2-(2-изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метокси-8-метил-хинолин-4-ола (82,0 мг, 0,25 ммоль) в NMP (3 мл) обрабатывают Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81,3 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение ночи и затем охлаждают до КТ. Реакцию разводят 5% LiCl (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией с получением 166,1 мг требуемого продукта с выходом 70%. К раствору полученного выше соединения (1,383 г, 1,45 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 мл) добавляют 4Н НСl в 1,4-диоксане (7,5 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч, концентрируют, сушат под вакуумом в течение 20 мин и затем растворяют в CH<sub>3</sub>CN (15 мл). Добавляют насыщенный NaHCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O (15 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют свежеприготовленный циклопентилхлорформат (7,7 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакция завершается в течение 1 ч. Растворитель удаляют на роторном испарителе и остаток разводят EtOAc. Смесь доводят до pH 2 с помощью 1Н НСl и разделяют два слоя. Органические слои промывают солевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Получают циклопентаноилкарбамат (1,21 г) в виде неочищенного продукта.

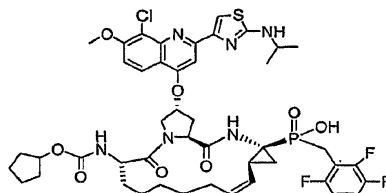
К раствору циклопентаноилкарбамата (194,9 мг, 0,20 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) при 0°C добавляют 5 эквивалентов йодотриметилсилана. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 35 мин. Добавляют 2,6-лутидин (0,4 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют MeOH (0,4 мл) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь концентрируют и неочищенную кислоту очищают с помощью ВЭЖХ, получая 97,4 мг кислоты 155 с выходом 51%. ЖХ/МС = 935,40 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 156. Получение соединения 156.



К раствору 155 (46,8 мг, 0,05 ммоль) в DME (0,5 мл)/H<sub>2</sub>O (0,05 мл) добавляют п-тозилгидразид (69,7 мг, 0,80 ммоль) и NaOAc (61,8 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 2,5 ч и охлаждают до КТ. Добавляют несколько капель 3Н НСl, чтобы подвести pH 2. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 20,6 мг кислоты 156 с выходом 44%. ЖХ/МС = 937,33 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 157. Получение соединения 157.



Кислоту XI (3,09 г, 5,03 ммоль) и NMM (0,78 мл, 7,06 ммоль) растворяют в ТГФ (40 мл) и охлаждают до 0°C. Изобутилхлорформат (0,69 мл, 5,3 ммоль) добавляют по каплям и перемешивают при 0°C в течение 1 ч.

Медленно добавляют этиловый эфир (1-амино-2-винилциклопропил)-(2,3,6-трифторбензил)фосфиновой кислоты (полученный, как описано в примере 68, с использованием DMS) (1,75 г, 5,48 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 1,5 ч. Реакцию разводят EtOAc и промывают 1Н НСl, насыщенным NaHCO<sub>3</sub>/солевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают ком-

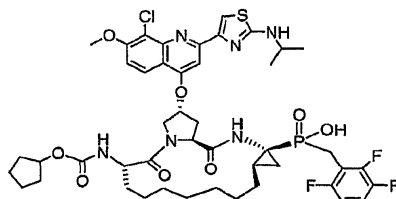
биэкспресс-хроматографией, получая 2,7 г диенового соединения с выходом 59%.

Диеновое соединение (2,7 г, 2,94 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) и дегазируют  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляют G1 Грабба (970 мг, 1,18 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь нагревают до  $45^\circ\text{C}$  в течение ночи и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (9 г) с последующим добавлением ТЕА (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл). Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5N HCl, солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 2,01 г макроциклического соединения с выходом 77%.

Раствор макроциклического соединения (2,0 г, 2,25 ммоль) и 8-хлор-2-(2-изопропиламино-тиазол-4-ил)-7-метоксифинолин-4-ола (786 мг, 2,25 ммоль) в NMP (11 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (880 мг, 2,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляют дополнительный  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,13 г, 3,47 ммоль) и перемешивают при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Температуру снижают до  $40^\circ\text{C}$  в течение ночи и затем охлаждают до КТ. Реакцию разводят EtOAc и промывают 5% LiCl (3 ×) и солевым раствором. Органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт непосредственно используют в реакции следующей стадии.

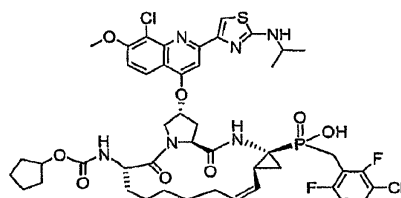
Остаток (2,07 г, 2,07 ммоль) десольватируют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . К данной смеси добавляют йодотриметилсилан (1,48 мл, 10,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 мин. Добавляют 2,6-лутидин (1,44 мл, 12,46 ммоль) и перемешивают в течение 1,5 ч. Добавляют MeOH и перемешивают в течение 30 мин. Смесь концентрируют и перерастворяют в минимальном объеме MeOH и делят на две порции. Одну порцию очищают с помощью ВЭЖХ, получая 404 мг соединения 157. ЖХ/МС = 973 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 157X. Получение соединения 157X.



Соединение 157 восстанавливают, получая соединение 157X, как описано для примера 156. ЖХ/МС = 975 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 158. Получение соединения 158.



К раствору сложного эфира (1-бензилоксикарбониламино-2-винил-циклопропил)-(3-хлор-2,6-дифторбензил)фосфиновой кислоты (полученной в примере 65) (8 г, 17,1 ммоль) в ТФА (46 мл, 614 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют DMS (12,1 мл, 164,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 4N HCl температуры льда (500 мл) и экстрагируют 1/1 iPrOH/гептаном (500 мл). Органические слои промывают 4N HCl (5 × 500 мл). Объединенные водные слои подводят до pH 10 в холодной бане. Водный слой экстрагируют EtOAc (5 × 500 мл). Органические слои промывают солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют до получения 4,1 г амина с выходом 66%.

Кислоту из промежуточного продукта (8,4 г, 13,86 ммоль) и полученный выше амин (3,9 г, 11,55 ммоль) растворяют в ДМФ (100 мл). Добавляют НАТУ (10,97 г, 28,88 ммоль) и NMM (5,9 г, 57,75 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Реакцию разводят EtOAc и промывают 20% LiCl (2 × 500 мл). Органический слой промывают водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл), сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 8,2 г трипептида. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,78 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 2,24 (m, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,42 (m, 9H), 1,25 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,110, 44,254, диастереомеры.

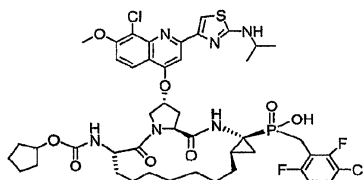
Трипептид (5,0 г, 5,43 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 мл) и дегазируют с помощью  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. Добавляют G1 Грабба (1,34 г, 1,63 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь нагревают до  $45^\circ\text{C}$  в течение ночи и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (9,9 г, 80,1 ммоль) и перемешивают в течение 20 мин. Добавляют ТЕА (16,5 г, 162,9 ммоль) и перемешивают в течение 20 мин с последующим добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл). Реакцион-

ную смесь нагревают до 50°C в течение 4 ч и затем до КТ в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5N HCl, соевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 2,1 г циклизированного соединения. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDOD<sub>3</sub>): δ 7,87 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,37 (m, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,42 (m, 9H), 1,25 (m, 3H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDOD<sub>3</sub>): δ 45,978, 45,613 диастереомеры.

Раствор циклического фосфината (2,1 г, 2,35 ммоль) и 8-хлор-2-(2-изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-ола (820 мг, 2,35 ммоль) в NMP (50 мл) обрабатывают Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,53 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 6 ч и затем охлаждают до КТ. Реакцию разводят EtOAc и промывают H<sub>2</sub>O. Водный слой подводят до pH 4 с помощью 1N HCl и экстрагируют 10% MeOH/EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические слои концентрируют. Неочищенный материал растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 л), сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт сушат в вакууме и переносят в реакцию следующей стадии.

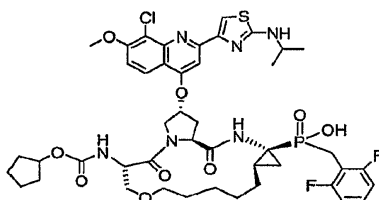
К раствору полученного выше неочищенного продукта (1,5 г, 1,5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляют 4N HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 0,5 ч, концентрируют, сушат под вакуумом в течение 20 мин и затем растворяют в CH<sub>3</sub>CN (20 мл). Добавляют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 г, 18 ммоль) в H<sub>2</sub>O (30 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор в ТГФ свежеприготовленного циклопентилхлорформиата (1,11 г, 7,5 ммоль). Реакция завершается в течение 1 ч. Растворитель удаляют на ротормном испарителе и остаток разводят EtOAc. Смесь подводят до pH 2 с помощью 1N HCl и разделяют два слоя. Органические слои промывают соевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт сушат под вакуумом в течение ночи и растворяют в CH<sub>3</sub>CN (3 мл)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют йодотриметилсилан (1,1 мл, 7,5 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин и охлаждают до 0°C. Добавляют 2,6-лутидин (1 мл) и MeOH (1 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 560 мг продукта 158. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,91 (s, 1H), 8,36 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, J=9,6 Гц, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,00 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,98-1,37 (m, 21H), 1,33 (m, 6H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 40,231; ЖХ/МС = 989 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 159. Получение соединения 159.



К раствору соединения 158 (771 мг, 0,79 ммоль) в DME (5 мл)/H<sub>2</sub>O (0,4 мл) добавляют п-тозилгидразид (737 мг, 3,96 ммоль) и NaOAc (650 мг, 7,93 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 1,5 ч и охлаждают до КТ. Добавляют несколько капель 3N HCl для подведения pH 2. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 587 мг кислоты 159 с выходом 76%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,89 (s, 1H), 8,39 (d, J=9,5 Гц, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J=9,5 Гц, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,58 (m, 23H), 1,35 (m, 6H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 41,136; ЖХ/МС = 991 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 160. Получение соединения 160.



Стадия 1. Раствор N-Вос-1-серина (10,26 г, 50 ммоль) в ДМСО (200 мл) обрабатывают NaN (4 г, 100 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и добавляют 5-бром 1-пентен (6 мл, 50 ммоль). Добавляют дополнительный NaN (4 г, 100 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакцию разводят EtOAc (200 мл) и медленно гасят H<sub>2</sub>O. Добавляют EtOAc (200 мл) и добавляют 1N HCl для подведения pH 2. Разделяют два слоя. Органический слой промывают H<sub>2</sub>O и соевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток обрабатывают 0,1N NaOH (200 мл) и экстрагируют гексаном (2 × 200 мл). Водный слой подводят до pH 2 с помощью 1N HCl и экстрагируют EtOAc (2 × 200

мл). Органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют до получения 8 г кислоты. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,7 (m, 1H), 5,36 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,41 (q,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 3,82 (dd,  $J = 9,9, 21,6$  Гц, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,52 (dt,  $J = 7,8, 14,4$  Гц, 2H), 1,34 (s, 9H), ЖХ/МС = 369,9 ( $M^+ + 1$ ), 392,0 ( $M^+ + \text{Na}$ ).

Стадия 2. Промежуточный продукт IX (6,0 г, 12,9 ммоль) обрабатывают 4Н НСl/1,4-диоксаном (32 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют и сушат под вакуумом в течение 20 мин. Добавляют неочищенный продукт соль НСl амина, растворяют в ДМФ (70 мл) и кислоту (7,1 г, 25,8 ммоль). Добавляют НАТУ (12 г, 32,25 ммоль) и NMM (6,6 г, 64,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакцию разводят EtOAc (300 мл), промывают 1Н НСl (200 мл), насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 7,5 г дипептида. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (m, 4H), 5,81 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,48 (m, 9H).

К раствору дипептида (7,1 г, 11,5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляют 4Н НСl в 1,4-диоксане (29 мл, 11,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и концентрируют в вакууме в течение 20 мин. Циклопентанол (4,9 г, 57,5 ммоль) растворяют в ТГФ (70 мл) и добавляют фосген (9,7 г, 97,8 ммоль) в толуоле. Реакцию перемешивают в течение 1,5 ч и концентрируют до получения половинного объема с целью удаления фосгена. Неочищенную соль НСl амина растворяют в EtOAc (200 мл). Добавляют  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (17,1 г, 138 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор в ТГФ свежеприготовленного циклопентилхлорформиата. Реакция завершается в течение 1,5 ч. Разделяют два слоя. Органические слои промывают соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 3,9 г продукта. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (m, 4H), 5,81 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,67-1,31 (m, 10H).

Полученный ранее сложный эфир (3,9 г, 6,2 ммоль) растворяют в ТГФ (30 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и MeOH (10 мл) и добавляют LiOH (1,3 г, 31 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и разводят EtOAc.

Реакционную смесь подкисляют до pH 2 с помощью 1Н НСl и разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрируют и сушат под вакуумом с получением кислоты. Неочищенную кислоту и амин (см. Пример 147, стадия 1) (2,1 г, 6,8 ммоль) растворяют в ДМФ (50 мл). Добавляют НАТУ (5,9 г, 15,5 ммоль) и NMM (3,1 г, 31 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Реакцию разводят EtOAc и промывают 1Н НСl, насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ /соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 3,7 г требуемого диенового соединения. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,95-5,62 (m, 3H), 5,49-5,20 (m, 3H), 5,19 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,19-3,82 (m, 3H), 3,79-3,21 (m, 7H), 2,41 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,83-1,31 (m, 12H), 1,09 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,168, 43,313 диастереомеры.

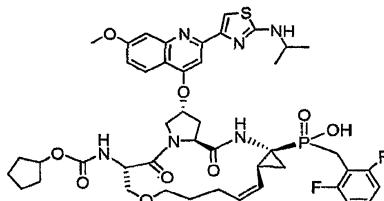
Диен (3,7 г, 4,3 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) и дегазируют с помощью  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. Добавляют G1 Грабба (1,1 г, 1,3 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь нагревают до  $45^\circ\text{C}$  в течение 3 ч и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (8,0 г, 64,5 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (13,1 г, 1,29 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5Н НСl, соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 1,7 г циклизованного соединения. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,19-3,82 (m, 3H), 3,79-3,21 (m, 7H), 2,41 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,83-1,31 (m, 12H), 1,09 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,768, 41,813 диастереомеры.

Раствор циклизованного соединения (1,7 г, 1,9 ммоль) и 8-хлор-2-(2-изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метокси-хинолин-4-ола (0,62 г, 1,8 ммоль) в NMP (40 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,3 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $80^\circ\text{C}$  в течение 6 ч и затем охлаждают до КТ. Реакцию разводят EtOAc и промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой подводят до pH 4 и экстрагируют 5% MeOH/EtOAc (2  $\times$  200 мл). Объединенные органические слои сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 1,6 г продукта.

Полученный ранее сложный эфир (1,6 г, 1,6 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Йодотриметилсилан (1,6 г, 8,1 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 0,5 ч. Реакцию охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют 2,6-лутидин (1 мл). Добавляют MeOH (1 мл) и концентрируют реакционную смесь. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ,

получая 600 мг кислоты, которую восстанавливают п-тозилгидразидом (758 мг, 4,1 ммоль) и NaOAc (672 мг, 8,2 ммоль), получая соединение 160 (390 мг), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,92 (t,  $J=6,9$  Гц, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,75 (m, 6H), 3,53 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 1,68-1,36 (m, 17H), 1,36 (m, 6H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,637. ЖХ/МС = 959 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 161. Получение соединения 161.



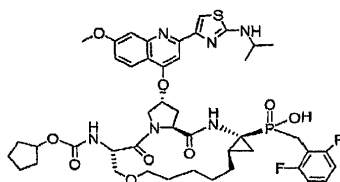
Стадия 1. Амин 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гептан-3-она, соль HCl (1,0 г, 6,7 ммоль) и кислоту (см. пример 160, стадия 1) (2,73 г, 10 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл)/ДМФ (7 мл). Добавляют HATU (7,64 г, 20,1 ммоль) и NMM (2,94 мл, 26,80 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакцию разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают 5% LiCl (2 ×). Органический слой промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, а затем ВЭЖХ, получая 725 мг соединения с выходом 29%.

Стадия 2. К раствору продукта желтого цвета, полученного на стадии 1 (725 мг, 1,97 ммоль), и амина, полученного в примере 58 (1,0 г, 3,30 ммоль), в толуоле (5 мл) добавляют раствор гексаноата натрия (327 мг, 1,97 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл). Реакционную смесь нагревают до  $70^\circ\text{C}$  в течение 60 ч. Реакционную смесь разводят EtOAc, промывают насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 ×), насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (2 ×) и соевым раствором. Органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрируют и сушат под вакуумом, получая 520 мг спирта с виде неочищенного продукта. Спирт (520 мг, 0,78 ммоль) и DABCO (279 мг, 2,48 ммоль) растворяют в толуоле (4 мл). Добавляют по каплям раствор в толуоле (4 мл) брозилхлорида (635 мг, 2,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакцию разводят EtOAc и гасят насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Разделяют два слоя и органический слой промывают 0,5N HCl, соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 621 мг брозилата с выходом 90%. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  47,0, 44,5, 42,8, 41,6. ЖХ/МС = 890,4 ( $\text{M}^++1$ ).

Стадия 3. Брозилат (620 мг, 0,70 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 мл) и дегазируют с помощью  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляют G1 Грабба (144 мг, 0,18 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение 5,5 ч и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (1,09 г) с последующим добавлением TEA (2,44 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение 6 ч и затем до КТ в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5N HCl и соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 504 мг олефина с выходом 84%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $^{31}\text{P}$  (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ .

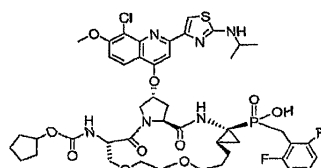
Стадия 4. Раствор олефинового соединения (504 мг, 0,59 ммоль) и 2-(2-изопропиламино-тиазол-4-ил)-7-метокси-хинолин-4-ола (185 мг, 0,59 ммоль) в NMP (5,9 мл) обрабатывают  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (191 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $63^\circ\text{C}$  в течение 7 ч и затем охлаждают до КТ в течение ночи. Реакцию разводят EtOAc и промывают  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывают 5% LiCl и соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт (551 мг) используют непосредственно для реакции следующей стадии. К раствору полученного ранее неочищенного продукта (551 мг, 0,59 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,9 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (0,42 мл, 2,94 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 30 мин и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,69 мл, 5,87 ммоль) с последующим добавлением MeOH (3 мл) и нагревают до КТ. Смесь концентрируют, сушат под вакуумом и затем растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл). Добавляют насыщенный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор в ТГФ свежеприготовленного циклопентилхлорформиата (4,11 ммоль). Реакция завершается в течение 1 ч. Растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток обрабатывают и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 180 мг соединения 161. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,32 (dd,  $J=2,4, 9,3$  Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,94 (t,  $J=7,5$  Гц, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,67 (dd,  $J=8,4, 9,9$  Гц, 1H), 5,45 (t,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,77 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,69 (d,  $J=12$  Гц, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,17 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,26-3,73 (brn, 7H), 2,81 (dd,  $J=7,8, 14,1$  Гц, 1H), 2,5-2,7 (brn, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,4-1,7 (brn, 10H), 1,36 (d,  $J=15,6$  Гц), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,9, ЖХ/МС = 925,5 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 162. Получение соединения 162.



К раствору соединения 161 (103 мг, 0,11 ммоль) в DME (18 мл)/H<sub>2</sub>O (1,8 мл) добавляют п-тозилгидразид (156 мг, 0,84 ммоль) и NaOAc (138 мг, 1,68 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 3 ч и охлаждают до КТ. Смесь концентрируют, растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и промывают H<sub>2</sub>O. Водный слой экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ×). Органический слой сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 74 мг кислоты 162 с выходом 71%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,25 (d, J = 9 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 2,1, 9,3 Гц, 1H), 7,26 (qd, J = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 6,95 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,7 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,61 (brs, 2H), 4,52 (dd, J = 3,0, 3,6 Гц, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 7,8, 14,4 Гц, 1H), 2,53 (ddd, J = 3,9, 8,7, 13,5 Гц, 1H), 1,4-2,0 (brm, 19H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 42,9 ЖХ/МС = 927,6 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 163. Получение соединения 163.



Раствор 2-аллилоксиэтанола (20 г, 196 ммоль) в пиридине (3,48 мл, 43 ммоль) добавляют к PBr<sub>3</sub> (7,45 мл, 78,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Осадок белого цвета фильтруют. Органический слой разводят эфиром, промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбипресс-хроматографией, получая 6,3 г 3-(2-бромэтокси)пропена с выходом 85%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,85 (m, 1H), 5,19-5,38 (m, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,48 (dd, 2H). ЖХ/МС = 165 (M<sup>+</sup>+1), 187 (M<sup>+</sup>+Na).

Раствор N-Вос-1-серина (7 г, 34 ммоль) в ДМСО (100 мл) обрабатывают 60% NaH (1,36 г, 34 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и добавляют соединение 3-(2-бромэтокси)пропен (5,6 г, 34 ммоль). Добавляют дополнительный NaH (1,36 г, 34 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакцию охлаждают до 0°C, разводят EtOAc и медленно гасят 1N HCl до pH 4. Разделяют два слоя. Органический слой промывают H<sub>2</sub>O и соевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток обрабатывают 0,3 N NaOH и дважды экстрагируют гексаном. Водный слой подводят до pH 4 с помощью 1N HCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют до получения 3,75 г кислоты. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,90 (m, 1H), 5,19-5,38 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,15 (dd, 2H), 3,98 (dd, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,70 (d, 2H). ЖХ/МС = 289,9 (M<sup>+</sup>+1).

К раствору промежуточного продукта XI (4 г, 5,45 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) добавляют 4N HCl в 1,4-диоксане (32 мл, 129 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 0,5 ч, концентрируют, сушат под вакуумом в течение 20 мин, получая соль HCl амина. Полученную в результате соль HCl амина, полученного ранее (2,4 г, 8,42 ммоль), растворяют в ДМФ (30 мл). Добавляют NATU (5 г, 13,1 ммоль) и NMM (2,8 мл, 26 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Неочищенный продукт очищают комбипресс-хроматографией с получением 3,65 г трипептида с выходом 75%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 5,98 (m, 2H), 5,42-5,02 (m, 5H), 4,78 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,20-3,31 (m, 12H), 2,82 (s, 2H), 2,58-2,21 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38-1,08 (m, 5H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 44,89, 44,82, ЖХ/МС = 905,80 (M<sup>+</sup>+1), 928,13 (M<sup>+</sup>+Na).

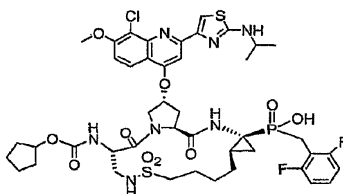
К раствору трипептида (3,65 г, 4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляют 4N HCl в 1,4-диоксане (20 мл, 80 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 0,5 ч, концентрируют, сушат под вакуумом в течение 20 мин и затем растворяют в EtOAc (50 мл). Добавляют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,9 г, 48 ммоль) в H<sub>2</sub>O (25 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор в ТГФ свежеприготовленного циклопентилхлорформиата (2,93 г, 19,73 ммоль). Реакция завершается в течение 1,5 ч. Растворитель удаляют на роторном испарителе и остаток разводят EtOAc. Смесь доводят до pH 2 с помощью 1N HCl и разделяют два слоя. Органические слои промывают соевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Получают циклопентилкарбамат (3,5 г), данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,18-5,85 (m, 2H), 5,58-4,90 (m, 5H), 4,78 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,20-3,25 (m, 13H), 2,81 (s, 2H), 2,60-2,20 (m, 2H), 1,9-1,3 (m, 9H), 1,30-1,05 (m, 5H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 44,70, 42,66, ЖХ/МС = 917,93 (M<sup>+</sup>+1), 940,98 (M<sup>+</sup>+Na).



Циклопентилкарбамат (3,26 г, 3,56 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (450 мл) и дегазируют с помощью  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. Добавляют G1 Грабба (880 мг, 1,07 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь нагревают до  $45^\circ\text{C}$  в течение ночи и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (6,7 г, 53,4 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (15 мл, 107 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5N HCl, солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 2,73 г циклического трипептида.

Раствор циклического трипептида (1,75 г, 1,97 ммоль) и промежуточный продукт X (622 мг, 1,78 ммоль) в NMP (35 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,24 г, 3,82 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $80^\circ\text{C}$  в течение 6 ч и затем выдерживают при КТ в течение ночи. Реакцию разводят EtOAc и промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой доводят до pH 4 с помощью 1N HCl и экстрагируют 5% MeOH/EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 2,0 г олефинового промежуточного продукта. К раствору олефинового промежуточного продукта (487 мг, 0,49 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (0,34 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,34 мл) и MeOH (2,5 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Растворитель концентрируют и неочищенный продукт очищают ВЭЖХ, получая 246 мг кислоты 163. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (d, J=11,4 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,96 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,47 (bs, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 3,99-3,46 (m, 10H), 3,32 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,04-1,25 (m, 18H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,463, ЖХ/МС = 975,30 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 164. Получение соединения 164.



Раствор 2,17 г (9,36 ммоль) метил 2-трет-бутоксикарбониламино-3-аминопропаноата и 1,56 мл (11,19 ммоль) триэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) перемешивают при  $0^\circ\text{C}$ , пока раствор 3-бутенсульфонилхлорида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавляют через канюлю. Через 30 мин смесь перемешивают при КТ в течение 14 ч и концентрируют. Вязкий остаток растворяют в этилацетате (50 мл) и промывают 0,3 M водн. HCl. Водную фракцию экстрагируют этилацетатом (30 мл). Органические фракции промывают водой (×1) и солевым раствором (×1), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают комбизэкспресс-хроматографией (колонка 120 г), используя гексаны и этилацетат, с получением 1,54 г (49%) сульфонида в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Метил 3-(3-бутенсульфонида)-2-трет-бутоксикарбониламинопропаноат (1,54 г, 4,58 ммоль) растворяют в 4N HCl в диоксане и раствор перемешивают при КТ в течение 1 ч и концентрируют. После сушки остатка в высоком вакууме в течение 20 мин остаток и триэтиламин (1,92 мл, 13,78 ммоль) растворяют в  $\text{H}_2\text{O}$  (23 мл) и ТГФ (23 мл) и добавляют циклопентилоксикарбонилсукцинамид (1,10 г, 4,83 ммоль) к раствору. Раствор перемешивают при КТ в течение 3,5 ч и концентрируют до получения половинного объема перед разбавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Продукт экстрагируют этилацетатом (50 мл × 2) и экстракты промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл × 1) и насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл × 1), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют до получения 1,52 г (95%). Сложный метиловый эфир (1,52 г, 4,36 ммоль) и LiOH (522,5 мг, 21,82 ммоль) растворяют в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), метаноле (20 мл) и ТГФ (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 9 ч. Раствор концентрируют для удаления ТГФ и метанола, полученный в результате концентрированный раствор разводят  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и промывают этилацетатом (30 мл × 1). После подкисления водной фракции 6N HCl (5 мл) продукт экстрагируют этилацетатом (40 мл × 3). Экстракты промывают солевым раствором (40 мл × 1), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют до получения 1,30 г (89%) кислоты.

Дипептид XII (3,20 г, 4,36 ммоль) растворяют в 16,5 мл 4N HCl в диоксане и перемешивают при КТ в течение 1 ч. Полученный в результате раствор концентрируют и сушат в вакууме. Раствор полученного в результате остатка в ДМФ (7 мл) добавляют к раствору кислоты (1,30 г, 3,89 ммоль), NATU (2,22 г, 5,83 ммоль) и N-метилморфолина (1,5 мл, 13,64 ммоль) в ДМФ (8 мл) при КТ. Через 2 ч раствор перемешивают с 5% водным раствором LiCl (60 мл) в течение 20 мин. и смесь далее разводят  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) перед экстракцией этилацетатом (100 мл × 2). Органические экстракты промывают 1N HCl (100 мл × 1), насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл × 1) и солевым раствором (100 мл × 1), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают комбизэкспресс-хроматографией (колонка 120 г) с получением 1,31 г (35,5%) трипептида.

Раствор трипептида (1,30 г, 1,37 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (260 мл) дегазируют в течение 30 мин и добавляют G1 Грабба (283 мг, 0,344 ммоль) к раствору. Раствор нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч на бане при  $45^\circ\text{C}$  и добавляют дополнительный катализатор (112 мг, 0,137 ммоль), добавляют перед нагреванием в течение дополнительных 4 ч. К раствору добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (2,98 г, 24 ммоль), триэтиламин (6,7 мл, 48,07 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (55 мл). Полученную в результате смесь перемешивают на бане при  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь разводят  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и разделяют два слоя. Водную фракцию далее экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл  $\times$  2). Органические фракции промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (250 мл  $\times$  1), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают комбизэкспресс-хроматографией с получением 456 мг (36%) основного продукта.

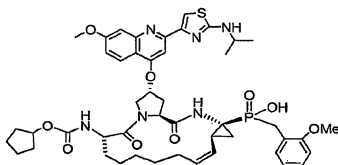
Полученный продукт (456 мг, 0,495 ммоль) растворяют в NMP (5 мл) и к раствору добавляют 8-хлор-2-(2-изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-ол (173 мг, 0,495 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (323 мг, 0,991 ммоль).

Полученную в результате смесь перемешивают на бане при  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 ч и разводят этилацетатом (25 мл) перед перемешиванием с 5% водным раствором LiCl (20 мл) в течение 30 мин. После разделения двух фаз водную фракцию экстрагируют этилацетатом (30 мл  $\times$  1). Органические фракции промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\times$  1), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают комбизэкспресс-хроматографией с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и метанола с получением 259 мг продукта с рядом примесей.

Смесь неочищенного продукта (286 мг, 250 ммоль), тозилгидразида (350 мг, 1,88 ммоль) и ацетата натрия (308 мг, 3,75 ммоль) в DME (2,5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,25 мл) нагревают с обратным холодильником на бане при  $95^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляют дополнительный тозилгидразид (350 мг, 1,88 ммоль) и к смеси добавляют ацетат натрия (308 мг, 3,75 ммоль) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смесь разводят  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (40 мл  $\times$  2). Экстракты промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\times$  1), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают обращенно-фазовой комбизэкспресс-хроматографией (колонка 43 г), используя  $\text{H}_2\text{O}$  и ацетонитрил с 0,05% ТФА. Объединенные фракции концентрируют для удаления ацетонитрила и продукт экстрагируют этилацетатом ( $\times$  2) и полученный в результате водный раствор разводят насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$ , получая 135 мг продукта с рядом примесей.

Раствор неочищенного продукта (135 мг, 0,130 ммоль) и 2,6-лутидин (0,19 мл, 1,63 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  по мере добавления (0,18 мл, 1,27 ммоль). После перемешивания смеси при КТ в течение 2 ч добавляют метанол (2 мл) и раствор перемешивают в течение 1 ч при КТ. Раствор концентрируют и остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяют, концентрируют и лиофилизируют, получая 74,6 мг (51 %) в виде соли ТФА. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (d, 1H,  $J = 9,3$  Гц), 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,24 (appt quint, 1H,  $J = 7,2$  Гц), 6,92 (t, 1H,  $J = 7,5$  Гц), 5,83 (br, 1H), 4,67-4,78 (m, 2H), 4,74 (dd, 1H), 4,40 (br, 1H), 4,21 (d, 1H,  $J = 12,0$  Гц), 4,15 (s, 3H), 3,99 (hept, 1H,  $J = 6,3$  Гц), 3,07-3,54 (m, 6H), 2,89 (dd, 1H,  $J = 12,9$  и 6,9 Гц), 2,44-2,59 (m, 1H), 1,92-2,26 (m, 3H), 1,15-1,81 (m, 16H), 1,38 (d, 6H,  $J = 6,3$  Гц), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  40,177, данные  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопии (282 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -77,311 (соль  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ), -114,754. ЖХ/МС = 1008 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 165. Получение соединения 165.



Стадия 1. К раствору соединения VIII желтого цвета (477 мг, 1,30 ммоль) и этилового эфира (1-амино-2-винилциклопропил)-(2-метоксибензил)фосфиновой кислоты (см. пример 42) (274 мг, 0,93 ммоль) в толуоле (4,5 мл) добавляют раствор 2-этилгексаноат натрия (77 мг, 0,46 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (4,5 мл). Реакционную смесь нагревают до  $70^\circ\text{C}$  в течение 22 ч. Добавляют дополнительный 2-этилгексаноат (100 мг), перемешивают в течение 22 ч при  $70^\circ\text{C}$  и охлаждают до КТ. Реакционную смесь разводят EtOAc, промывают насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2  $\times$ ), насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$ ) и соевым раствором. Органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией, получая 468 мг спирта. ЖХ/МС = 661,9 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 683,9 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Стадия 2. Спирт (468 мг, 0,71 ммоль) и DABCO (255 мг, 2,27 ммоль) растворяют в толуоле (3,5 мл). Добавляют по каплям раствор в толуоле (3,5 мл) брозилхлорида (580 мг, 2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакцию разводят EtOAc и гасят насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Разделяют два слоя и органический слой промывают 0,5N HCl, соевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 402 мг брозилата с выходом 49%. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46,5, 44,1. ЖХ/МС = 881,4 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 903,8 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

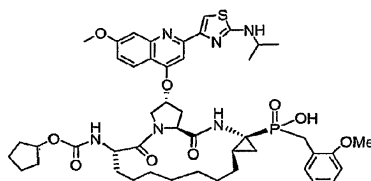
Стадия 3. К раствору брозилата (402 мг, 0,46 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,4 мл) добавляют 4N HCl в 1,4-

диоксане (3,4 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч, концентрируют, сушат под вакуумом в течение ночи и затем растворяют в ТГФ (3,4 мл). Добавляют свежеприготовленный циклопентилхлорформиат (2,33 ммоль) в ТГФ (4,6 мл). Добавляют ТЕА (0,32 мл, 2,28 ммоль) к реакционной смеси. Реакция завершается в течение 1 ч. Реакцию гасят добавлением насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и разводят  $\text{EtOAc}$ . Разделяют два слоя. Органические слои промывают насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с получением 349 мг циклопентилкарбамата с выходом 86%. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46,4, 44,1. ЖХ/МС = 893,8 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 915,6 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Стадия 4. Циклопентилкарбамат (349 мг, 0,39 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28 мл) и дегазируют  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляют G1 Грабба (80 мг, 0,10 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение 6,5 ч. Добавляют дополнительный G1 Грабба (40 мг) и нагревают до  $60^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. Добавляют еще G1 Грабба (40 мг), перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 5 ч и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиэтил)фосфин (1,21 г) с последующим добавлением ТЕА (2,7 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Реакционную смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в течение 6 ч и затем до КТ в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5N HCl и солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 210 мг олефинового соединения с выходом 62%. ЖХ/МС = 865,5 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 887,5 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

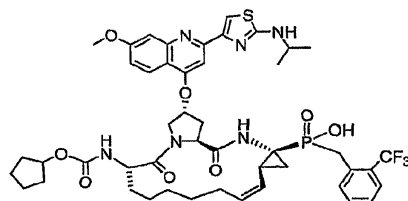
Стадия 5. Раствор олефинового соединения (210 мг, 0,24 ммоль) и 2-(2-изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метоксифинолин-4-ола (77 мг, 0,24 ммоль) в NMP (2,4 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (79 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $65^\circ\text{C}$  в течение 6 ч и затем охлаждают до КТ в течение ночи. Реакцию разводят  $\text{EtOAc}$  и промывают  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывают 5% LiCl и солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт (229 мг, 0,24 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл). Добавляют 2,6-лутидин при  $0^\circ\text{C}$ , а затем йодотриметилсилан (0,52 мл, 3,65 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 3 ч и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,2 мл) с последующим добавлением MeOH (2,5 мл) и нагревают до КТ. Смесь концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 98 мг продукта 165 с выходом 44%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,13 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,67 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,45 (q, J = 9 Гц, 1H), 5,08 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 4,7 (d, J = 12 Гц, 1H), 4,55 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 2,4, 11,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,29 (t, J = 15 Гц, 1H), 3,10 (t, J = 15 Гц, 1H), 2,6 (dd, J = 7,5, 14,1 Гц, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,42 (ddd, J = 3,6, 9,6, 13,5 Гц, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,22-1,46 (brn, 17H), 1,16 (d, J = 6,5 Гц, 6H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  43,4 ЖХ/МС = 914,6 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 166. Получение соединения 166.



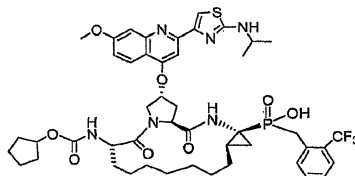
К раствору соединения 165 (887 мг, 0,97 ммоль) в DME (87 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (8,7 мл) добавляют п-тозилгидразид (1,45 г, 7,28 ммоль) и  $\text{NaOAc}$  (1,19 г, 14,57 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $95^\circ\text{C}$  в течение 4 ч и охлаждают до КТ. Смесь концентрируют, растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ×). Органический слой сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрируют и сушат под вакуумом в течение 30 мин. Остаток растворяют в DME (60 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (6 мл). Добавляют  $\text{NaOAc}$  (1,19 г, 14,57 ммоль) и п-тозилгидразид (1,45 г, 7,28 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $95^\circ\text{C}$  в течение 6 ч и охлаждают до КТ. Реакцию обрабатывают и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 318 мг кислоты 166 с выходом 36%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31 (dt, J = 1,8, 7,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 2,1, 9,3 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,8 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,69 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 2,7, 10,2 Гц, 1H), 4,15 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 4,1 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (t, J = 15 Гц, 1H), 3,32 (t, J = 15 Гц, 1H), 2,76 (dd, J = 8,1, 14,4 Гц, 1H), 2,49 (ddd, J = 3,6, 9, 13,2 Гц, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 1,2-1,7 (m, 22H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  45,5. ЖХ/МС = 915,3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 167. Получение соединения 167.



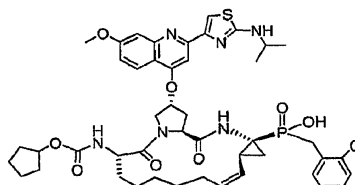
Продукт (пример 167) получают в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,65-1,2 (m, 24H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  39,599, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,67 мин). MS (954,6, M+1).

Пример 168. Получение соединения 168.



Продукт (см. пример 168) получают в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,56 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,30-3,62 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,65-1,2 (m, 26H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,418. ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 3,65 мин). MS (956,5, M+1).

Пример 169. Получение соединения 169.



К раствору фосфината (описанному в примере 51) (5,0 г, 11,55 ммоль) в ТФА (31 мл, 416 ммоль) при КТ добавляют DMS (8,2 мл, 111 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в ледяную 4N HCl (350 мл) и экстрагируют 1/1 iPrOH/гептаном (420 мл). Органические слои промывают 4N HCl (5 × 500 мл). Объединенные водные слои подводят до pH 10 в ледяной бане. Водный слой экстрагируют EtOAc (5 × 500 мл). Органические слои промывают солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют до получения 2,9 г амина с выходом 84%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,58 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 1,83, (m, 1H), 1,32 (m, 3H), 1,19 (m, 2H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  49,684, 47,512.

К раствору VIII желтого цвета (3,5 г, 9,56 ммоль) и амина (2,2 г, 7,36 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляют раствор гексаноата натрия (1,83 г, 11,04 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 40 ч. и охлаждают до КТ. Реакционную смесь разводят EtOAc, промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , 0,5N HCl, солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 4,4 г спирта с выходом 69%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,07 (m, 1H), 5,78 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 2,24 (m, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,42 (m, 9H), 1,25 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,191, 43,161, диастереомеры.

Спирт (1,4 г, 2,1 ммоль) и DABCO (750 мг, 6,7 ммоль) растворяют в толуоле (20 мл). Раствор бромилхлорида в толуоле (1,7 г, 6,7 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Реакцию разводят EtOAc и гасят насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Разделяют два слоя и органический слой промывают 0,5N HCl, солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 1,3 г брозилата с выходом 70%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,07 (m, 1H), 5,78 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 2,24 (m, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,42 (m, 9H), 1,25 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  46,216, 43,654, диастереомеры.

Брозилат (1,48 г, 1,61 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) и дегазируют с помощью  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляют G1 Грабба (413 мг, 0,5 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь нагревают до 45°C в течение ночи и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиэтил) фосфин (3,4 г, 27,4 ммоль) с последующим добавлением TEA (8 мл, 50 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 4 ч и затем при КТ в течение ночи. Разделяют два слоя. Органический слой промывают 0,5N HCl, солевым раствором, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 907 мг циклического фосфината. Данные  $^1\text{H}$

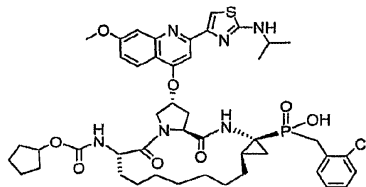
ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,37 (m, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,42 (m, 9H), 1,25 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,216, 44,153, диастереомеры.

Раствор циклического фосфината (857 мг, 1,0 ммоль) и фенола (316 мг, 1,0 ммоль) в NMP (10 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (651,6 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $65^\circ\text{C}$  в течение ночи и затем охлаждают до КТ. Реакцию разводят EtOAc и промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Водный слой подводят до pH 4 с помощью 1N HCl и экстрагируют 5% MeOH/EtOAc (2  $\times$  50 мл). Объединенные органические слои сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 670 мг требуемого продукта. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,36 (m, 9H), 1,30 (m, 6H), 1,15 (m, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45,152, 44,291, диастереомеры.

К раствору продукта, полученного ранее (670 мг, 0,72 ммоль), в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют йодотриметилсилан (717 мг, 3,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Добавляют 2,6-лутидин (1 мл) и MeOH (1 мл), перемешивают в течение 20 мин, концентрируют в вакууме и сушат в течение 20 мин с получением неочищенной кислоты. Циклопентанол (308 мг, 3,58 ммоль) растворяют в ТГФ (7,8 мл) и добавляют фосген (3,2 мл, 6,09 ммоль) в толуоле.

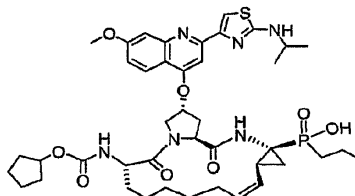
Реакцию перемешивают в течение 1 ч и концентрируют до получения половинного объема для удаления фосгена. Неочищенную кислоту растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл). Добавляют  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,1 г, 8,64 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор в ТГФ свежеприготовленного циклопентилхлорформиата. Реакцию завершают в течение 1 ч и концентрируют. Остаток растворяют в EtOAc и добавляют 1,0N HCl, чтобы подвести pH 2. Разделяют два слоя и органический слой концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая продукт 169. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,34 (d,  $J=9,5$  Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,95-1,37 (m, 21H), 1,34 (m, 6H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,998 ЖХ/МС = 919 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 170. Получение соединения 170.



К раствору соединения 169 (50 мг, 0,05 ммоль) в DME (1 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 мл) добавляют птозилгидразид (76 мг, 0,41 ммоль) и NaOAc (66 мг, 0,81 ммоль). Реакционную смесь нагревают до  $95^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч и охлаждают до КТ. Добавляют несколько капель 3N HCl, чтобы подвести pH 2. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 25 мг кислоты 170. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=9,4$  Гц, 2H), 8,16 (s, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,41 (m, 4H), 7,22 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m, 21 H), 1,35 (m, 6H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  44,041 ЖХ/МС = 921 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 171. Получение соединения 171.



Стадия 1. Раствор 1-трет-бутилового сложного эфира 4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты (460 мг, 1,99 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (417 мкл, 2,99 ммоль) в ТГФ (13 мл) перемешивают при  $-43^\circ\text{C}$  по мере добавления этилхлорформиата (209 мкл, 2,19 ммоль). Смесь перемешивают при температуре от  $-40^\circ\text{C}$  до  $-25^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. К данной смеси добавляют по каплям раствор диэтилового сложного эфира (1-амино-2-винил-циклопропил)-фосфоновой кислоты (480 мг, 2,19 ммоль) в ТГФ (13 мл) при поддержании внутренней температуры ниже  $-35^\circ\text{C}$ . Раствору позволяют нагреться до КТ и гасят  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакционную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические промывные растворы затем экстрагируют соевым раствором 1N HCl (2 $\times$ ) и затем соевым раствором. Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Неочищенный продукт (760 мг, 88%) используют без дальнейшей очистки. ЖХ/МС = 433 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 454,9

(M<sup>+</sup>+Na).

Стадия 2. К раствору сложного эфира (760 мг, 1,75 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,40 мл) добавляют 4Н HCl/диоксан (4,40 мл, 17,5 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 2 ч. Реакцию концентрируют и остаток сушат под вакуумом в течение 2 ч. Неочищенный амин используют без дальнейшей очистки. ЖХ/МС = 333,3 (M<sup>+</sup> свободное основание +1), 454,9 (M<sup>+</sup> свободное основание +Na).

Стадия 3. К раствору амина (644 мг, 1,75 ммоль), 2-трет-бутоксикарбониламино-нон-8-еновой кислоты и НАТУ (665 мг, 1,75 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,125 мл) и ДМФ (4,375 мл) добавляют N-метилморфолин (524 мкл, 4,77 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасят 5% LiCl (20 мл) и смесь перемешивают до разделения на два слоя. После экстракции смеси EtOAc (75 мл) водный слой далее экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором и затем сушат над MgSO<sub>4</sub>. Фильтрат концентрируют и остаток очищают, используя колоночную хроматографию, с получением трипептида (440 мг, 43%), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 22,3. ЖХ/МС = 586,0 (M<sup>+</sup>+1), 607,9 (M<sup>+</sup>+Na).

Стадия 4. Раствор трипептида (2,4 г, 4,10 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, который дегазируют пропусканием через него N<sub>2</sub> в течение 20 мин и с помощью катализатора Грабба G1 (844 мг, 1,025 ммоль), нагревают до 40°C. После перемешивания реакция при 40°C в течение 4 ч добавляют дополнительный катализатор Грабба G1 (150 мг, 0,18 ммоль) и продолжают перемешивать раствор при 40°C в течение ночи. Добавляют дополнительный катализатор Грабба G1 (132 мг, 0,16 ммоль) и раствор нагревают с обратным холодильником на масляной бане при 50°C. Через 4 ч добавляют трис-(гидроксиметил)фосфин (8,48 г, 68,34 ммоль) и раствор перемешивают в течение 10 мин перед добавлением Et<sub>3</sub>N (19 мл, 136 ммоль) с последующим добавлением H<sub>2</sub>O (20 мл). После перемешивания смеси под N<sub>2</sub> при 50°C в течение 2 ч добавляют другую порцию H<sub>2</sub>O (10 мл) и смесь нагревают в течение дополнительных 4 ч при 50°C и затем перемешивают в течение ночи при КТ. Водную фазу удаляют и органическую фазу промывают H<sub>2</sub>O, 0,5Н HCl и насыщенным NaHCO<sub>3</sub>. Затем органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Остаток очищают с использованием колоночной хроматографии с получением олефина (1,85 г, 81%), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 22,160. ЖХ/МС = 558,0 (M<sup>+</sup>+1), 579,8 (M<sup>+</sup>+Na).

Стадия 5. Раствор олефина (1,85 г, 3,32 ммоль) и йодида натрия (4,98 г, 33,2 ммоль) в пиридине (33,2 мл) нагревают при 105°C в течение 10 ч. Затем реакцию выдерживают при КТ в течение 2 дней. Добавляют дополнительный йодид натрия (1,50 г, 10,0 ммоль) и раствор нагревают при 105°C в течение 2 ч. Затем реакцию охлаждают до КТ. К данному раствору добавляют 4-ди(метиламино)пиридин (41 мг, 0,33 ммоль) и уксусный ангидрид (4,10 мл, 43,16 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 2 ч и затем замораживают в течение ночи. Раствор размораживают и добавляют EtOAc. Насыщенный NaHCO<sub>3</sub> добавляют, чтобы подвести pH до 7-8, и затем разделяют слои. Органический слой экстрагируют H<sub>2</sub>O и объединенные водные слои подкисляют до pH 1-2 с помощью 1Н HCl. Водные слои экстрагируют 200 мл этилацетата (4×) и объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Остаток очищают с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением моноислоты (1,15 г, 61%) в виде твердого вещества белого цвета. Данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 21,3, 20,9. ЖХ/МС = 571,8 (M<sup>+</sup>+1).

Стадия 6. К раствору оксалилхлорида (589 мкл, 6,75 ммоль) в толуоле (16,9 мл) добавляют по каплям диметилформамид (26 мкл, 0,34 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивают при КТ в течение 10 мин. Моноислоту (965 мг, 1,69 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляют по каплям к предшествующему раствору и полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ. Смесь концентрируют и помещают под высокий вакуум в течение 20 мин. Остаток растворяют в ТГФ (16,9 мл) и охлаждают до -35°C. Добавляют по каплям n-пропилмагнийхлорид (845 мкл, 1,69 ммоль) и реакцию перемешивают при -30°C в течение 30 мин. Добавляют дополнительный n-пропилмагнийхлорид (845 мкл, 1,69 ммоль) и реакцию нагревают до -25°C и перемешивают в течение 20 мин. Добавляют дополнительный n-пропилмагнийхлорид (845 мкл, 1,69 ммоль) и реакцию перемешивают при -25°C в течение 20 мин. Добавляют еще n-пропилмагнийхлорид (845 мкл, 1,69 ммоль) и перемешивают в течение дополнительных 15 мин при -25°C. Проводят последнее добавление n-пропилмагнийхлорида (845 мкл, 1,69 ммоль) и раствор перемешивают при -30°C. Насыщенный NH<sub>4</sub>Cl используют для гашения реакции при -30°C. Реакцию нагревают до КТ и разводят EtOAc. Органический слой промывают насыщенным NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Требуемый продукт (468 мг, 46%) выделяют из остатка колоночной хроматографией в виде пены белого цвета. ЖХ/МС = 598,0 (M<sup>+</sup>+1), 619,9 (M<sup>+</sup>+Na).

Стадия 7. К раствору полученного ранее продукта в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,8 мл) добавляют 4Н HCl/диоксан (4,90 мл, 19,58 ммоль) и перемешивают в течение 1,5 ч при КТ. Раствор концентрируют и сушат под высоким вакуумом. Твердое вещество белого цвета используют без дальнейшей очистки. ЖХ/МС = 497,8 (M<sup>+</sup> свободное основание +1), 519,9 (M<sup>+</sup> свободное основание +Na).

Стадия 8. Раствор амина в CH<sub>3</sub>CN (7,83 мл), H<sub>2</sub>O (783 мкл) и Et<sub>3</sub>N (273 мл, 1,96 ммоль) перемешивают в течение 5 мин перед тем, как добавить по каплям циклопентилхлорформиат (173 мкл, 1,17 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 35 мин и концентрируют и проводят в этилацетате.

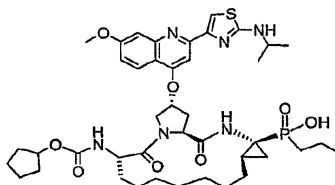
Органическую фазу промывают насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и соевым раствором. Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Циклопентилкарбамат очищают из остатка колоночной хроматографией (388 мг, 86% в двух стадиях), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  50,2, 49,6, 48,8, 47,9. ЖХ/МС = 609,8 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 631,0 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Стадия 9. Раствор циклопентилкарбамата (388 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (9,54 мл) и MeOH (6,36 мл) перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  по мере добавления раствора LiOH (27 мг, 0,64 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (3,16 мл) по каплям. Затем реакцию перемешивают в течение 45 мин. Реакцию гасят насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Полученный в результате спирт помещают в высокий вакуум и используют без дальнейшей очистки.

Стадия 10. К раствору спирта (361 мг, 0,64 ммоль) и DABCO (200 мг, 1,78 ммоль) в толуоле (1,27 мл) добавляют 4-бромбензолсульфонилхлорид (455 мг, 1,78 ммоль) в толуоле (1,27 мл). Реакцию перемешивают при КТ в течение 2 ч. Реакцию разводят толуолом и гасят 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Затем органический слой экстрагируют 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , разводят маленьким объемом ТГФ и промывают 0,5 М HCl. Затем органический слой промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Брозилат очищают из остатка колоночной хроматографией (323 мг, 65%) в виде пены белого цвета/полукристаллического твердого вещества. ЖХ/МС = 685,5 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Стадия 11. Раствор брозилата (100 мг, 0,13 ммоль), 2-(2-изопропиламино-тиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-ола (40 мг, 0,13 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (42 мг, 0,13 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (2 мл) перемешивают при  $60^\circ\text{C}$  в течение 10 ч и затем в течение ночи при КТ. Реакцию затем снова нагревают до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивают в течение следующих 5 ч. Реакцию разводят EtOAc и промывают раствором 1:1  $\text{H}_2\text{O}$  и насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  и потом соевым раствором. Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток помещают в высокий вакуум в течение ночи. Неочищенный продукт (110 мг, 0,03 ммоль) и 2,6-лутидин (148 мкл, 1,27 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  по мере добавления по каплям йодотриметилсилана (181 мкл, 1,27 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 3,5 ч. Затем реакцию охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют дополнительный 2,6-лутидин (74 мкл, 0,64 ммоль) и йодотриметилсилан (91 мкл, 0,64 ммоль). Реакцию нагревают до КТ в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и затем добавляют  $\text{Et}_3\text{N}$  (200 мкл) и MeOH (2,5 мл). Реакцию концентрируют и выделяют соединение 171 (47,6 мг, 45%) из остатка с помощью ВЭЖХ в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d, J = 9 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 2,4, 9,3 Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 8,1, 17,7 Гц, 1H), 5,21 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,69 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,04-4,22 (brn, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 7,2, 14,4 Гц, 1H), 2,56 (ddd, J = 4,2, 9,9, 14,1 Гц, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,2-1,9 (brn, 23H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,01 (t, J = 7,5 Гц, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  48,2, ЖХ/МС = 836,8 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

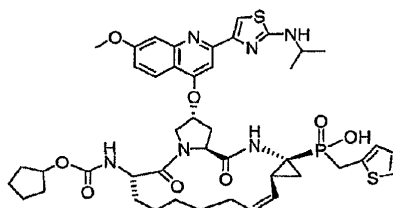
Пример 172. Получение соединения 172.



Из реакционной емкости, содержащей раствор брозилата (40 мг, 0,05 ммоль) и 5%  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (12 мг) в EtOAc (2 мл) откачивают воздух под вакуумом и атмосферу замещают  $\text{H}_2$ . Данный цикл откачивания/повторного создания давления повторяют еще 2 раза. Затем реакцию перемешивают под  $\text{H}_2$  при КТ в течение 16 ч. Реакцию фильтруют через слой целита 541 и фильтрат концентрируют. Насыщенное соединение (22 мг, 55%) выделяют из остатка колоночной хроматографией в виде твердого вещества белого цвета. Данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  54,2, 50,8, ЖХ/МС = 787,5 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Замещение и снятие защиты, как описано в примере 171, дает соединение 172. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 2,1, 9 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,81 (d, J = 12 Гц, 1H), 4,67 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 2,7, 12,3 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 7,8, 15 Гц, 1H), 2,49 (ddd, J = 3,9, 9,3, 13,8 Гц, 1H), 1,25-1,9 (brn, 29H), 1,34 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,06 (t, J = 7,5 Гц, 3H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  50,3, ЖХ/МС = 839,3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 173. Получение соединения 173.



Раствор тиофен-2-ил-метанола (3,0 мл, 31,7 ммоль) в 15 мл эфира перемешивают при 0°C по мере добавления  $\text{PBr}_3$  в течение 5 мин. Через 1,5 ч при 0°C добавляют 50% водн. KOH (15 мл) и отделяют органический слой, который сушат над гранулами KOH в течение 1 ч в морозильной камере. Неочищенный раствор 2-бромметилтиофена используют для следующей реакции.

Раствор IV (2,78 г, 8,98 ммоль) и DIEA (3,75 мл, 21,53 ммоль) в 30 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемешивают при КТ по мере добавления TMSCl (2,55 мл, 20,09 ммоль). Через 30 мин добавляют неочищенный бромид (16 мл) и раствор перемешивают при 40°C в течение 16 ч. Раствор концентрируют и остаток в воде (50 мл) экстрагируют этилацетатом (50 мл  $\times$  2). После промывания органической фракции водой (50 мл) ее сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают комбизэкспресс-колоночной хроматографией с использованием гексан:этилацетата в качестве элюента с получением фосфината (2,191 г, 60%) в виде смеси двух диастереомеров.

Раствор фосфината, полученного ранее (2,032 г, 5,01 ммоль), в 16 мл ТФА и 4 мл  $\text{Me}_2\text{S}$  перемешивают при КТ в течение 6 ч. Раствор концентрируют при 25°C и остаток в этилацетате (60 мл) промывают ледяным 1N NaOH (60 мл  $\times$  2) и соевым раствором (60 мл). Водные фракции экстрагируют этилацетатом (60 мл). Объединенные органические фракции сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют до получения 1,22 г (90%) амина.

К смеси VIII (845 мг, 2,31 ммоль) и амина (404,8 мг, 1,49 ммоль) в толуоле (2,7 мл) добавляют 2-этилгексаноат натрия (164 мг, 0,99 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5,5 мл). Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 19 ч. Добавляют дополнительное количество VIII (150 мг) в толуоле (1 мл) и перемешивают при 80°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ, гасят 1N HCl (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2  $\times$  40 мл). Объединенные органические слои промывают 1N HCl (40 мл). Водный слой нейтрализуют 2N NaOH (60 мл) перед экстракцией EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$  50 мл) и соевым раствором (20 мл), сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 740,5 мг трипептид-спирта с выходом 78%.

Спирт (740,8 мг, 1,16 ммоль) и DABCO (209,2 мг, 1,87 ммоль) растворяют в толуоле (1,1 мл). Раствор брозилхлорида (476,8 мг, 1,87 ммоль) в толуоле (0,8 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Реакцию разводят EtOAc (35 мл) и промывают 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органические слои промывают 1N HCl (30 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$  30 мл), сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 915,9 мг брозилата с выходом 92%.

Брозилат (915,9 мг, 1,07 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) и дегазируют с помощью  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляют G1 Грабба (221,2 мг, 0,27 ммоль) и дегазируют в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь нагревают до 50°C в течение ночи и охлаждают до КТ. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (1,67 г, 3,45 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (3,75 мл, 26,9 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 5 ч. Разделяют два слоя. Органический слой промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,5 N HCl и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 753,4 мг циклического фосфината с выходом 85%.

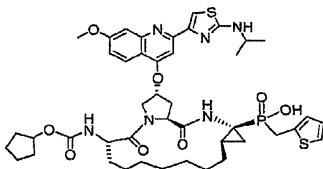
Раствор циклического фосфината (753,4 мг, 0,91 ммоль) и 2-(2-изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метокси-хинолин-4-ола (301,3 мг, 0,96 ммоль) в NMP (10 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (364,1 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 12 ч и затем охлаждают до КТ. Реакционную смесь разводят EtOAc (50 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл) и фильтруют через целит. Разделяют два слоя. Органический слой промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$  70 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией на колонке С 18 с получением 470,3 мг соединения. К раствору полученного ранее продукта (470,3 мг, 0,52 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,25 мл) добавляют 4N HCl в 1,4-диоксане (3,25 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2,5 ч и концентрируют. Остаток тритируют  $\text{CH}_3\text{CN}$  и концентрируют. Остаток сушат под вакуумом в течение 20 мин, получая неочищенный амин соль HCl. Полученный в результате неочищенный амин соль HCl растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (360 мг, 3,4 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор свежеприготовленного циклопентилхлорформиата в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл, 2,64 ммоль). Реакцию завершают в течение 1 ч и концентрируют. Остаток растворяют в EtOAc (40 мл) и промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) и соевым раствором (20 мл). Водные слои экстрагируют EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 286,9 мг продукта циклопентанилкарбамата с выходом 60%.

Раствор циклопентанилкарбамата (87,9 мг, 0,096 ммоль) и 2,6-лутидина (0,07 мл, 0,6 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл) перемешивают при 0°C по мере добавления йодотриметилсилана (0,07 мл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют дополнительный йодотриметилсилан (0,01 мл) и 2,6-лутидин (0,01 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч.



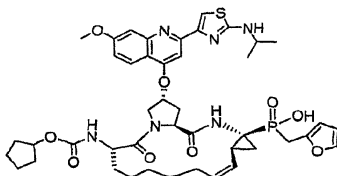
Добавляют MeOH (1 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 71,2 мг соединения 173 с выходом 74%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d, 1H,  $J = 9,3$  Гц), 8,19 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 2H), 5,79 (br, 1H), 5,65 (appt q, 1H,  $J = 9$  Гц), 5,23 (t, 1H,  $J = \sim 9$  Гц), 4,88 (d, 1H,  $J = 12$  Гц), 4,71 (t, 1H,  $J = 8,4$  Гц), 4,42 (br, 1H), 4,11-4,24 (m, 2H), 4,06 (d, 1H,  $J = 9,9$  Гц), 3,99 (s, 3H), 3,64 (t, 1H,  $J = 15,6$  Гц), 3,38 (t, 1H,  $J = 15,6$  Гц), 2,72-2,90 (m, 2H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 1,81 (br m, 2H), 1,17-1,70 (m, 17H), 1,34 (d, 6H,  $J = 6,3$  Гц), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 638,644, ЖХ/МС = 891 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 174. Получение соединения 174.



Раствор олефина, полученного в примере 173 (193,6 мг, 0,21 ммоль), и *p*-тозилгидразида (1,26 г, 4,22 ммоль) в ТГФ (8 мл) нагревают до 60°C по мере добавления TEA (0,59 мл, 4,23 ммоль) в ТГФ (1 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 27 ч. Добавляют дополнительный гидразид (1,26 г, 4,22 ммоль) и TEA (0,59 мл, 4,23 ммоль) и перемешивают в течение 24 ч при 60°C. Реакцию охлаждают до КТ и отфильтровывают некоторое количество твердого вещества. Фильтрат концентрируют и остаток очищают комбизэкспресс-хроматографией с получением 100,5 мг смеси, содержащей исходный материал с требуемым продуктом. Полученную в результате смесь растворяют в ТГФ (5 мл). Добавляют гидразид (655,2 мг, 2,20 ммоль) и TEA (0,31 мл, 2,22 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Твердое вещество отфильтровывают и концентрируют фильтрат. Остаток очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 68,1 мг насыщенного соединения, которое гидролизуют 2,6-лутидином (0,1 мл, 0,86 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 мл), перемешивают при 0°C по мере добавления йодотриметилсилана (0,1 мл, 0,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1,5 ч. Добавляют MeOH (1 мл) и перемешивают при КТ в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 51,3 мг кислоты 174. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,22 (d, 1H,  $J = 9,3$  Гц), 8,19 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,25 (appt d, 2H,  $J = 3,8$  Гц), 7,01 (br, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 5,78 (br, 1H), 4,80 (d, 1H,  $J = 11,7$  Гц), 4,67 (t, 1H,  $J = 8,4$  Гц), 4,45 (br, 1H), 4,03-4,27 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,57 (t, 1H,  $J = 15,6$  Гц), 3,44 (t, 1H,  $J = 15,6$  Гц), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 1H), 1,08-1,96 (m, 25H), 1,34 (d, 6H,  $J = 6,3$  Гц), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,072. ЖХ/МС = 893 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 175. Получение соединения 175.



Раствор лактона (VIII) (860 мг, 2,35 ммоль), амин (полученный в примере 83) (300 мг, 1,18 ммоль) и 2-этилгексаноат натрия (60 мг, 0,35 ммоль) перемешивают в толуоле (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) при 80°C в течение 12 ч и затем при КТ в течение 72 ч. К раствору добавляют этилацетат (50 мл) и его промывают насыщенным карбонатом натрия (20 мл), 1M HCl (20 мл) и затем соевым раствором (15 мл). Органический слой сушат и концентрируют.

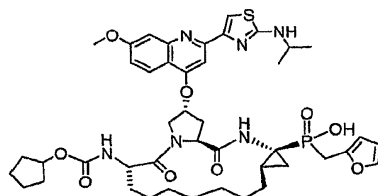
К раствору полученного в результате диенового спирта (700 мг, 1,13 ммоль) и DABCO (200 мг, 1,58 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляют 4-бромтолуолсульфонилхлорид (400 мг, 1,81 ммоль) в толуоле (5 мл). Раствор перемешивают при КТ в течение 1,5 ч, после чего реакцию разводят толуолом и гасят 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органический слой промывают 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , разводят этилацетатом, снова промывают 0,5M HCl и затем  $\text{H}_2\text{O}$ , сушат и концентрируют. Неочищенный материал очищают экспресс-хроматографией с получением требуемого брозилата. Данный диен (290 мг, 0,35 ммоль) помещают в дегазированный  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) и добавляют катализатор Грабба G1 (7,1 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 15 ч. Добавляют дополнительные 5 мол.% катализатора и продолжают перемешивать раствор при 40°C в течение 1,5 ч. Добавляют дополнительный G1 Грабба (5 мол.%) и продолжают перемешивать раствор при 40°C в течение 1,5 ч. Добавляют трис(гидроксиметил)фосфин (750 г, 1,12 ммоль), триэтиламин (1,7 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл). Раствор перемешивают в течение 3 ч при 40°C и затем при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , органический слой сушат и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью ВЭЖХ с получением требуемого продукта реакции обмена (264 мг). Раствор данного макроциклического брозилата (260 мг, 0,32 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (104 мг,

0,32 ммоль) и аминотиазолхинолина (101 мг, 0,32 ммоль) в N-метилпирролидоне (3 мл) нагревают при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разводят этилацетатом и гасят насыщенным бикарбонатом натрия. Органическую фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната и соевым раствором, затем сушат и концентрируют. Материал очищают колоночной хроматографией с получением продукта (128 мг, 42% в двух стадиях).

Раствор Вос-амина (128 мг, 0,14 ммоль) перемешивают в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) по мере добавления трифторуксусной кислоты (500 мкл). Раствор перемешивают при КТ в течение 1 ч. Раствор концентрируют и подвергают азеотропному перемешиванию с толуолом (2 ×). Остаток перемешивают в ТГФ (1 мл) и добавляют циклопентилхлорформат (0,72 ммоль), триэтиламин (240 мкл, 1,73 ммоль) в ТГФ (500 мкл) и оставляют при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяют между  $\text{H}_2\text{O}$  и этилацетатом, промывают соевым раствором, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией, получая циклопентилкарбамат (68 мг, 66%).

К раствору данного этилфосфината (68 мг, 0,08 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) добавляют TMSI (54 мкл, 0,38 ммоль). Через 30 мин добавляют 2,6-лутидин (500 мкл), а затем метанол. Реакционную смесь концентрируют и подвергают азеотропному перемешиванию. Неочищенный материал очищают с помощью ВЭЖХ, получая соединение 175 (15 мг, 23%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,31 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,59 (m, 9H), 1,35 (m, 6H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 40,291; ЖХ/МС: 875,39 (M+1).

Пример 176. Получение соединения 176.

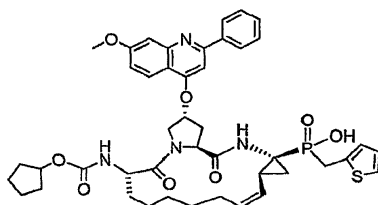


Продукт реакции обмена, полученный в примере 175 (1,2 г, 1,48 ммоль), берут в этилацетате (15 мл) и добавляют дезагатор типа родия на оксиде алюминия (0,6 г, 50% мас./мас.). Из реакционной емкости откачивают воздух и помещают в атмосферу водорода, перемешивают при КТ в течение 5 ч. Когда реакция завершается, раствор фильтруют через целит и концентрируют до получения 1,08 г, которые используют непосредственно на следующей стадии.

Данный брозилат (1,08 г, 1,33 ммоль) берут в N-метилпирролидиноне (15 мл) и добавляют аминотиазолхинолин (0,42 г, 1,33 ммоль) и карбонат цезия (0,43 г, 1,33 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 4 ч и затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют этилацетат и органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат и концентрируют. Остаток очищают экспресс-хроматографией с получением требуемого продукта (0,45 г, 38% в двух стадиях).

Данный Вос-амин (0,45 г, 0,5 ммоль) берут в ацетонитриле (5 мл) и добавляют TMSI (0,36 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин (анализ ЖХ/МС показывает полное превращение). Добавляют 2,6-лутидин (0,2 мл) с последующим гашением метанолом, концентрированием и азеотропным перемешиванием с толуолом (320 мл). Затем остаток берут в ацетонитриле/воде (каждого по 5 мл). Добавляют карбонат натрия (0,64 г, 6 ммоль) и циклопентилхлорформат (5 эквив.) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. ЖХ/МС показывает полное превращение и затем реакцию концентрируют, фильтруют и очищают с помощью ВЭЖХ, получая соединение 176 (180 мг, 41%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,30 (d, 1H,  $J=9,4$  Гц), 8,07 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,18 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,42 (m, 24H), 1,34 (d, 6H,  $J=6,7$  Гц), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,676; ЖХ/МС: 877,16 (M+1).

Пример 177. Получение соединения 177.

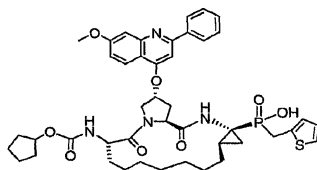


Раствор циклического брозилата (см. пример 173) (448,5 мг, 0,54 ммоль) и 7-метокси-2-фенилхинолин-4-ола (145 мг, 0,58 ммоль) в NMP (6,8 мл) обрабатывают  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (224 мг, 0,69 ммоль). Реакционную

смесь нагревают до 70°C в течение 8 ч. и затем охлаждают до КТ. Реакционную смесь разводят EtOAc (80 мл) и промывают H<sub>2</sub>O (2 × 100 мл), а затем насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (80 мл). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 295,7 мг требуемого продукта с выходом 65%. К раствору полученного ранее продукта (295,7 мг, 0,35 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,2 мл) добавляют 4Н HCl в 1,4-диоксане (2,2 мл, 8,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч и концентрируют. Остаток тритируют CH<sub>3</sub>СМ и концентрируют. Остаток сушат под вакуумом в течение 20 мин, получая неочищенный амин соль HCl. Циклопентанол (0,16 мл, 1,76 ммоль) растворяют в ТГФ (6 мл) и добавляют 20% фосгена в толуоле (1,5 мл, 2,84 ммоль). Реакцию перемешивают в течение 1 ч и концентрируют. Остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и концентрируют до получения неочищенного циклопентилхлорформиата. Неочищенный амин соль HCl растворяют в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 мг, 2,12 ммоль) в H<sub>2</sub>O (3 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор свежеприготовленного циклопентилхлорформиата в CH<sub>3</sub>CN (4 мл). Реакцию завершают в течение 1 ч и концентрируют. Остаток растворяют в EtOAc (30 мл) и промывают H<sub>2</sub>O (30 мл) и соевым раствором (20 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 255,9 мг продукта.

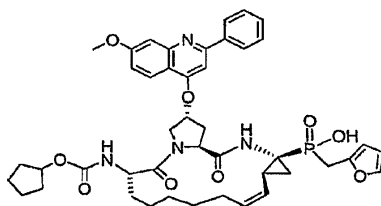
Раствор полученного ранее продукта (97,5 мг, 0,11 ммоль) и 2,6-лутидин (0,08 мл, 0,69 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) перемешивают при 0°C по мере добавления йодтриметилсилана (0,08 мл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 6 ч и затем нагревают до КТ в течение 30 мин. Добавляют MeOH (1 мл) и перемешивают в течение 20 мин. Смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 96,1 мг кислоты 177 с выходом 90%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,43 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 8,09 (dd, 2H, J = 8,0 и 1,7 Гц), 7,71-7,82 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,38 (dd, 1H, J = 9,3 и 2,4 Гц), 7,18-7,23 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 5,89 (br, 1H), 5,64 (appt q, 1H, J = ~9 Гц), 5,24 (appt t, 1H, J = 9,9 Гц), 4,96 (1H), 4,74 (dd, 1H, J = 9,3 и 7,5 Гц), 4,42 (br, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (t, 1H, J = 15,3 Гц), 3,36 (t, 1H, J = 15,3 Гц), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 1,80 (brm, 1H), 1,16-1,69 (m, 18H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 38,060. ЖХ/МС = 827 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 178. Получение соединения 178.



Раствор этилфосфината (см. пример 177, 158,1 мг, 0,18 ммоль) и п-тозилгидразид (551,9 мг, 1,85 ммоль) в ТГФ (6 мл) нагревают до 70°C по мере добавления ТЕА (0,26 мл) в ТГФ (1 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Добавляют дополнительный гидразид (555 мг) и ТЕА (0,26 мл) в ТГФ (1 мл) и перемешивают в течение 16 ч при 60°C. Добавляют еще гидразид (552 мг) и ТЕА (0,26 мл) в ТГФ (1 мл) и перемешивают при 60°C в течение 9 ч. Смесь хранят в морозильной камере в течение 5,5 дней. Добавляют гидразид (1,11 г) и ТЕА (0,52 мл) и перемешивают при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток разводят EtOAc перед промыванием 0,5 Н NaOH (2 × 50 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (2 × 25 мл). Органические слои промывают соевым раствором, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Остаток очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 88,3 мг смеси, содержащей 10% продукта. Полученную в результате смесь растворяют в CH<sub>3</sub>CN (5 мл). Добавляют гидразид (618 мг, 2,07 ммоль) и ТЕА (0,29 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и остаток растворяют в EtOAc (30 мл). Раствор промывают ледяным 1 Н NaOH (2 × 20 мл) и соевым раствором. Водный слой экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют. Остаток очищают тонкослойной хроматографией, получая 71,5 мг насыщенного соединения. Раствор насыщенного соединения (71,5 мг, 0,08 ммоль) и 2,6-лутидин (0,06 мл, 0,52 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) перемешивают при 0°C по мере добавления йодтриметилсилана (0,06 мл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Добавляют MeOH (1 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ, получая 49,2 мг кислоты 178. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 8,09 (dd, 2H, J = 8,1 и 1,5 Гц), 7,68-7,81 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,37 (dd, 1H, J = 9,3 и 2,1 Гц), 7,24 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 7,00 (br, 1H), 6,95 (dd, 1H, J = 4,8 и 3,3 Гц), 5,89 (br, 1H), 4,87 (d, 1H, J = -12 Гц), 4,71 (t, 1H, J = 8,4 Гц), 4,43 (br, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,56 (t, 1H, J = 15,6 Гц), 3,43 (t, 1H, J = 15,6 Гц), 2,81 (dd, 1H, J = 14,1 и 7,5 Гц), 2,44-2,56 (m, 1H), 1,10-1,96 (m, 25H), данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 41,123. ЖХ/МС = 829 (M<sup>+</sup>+1).

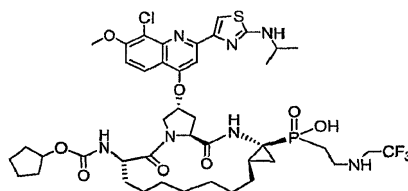
Пример 179. Получение соединения 179.



Раствор брозилата, полученного в примере 175 (255 мг, 0,31 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (102 мг, 0,31 ммоль) и фенолхинолин (79 мг, 0,31 ммоль) перемешивают в N-метилпирролидоне (3 мл) при 60°C. Через 4 ч реакцию разводят этилацетатом и гасят насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (2×) и соевым раствором. Органический слой сушат и концентрируют. Материал очищают колоночной хроматографией с получением требуемого продукта (114 мг, 41%).

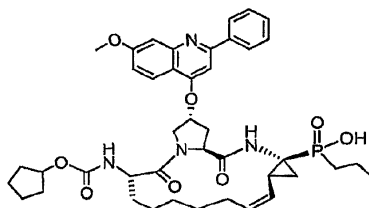
Раствор Вос-амина (114 мг, 0,14 ммоль) и трифторуксусной кислоты (500 мкл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) перемешивают при КТ в течение 1 ч. Затем раствор концентрируют и подвергают азеотропному перемешиванию с толуолом (2×). Остаток перемешивают в ТГФ (1 мл) и последовательно добавляют циклопентилхлорформиат (0,69 ммоль) и триэтиламин (230 мкл, 1,66 ммоль) в ТГФ (500 мкл). Раствор перемешивают при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают соевым раствором, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией, получая этилфосфинат (86 мг, 76%). Раствор этилфосфината (39 мг, 0,04 ммоль) и  $\text{TMSI}$  (30 мкл, 0,23 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) перемешивают в течение 30 мин и затем добавляют 2,6-лутидин (500 мкл). Раствор концентрируют и подвергают азеотропному перемешиванию с метанолом и толуолом. Неочищенный материал очищают с помощью ВЭЖХ, получая соединение 179 (21 мг, 56%), данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40 (d, 1H, J = 9,4 Гц), 8,08 (m, 1H), 7,73 (m, 5H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 5,24 (s, m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,50 (m, 14H), данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц):  $\delta$  40,245. ЖХ/МС. 812 (M+1).

Пример 180. Получение соединения 180.



Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 152, получают соединение 180. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,84 (bs, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,67 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,33 (bs, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,0-2,3 (m, 2H), 1,6-2,0 (m, 2H), 1,2-1,6 (m, 31H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  38,831; ЖХ/МС (M+1): 956,2.

Пример 181. Получение соединения 181.

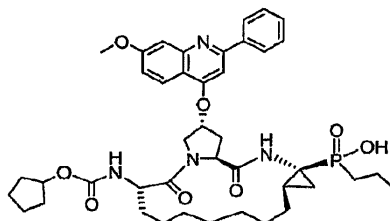


Раствор брозилата (пример 171) (182 мг, 0,23 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (76 мг, 0,23 ммоль) и 7-метокси-2-фенилхинолин-4-ола (58 мг, 0,23 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (2,3 мл) перемешивают при 65°C в течение 3,5 ч. Раствор разводят  $\text{EtOAc}$  и гасят 2,5% раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу промывают 2,5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×) и соевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют.

Раствор неочищенного продукта (93 мг, 0,12 ммоль) и 2,6-лутидин (81 мкл, 0,70 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл) перемешивают при 0°C по мере добавления по каплям йодотриметилсилана (99 мкл, 0,70 ммоль). Раствор нагревают до КТ и перемешивают в течение 1,5 ч. Раствор снова охлаждают до 0°C и добавляют дополнительный 2,6-лутидин (40 мкл, 0,35 ммоль) и йодотриметилсилан (49 мкл, 0,35 ммоль). Затем раствор снова перемешивают при КТ в течение 1,5 ч. Раствор охлаждают до 0°C и добавляют  $\text{Et}_3\text{N}$  (500 мкл) и  $\text{MeOH}$  (1 мл). Реакционную смесь концентрируют и получают соединение 181 (70 мг, 78%) из остатка очисткой с помощью ВЭЖХ в виде твердого вещества белого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,42 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,54 (q, J = 9 Гц, 1H), 5,18 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,9 (s, 1H), 4,73 (t, J = 8,7 Гц,

1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,2-2,0 (brm, 21H), 1,00 (t, J = 7,2 Гц, 3H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 46,5. ЖХ/МС = 773,8 (M<sup>+</sup>+1).

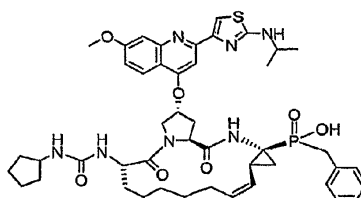
Пример 182. Получение соединения 182.



Раствор фосфината (полученного в примере 181, 81 мг, 0,10 ммоль) и 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилгидразид (292 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивают при 60°C по мере добавления Et<sub>3</sub>N (137 мкл, 0,98 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Через 1 ч реакцию охлаждают и добавляют дополнительный 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилгидразид (292 мг, 0,98 ммоль). Затем следует медленное добавление дополнительного Et<sub>3</sub>N (137 мкл, 0,98 ммоль). Через 1 ч добавляют еще 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилгидразид (292 мг, 0,98 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (137 мкл, 0,98 ммоль). Через 1 ч реакцию разводят EtOAc и промывают насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (2×). ТГФ добавляют к органическому слою и его экстрагируют насыщенным NH<sub>4</sub>Cl, насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O. Полученный в результате однофазный раствор экстрагируют EtOAc. Объединенные органические промывные жидкости экстрагируют соевым раствором и сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Насыщенный фосфинат (70 мг, 87%) очищают из остатка с помощью ВЭЖХ, получая стекловидное твердое вещество белого цвета. ЖХ/МС = 802,7 (M<sup>+</sup>+1), 824,4 (M<sup>+</sup>+Na).

Раствор насыщенного фосфината (70 мг, 0,09 ммоль) и 2,6-лутидина (61 мкл, 0,52 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) охлаждают до 0°C и добавляют по каплям йодотриметилсилан (75 мкл, 0,52 ммоль). Раствор перемешивают при КТ в течение 1 ч. Затем реакцию охлаждают до 0°C и добавляют дополнительный 2,6-лутидин (30 мкл, 0,26 ммоль) и йодотриметилсилан (37 мкл, 0,26 ммоль). Затем раствор снова нагревают до КТ и перемешивают в течение 3 ч. Реакцию охлаждают до 0°C и добавляют Et<sub>3</sub>N (500 мкл) и MeOH (1 мл). Реакцию концентрируют и соединение 182 (46 мг, 69%) выделяют из остатка с помощью ВЭЖХ в виде твердого вещества не совсем белого цвета. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (d, J = 9 Гц, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 1,8, 9,3 Гц, 1H), 5,89 (1H), 4,69 (t, J = 9 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 12 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 7,2, 14,4, Гц), 2,50 (ddd, J = 4,2, 9,3, 13,8 Гц, 1H), 1,2-2,0 (brm, 28H), 1,05 (t, J = 7,2 Гц, 3H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 50,36, ЖХ/МС = 775,3 (M<sup>+</sup>+1).

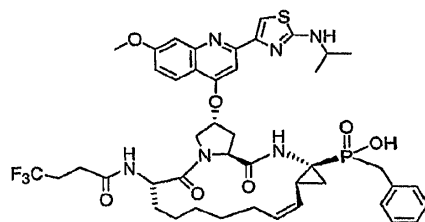
Пример 183. Получение соединения 183.



Стадия 1. К раствору ВОС-защищенного фосфината (описанного в примере 143, 2,22 г, 2,46 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляют 4Н HCl в 1,4-диоксане (50 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3,5 ч, концентрируют, упаривают совместно с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и сушат под вакуумом с получением требуемого амина в виде твердого вещества коричневого цвета.

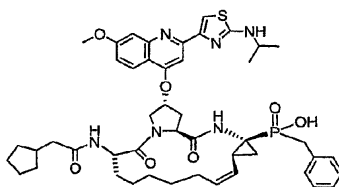
Стадия 2. К раствору амина, полученного на стадии 1 (60 мг, 0,075 ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,7 мл) при 0°C добавляют 6,8 М циклопентилизоцианат в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 мл, 0,062 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, выдерживают в морозильной камере при -20°C в течение ночи и концентрируют. Остаток очищают комбизкспресс-хроматографией с получением 50,6 мг промежуточный сложный эфира. Полученный в результате сложный эфир (50 мг) растворяют в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют йодотриметилсилан (0,2 мл). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 0,5 ч и охлаждают до 0°C. Добавляют ТЕА (0,5 мл) с последующим добавлением MeOH (2 мл). Смесь концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 11,6 мг соединения 183. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,15-7,42 (m, 6H), 5,82 (brs, 1H), 5,68 (dd, J = 8,6, 18,3 Гц, 1H), 5,27 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,72 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,07-4,23 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,38 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 3,17 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,2-1,9 (m, 26H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 42,114; ЖХ/МС = 884 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 184. Получение соединения 184.



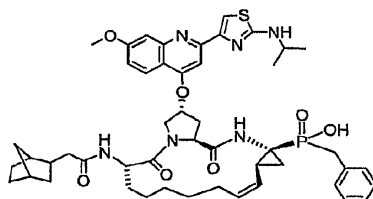
4-Трифтормасляную кислоту (15,5 мг, 0,11 ммоль) и амин соль HCl (см. пример 183, 70 мг, 0,084 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл)/ДМФ (0,5 мл). Добавляют HATU (47,88 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (0,06 мл, 0,34 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрируют, перерастворяют в EtOAc, промывают 5% LiCl, насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 33,4 мг промежуточного сложного эфира. Полученный в результате сложный эфир (33,4 мг, 0,036 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилан (0,2 мл). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 0,5 ч и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют ТЕА (0,5 мл) с последующим добавлением MeOH (2 мл). Смесь концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 17,7 мг соединения 184. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,15-7,42 (m, 6H), 5,85 (brs, 1H), 5,73 (dd,  $J = 8,6, 18,3$  Гц, 1H), 5,30 (t,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,69 (dd,  $J = 7,5, 9,3$  Гц, 1H), 4,30 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,05-4,22 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,39 (t,  $J = 15,3$  Гц, 1H), 3,18 (t,  $J = 15,3$  Гц, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,4-1,6 (m, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,563; ЖХ/МС = 897 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 185. Получение соединения 185.



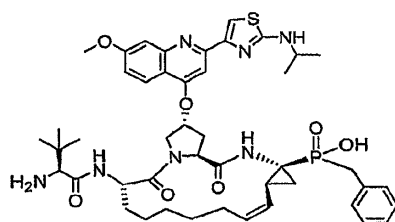
Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 185. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,15-7,38 (m, 6H), 5,84 (brs, 1H), 5,73 (dd,  $J = 8,6, 18,3$  Гц, 1H), 5,29 (t,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,94 (d,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 4,69 (t,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,36 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,07-4,23 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,38 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 3,18 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,02 (d,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,2-1,9 (m, 23H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,453; ЖХ/МС = 883 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 186. Получение соединения 186.



Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 186. ЖХ/МС = 909 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

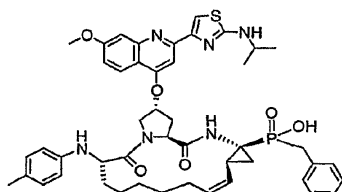
Пример 187. Получение соединения 187.



К раствору амина (см. пример 185) (130 мг, 0,16 ммоль) и Вос-1-трет-лейцина (45 мг, 0,20 ммоль), растворенных в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл)/ДМФ (0,5 мл), добавляют HATU (93 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,45 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрируют, перерастворяют в EtOAc, промывают 5% LiCl, насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбизэкспресс-хроматографией, получая 133 мг тетрапептида с выходом 81%.

Тетрапептидный промежуточный продукт (133 мг, 0,13 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилан (0,2 мл). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 0,5 ч и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют ТЕА (0,4 мл) с последующим добавлением  $\text{MeOH}$  (2 мл). Смесь концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 82,6 мг соединения 187 с выходом 57%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,24 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,36 (dd,  $J = 2,4, 9,0$  Гц, 1H), 7,15-7,38 (m, 5H), 5,86 (brs, 1H), 5,78 (dd,  $J = 8,6, 18,3$  Гц, 1H), 5,33 (t,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,86 (d,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 4,67 (t,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,54 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,1-4,25 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,36 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 3,19 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,23-1,7 (m, 8H), 1,34 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 0,83 (s, 9H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,485; ЖХ/МС = 886 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

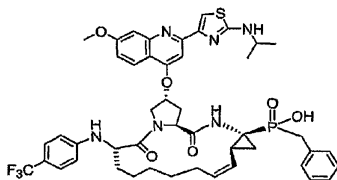
Пример 188. Получение соединения 188.



К смеси амина, полученного, как показано в примере 185, (60 мг, 0,075 ммоль) и *p*-толилбороновой кислоты (20 мг, 0,15 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) последовательно добавляют молекулярные сита (150 мг), ТЕА (0,2 мл) и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . Реакционную смесь перемешивают под воздухом с осушительным патроном в течение 18 ч, разводят  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и фильтруют через целит.

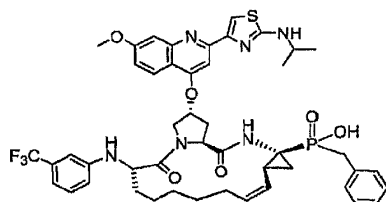
Фильтрат концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 100 мг промежуточного сложного эфира. Сложный эфир (100 мг, 0,075 ммоль) и 2,6-лутидин (0,09 мл, 0,75 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилан (0,05 мл, 0,38 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ, перемешивают в течение 1 ч и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют  $\text{MeOH}$  (0,2 мл) и нагревают до КТ. Смесь концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ, получая 4,6 мг соединения 188 в виде твердого вещества желтого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 6H), 6,61 (m, 4H), 5,84 (brs, 1H), 5,78 (dd,  $J = 8,6, 18,3$  Гц, 1H), 5,36 (t,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,64 (t,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,30-4,47 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,39 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 3,18 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,7-2,1 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 14H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,409; ЖХ/МС = 863 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 189. Получение соединения 189.



Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 189. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,20 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20-7,38 (m, 6H), 6,88 (d,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 6,50 (d,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 5,94 (brs, 1H), 5,77 (dd,  $J = 8,6, 18,3$  Гц, 1H), 5,36 (t,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,74 (t,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,60 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,36 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 3,20 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 2,63-2,82 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,7-2,1 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 14H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  42,592; ЖХ/МС = 917 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

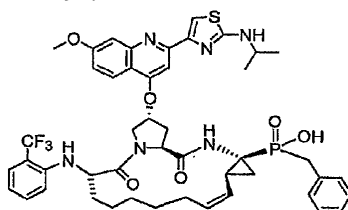
Пример 190. Получение соединения 190.



Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 190. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 6H), 6,90 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 6,72 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 5,89 (brs, 1H), 5,75 (dd,  $J = 8,6, 18,3$  Гц, 1H), 5,34 (t,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,72 (t,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,49 (brs, 1H), 4,44 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,35 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 3,19 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 2,63-2,82 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,7-2,1 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 14H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии

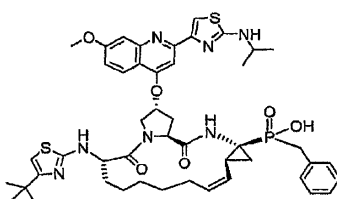
(121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 42,205; ЖХ/МС = 917 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 191. Получение соединения 191.



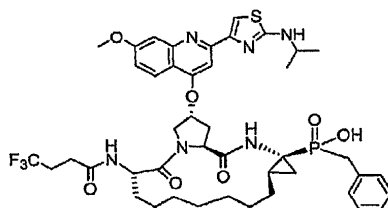
Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 191. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 6H), 7,08 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,88 (brs, 1H), 5,75 (dd, J = 8,6, 18,3 Гц, 1H), 5,40 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,78 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,39 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,35 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 3,21 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 2,63-2,82 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,7-2,1 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 14H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 42,896; ЖХ/МС = 917 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 192. Получение соединения 192.



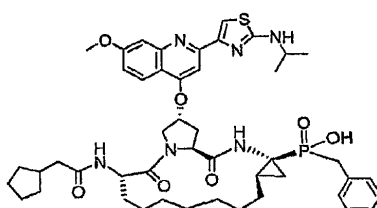
К раствору амина, полученного на стадии 1 Примера 185 (70 мг, 0,087 ммоль), в ТГФ (2 мл) добавляют тиокарбонилдиимидазол и перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют 2,0 М аммоний в MeOH (1 мл) и перемешивают при 50°C в течение 1 ч во флаконе с крышкой и концентрируют. Остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), добавляют α-бромкетон (35 мкл), перемешивают при 50°C в течение 1 ч и концентрируют. Неочищенный продукт очищают комбиэкспресс-хроматографией, получая 80 мг фосфината. Снятие защиты с помощью йодотриметилсилана (0,1 мл) дает соединение 192. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,18-7,38 (m, 6H), 5,95 (brs, 1H), 5,79 (dd, J = 8,6, 18,3 Гц, 1H), 5,39 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,82 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,72 (brs, 1H), 4,44 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,24 (dd, J = 12,6, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,39 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 3,18 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,2-1,7 (m, 23H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 42,306.

Пример 193. Получение соединения 193.



Смесь соединения 184 (308 мг, 0,305 ммоль), тозилгидразида (425 мг, 2,28 ммоль) и ацетата натрия (375 мг, 4,58 ммоль) в смеси растворителей 1,2-диметоксиэтана (5,5 мл) и воды (0,6 мл) перемешивают при 95°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрируют до получения объема 3 мл и фильтруют. Фильтрат очищают с помощью ВЭЖХ, получая 250 мг (81 %) соединения 193. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,27 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 6H), 5,84 (bra, 1H), 4,83 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,65 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,24 (bra, 1H), 4,04-4,23 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 3,39 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 3,28 (t, J = 15,9 Гц, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,7-2,1 (m, 5H), 1,1-1,7 (m, 19H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 44,910; ЖХ/МС = 899 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 194. Получение соединения 194.

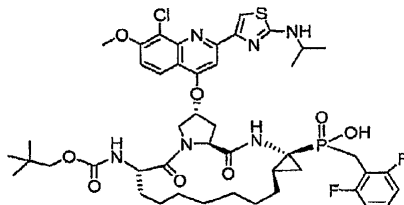


Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения



184, получают соединение 194. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,20-7,35 (m, 6H), 5,82 (brs, 1H), 4,84 (d,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,64 (t,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 3,22 (t,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,04 (d, 2H), 1,9-2,0 (m, 3H), 1,1-1,7 (m, 26H), 1,00 (m, 2H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 544,979; ЖХ/МС = 885 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

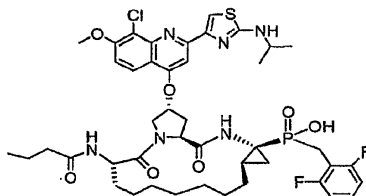
Пример 195. Получение соединения 195.



Полностью защищенный макроциклический фосфинат (синтезирован, как описано в примере 152, с защитной группой Boc) обрабатывают HCl для удаления защитной группы Boc. Полученный в результате амин используют для получения соединений 195-200.

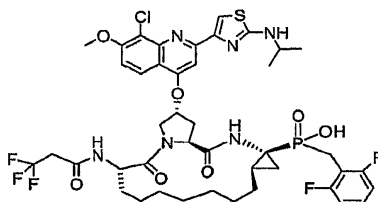
К раствору данного амина (34 мг, 0,04 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляют насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл) и интенсивно перемешивают. Добавляют 2,2-диметилпропилхлорформиат (7 мкл) и перемешивают в течение 15 мин. Разделяют два слоя. Органический слой промывают солевым раствором и концентрируют. Высушенный остаток растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют йодотриметилсилан (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют 2,6-лутидин (0,6 мл) с последующим добавлением MeOH (3 мл). Смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают ВЭЖХ, получая 25,2 мг соединения 195. ЖХ/МС = 959,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 196. Получение соединения 196.



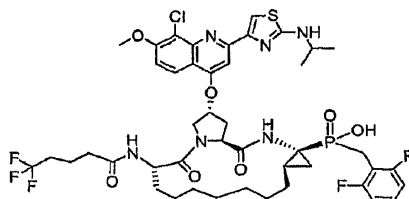
Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 196. ЖХ/МС = 915,2 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 197. Получение соединения 197.



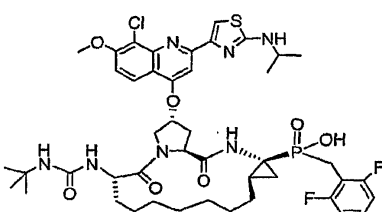
Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 197. ЖХ/МС = 955,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 198. Получение соединения 198.



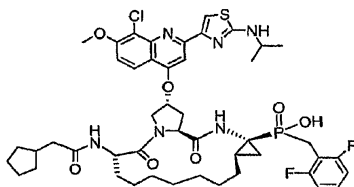
Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 198. ЖХ/МС = 983,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 199. Получение соединения 199.



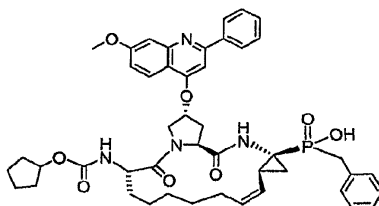
Следующими экспериментальными способами, близкими к описанным для получения соединения 184, получают соединение 199. ЖХ/МС = 944,3 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 200. Получение соединения 200.



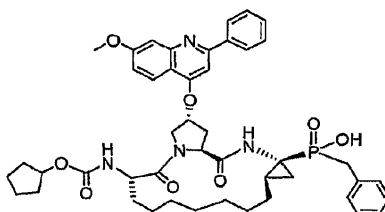
Соединение 200 получают, используя способ, близкий к описанному для соединения 194. ЖХ/МС (M+1): 955,24.

Пример 201. Получение соединения 201.



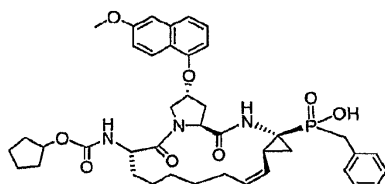
Соединение 201 получают, используя способ, близкий к описанному для соединения 177. ЖХ/МС (M+1): 821,36.

Пример 202. Получение соединения 202.



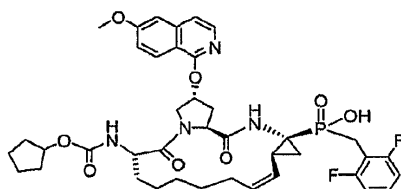
Соединение 202 получают, используя способ, близкий к описанному для соединения 178. ЖХ/МС (M+1): 823,37.

Пример 203. Получение соединения 203.



Соединение 203 получают, используя тот же способ, что описан для соединения 153. Замещение брозилата проводят, используя 6-метокси-1-нафтол. Следующие стадии аналогичны ранее описанным способам. Конечный продукт очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (А: вода/0,05% ТФА, В: ацетонитрил/0,5%ТФА), данные <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,13 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,30- 7,16 (m, 6H), 7,01 (d, J = 11 Гц, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,73 (q, J = 11 Гц, 1H), 5,42- 5,34 (m, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,32 (d, J = 8 Гц, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,39-3,11 (m, 2H), 2,87-2,70 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,45-2,24 (m, 2H), 1,95-1,25 (m, 19H), данные <sup>31</sup>Р ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 543,13. EI MS (m/z) 743,7 [M+H]<sup>+</sup>, 765,7 [M+Na]<sup>+</sup>.

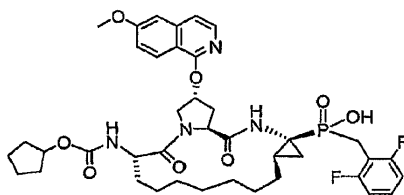
Пример 204. Получение соединения 204.



Соединение 204 получают в виде твердого вещества белого цвета.

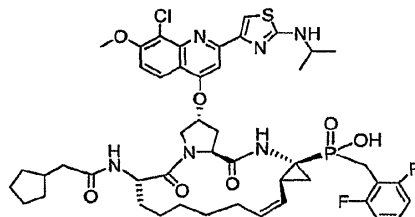
Данные <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 5,90 (bs, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,42 (bs, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,65-1,2 (m, 18H); данные <sup>31</sup>Р ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 39,386, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 4,79 мин). MS (781,2, M+1).

Пример 205. Получение соединения 205.



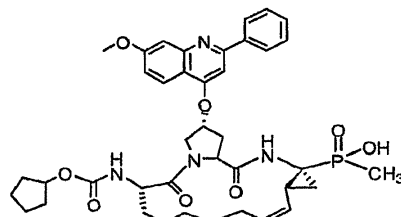
Соединение 205 получают в виде твердого вещества белого цвета. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,89 (bs, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,42 (bs, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,65-1,2 (m, 22H); данные  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии (121,4 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  41,217, ЖХ (проводят в течение 6 мин, время удерживания = 4,74 мин) МС (783,2, M+1).

Пример 206. Получение соединения 206.



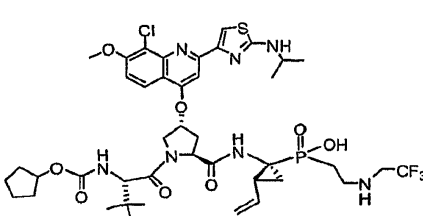
Соединение 206 получают, используя способ, близкий к описанному для соединения 185. ЖХ/МС (M+1): 953,32.

Пример 207. Получение соединения 207.



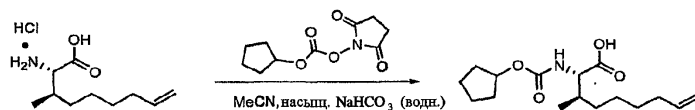
Соединение 207 получают, используя способы, близкие к описанным в данном контексте. ЖХ/МС (M+1): 745.

Пример 208. Получение соединения 208.

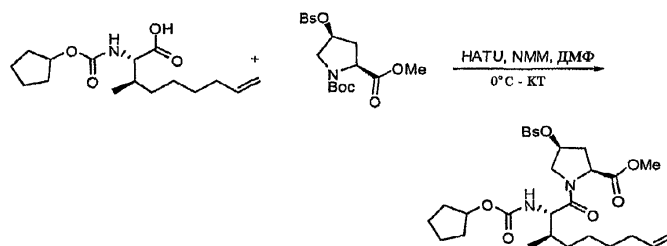


Соединение 208 получают, используя способы, близкие к описанным в данном контексте. ЖХ/МС (M+1): 942.

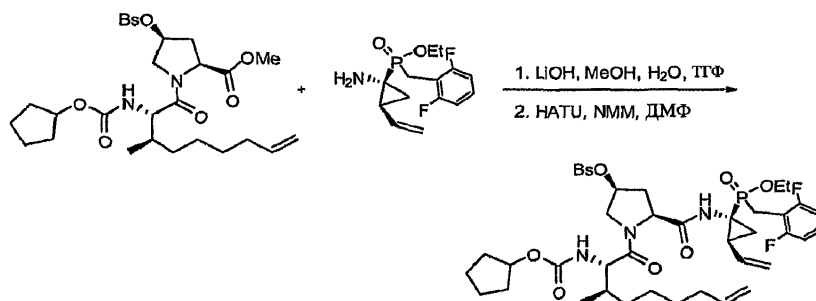
Пример 209. Получение соединения 209.



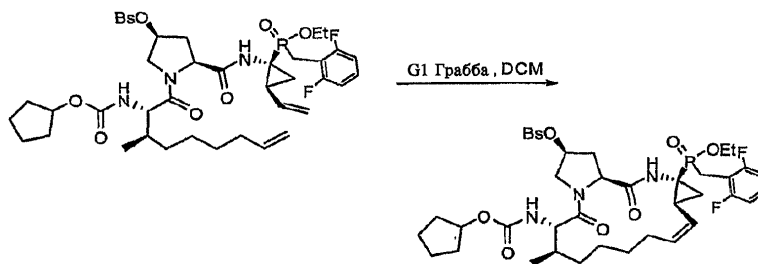
а. Аминокислоту (702 мг, 3,16 ммоль) суспендируют в MeCN (31 мл) и добавляют насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (водн., 32 мл) с последующим добавлением порциями N-циклопентилокси-(карбонилкси)сукцинимид (1,00 г, 4,41 ммоль). Через 2 ч выдерживания при комнатной температуре смесь концентрируют в вакууме и распределяют между этилацетатом (40 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл), после чего ее подкисляют HCl (1H) до pH 1. Водный слой сливают и экстрагируют этилацетатом (80 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (80 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме, получая 1,32 г продукта (R)-3-метил-8-ноненовой кислоты с примесью N-циклопентилокси (карбонилкси)сукцинимид. ЖХ/МС (M+1): 297,88.



b. N-Вос-4-цис-брозилпролин метиловый сложный эфир (1,77 г, 3,80 ммоль) растворяют в DCM (16 мл) и медленно добавляют HCl (4N в диоксане, 16 мл). Через 1,5 ч выдерживания при комнатной температуре раствор концентрируют в вакууме и неочищенное твердое вещество растворяют в ДМФ (32 мл). К данному раствору добавляют неочищенную (R)-3-метил-8-ноненую кислоту (1,32 г, 3,16 ммоль) и HATU (2,40 г, 6,32 ммоль). Суспензию охлаждают до 0°C и добавляют N-метилморфолин (1,75 мл, 15,92 ммоль) по каплям, после чего удаляют холодную баню. Через 16 ч выдерживания при комнатной температуре раствор выливают в LiCl (2%, водн., 250 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывают LiCl (2%, водн., 25 мл), насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны), получая 1,99 г продукта амида с выходом 98%. ЖХ/МС (M+1): 64487.

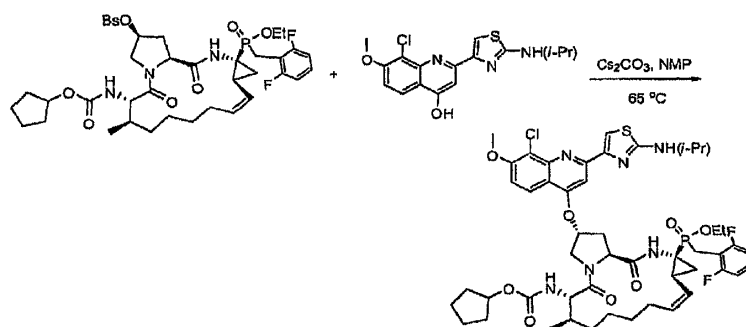


с. К раствору пролинметилового сложного эфира (1,98 г, 3,07 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляют раствор LiOH (379 мг, 0,915 ммоль, 10 мл H<sub>2</sub>O) по каплям. Через 2 ч выдерживания при комнатной температуре полученную в результате суспензию разводят H<sub>2</sub>O и подкисляют до pH 1. Водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл × 4). Объединенные органические слои промывают соевым раствором (75 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенное твердое вещество растворяют в ДМФ (30 мл) и добавляют аминофосфинат (1,13 г, 3,74 ммоль), а затем HATU (2,34 г, 6,14 ммоль). Суспензию охлаждают до 0°C и добавляют N-метилморфолин (1,70 мл, 15,46 ммоль) по каплям, после чего удаляют холодную баню. Через 16 ч при комнатной температуре раствор выливают в LiCl (5%, водн., 200 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывают LiCl (5%, водн., 100 мл), HCl (0,5 N, 100 мл), насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением 2,17 г продукта амида с выходом 78%. ЖХ/МС (M+1): 912,02.

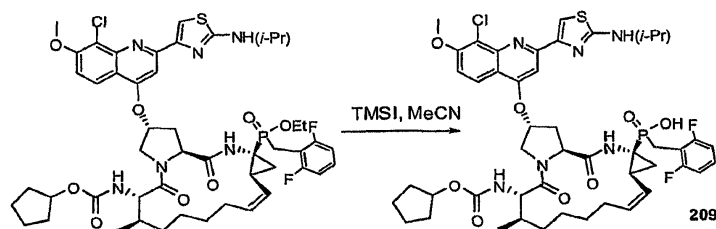


с. Фосфинатдиен растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (237 мл) и дегазируют раствор в течение 30 мин. Раствор нагревают до кипения с обратным холодильником и добавляют катализатор Грабба G1 (492 мг, 0,598 ммоль). Через 20 ч при нагревании с обратным холодильником добавляют трисгидроксиметилфосфин (3,71 г, 29,90 ммоль), ТЕА (8,6 мл, 59,8 ммоль) и H<sub>2</sub>O (100 мл) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры слои разделяют. Органический слой промывают H<sub>2</sub>O (100 мл), 1/2 насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл × 2), LiCl (5%, водн., 100 мл), солевой раствор (100 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением 1,32 г продукта с выходом 63%.

ЖХ/МС (M+1): 884,01.

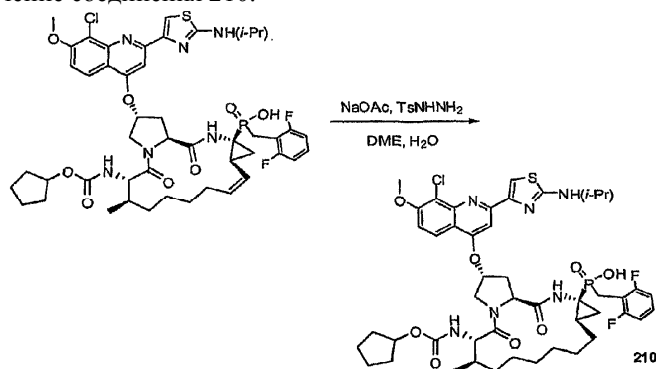


d. Макроцикл (1,32 г, 1,49 ммоль), гидроксифинолин (523 мг, 1,49 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (973 мг, 2,98 ммоль) суспендируют в NMP (5,0 мл) и нагревают до  $65^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. Смесь выливают в LiCl (5%, водн., 50 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывают LiCl (5%, водн., 35 мл  $\times$  3), насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл), 1/2 насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением 1,13 г аминотиазола с выходом 76%. ЖХ/МС (M+1): 997,31.



e. Аминотиазол (1,13 г, 1,13 ммоль) растворяют в MeCN (11,2 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  (наблюдают осаждение). К охлажденной суспензии добавляют триметилсилилийодид (800 мкл, 5,62 ммоль) по каплям, после чего удаляют холодную баню. Через 35 мин выдерживания при комнатной температуре раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют 2,6-лутидин (1,3 мл, 11,2 ммоль), а затем MeOH (1,3 мл). Раствор концентрируют в вакууме и очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN- $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% ТФА), получая 1,002 г фосфиновой кислоты с выходом 80%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 7,8, 7,5 Гц, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,76-5,66 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 9,9 Гц, 1H), 4,73 (dd, J = 9,3, 7,5 Гц, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,15-4,01 (m, 3H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,75-1,22 (m, 23H), 1,19-1,01 (m, 2H), 0,97-0,90 (m, 3H); (M+1): 969,42.

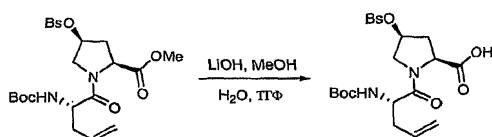
Пример 210. Получение соединения 210.



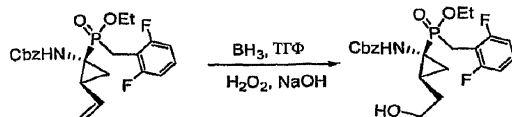
Фосфиновую кислоту (702 мг, 0,632 ммоль), ацетат натрия (778 мг, 9,48 ммоль) и тозилгидразид (886 мг, 4,76 ммоль) суспендируют в DME (5,75 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (575 мкл) и нагревают до  $95^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. После этого добавляют еще ацетат натрия (160 мг, 1,95 ммоль) и тозилгидразид (177 мг, 0,95 ммоль) и смесь нагревают при  $95^\circ\text{C}$  в течение следующих 1,2 ч. Ее концентрируют в вакууме, растворяют в MeOH, фильтруют и очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN- $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% ТФА), получая 371 мг фосфиновой кислоты с выходом 53%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (t, J = 4,5 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,38-7,25 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,8 Гц, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,73 (dd, J = 8,7, 8,4 Гц, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,12-3,98 (m, 3H), 3,79 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,43 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,85-1,04 (m, 24H)

1,37 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,90 (d, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХ/МС (M+1): 971,28.

Пример 211. Получение соединения 211.



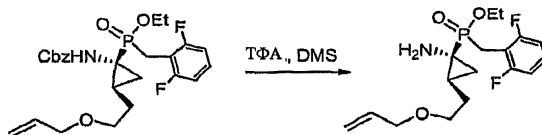
а. Пролинметилловый сложный эфир (4,85 г, 8,67 ммоль) растворяют в MeOH (30 мл) и THF (30 мл). К органическому раствору медленно добавляют раствор гидроксида лития (3,60 г, 86,7 ммоль) в H<sub>2</sub>O (30 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее разводят H<sub>2</sub>O (20 мл), подкисляют HCl (1 Н) до pH 2 и экстрагируют этилацетатом (40 мл × 3). Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме, получая 4,55 г кислоты с выходом по неочищенному продукту 96%.



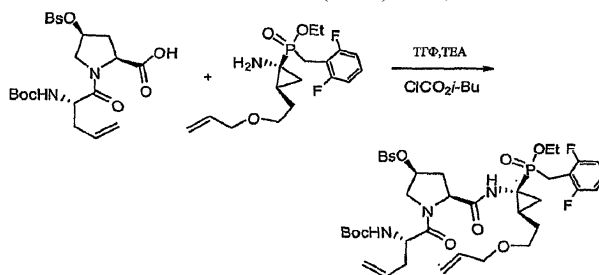
б. Винилциклопропан фосфинат (5,90 г, 13,6 ммоль) растворяют в THF (100 мл) и медленно добавляют комплекс боран-THF (1,0 М в THF, 13,6 мл, 13,6 ммоль). Через 2 ч при комнатной температуре медленно добавляют пероксид водорода (30% в воде, 1,4 мл, 13,6 ммоль) с последующим добавлением гидроксида натрия (1,0 М, 17,7 мл, 17,7 ммоль) и смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь разводят H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (100 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением 4,19 г спирта с выходом 68%.



с. Аминоспирт (1,57 г, 3,47 ммоль), аллилбромид (1,50 мл, 17,3 ммоль) и молекулярные сита (4 Ангстрема) перемешивают в DCM (17 мл) в течение 30 мин. К смеси добавляют оксид серебра (2,80 г, 12,14 ммоль) и перемешивают ее при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением 465 мг аллилированного продукта с выходом 27%.

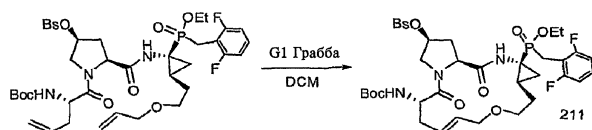


д. Аминоэфир (1,43 г, 2,89 ммоль) перемешивают в TFA (6 мл) и диметилсульфиде (2 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разводят изопропилацетатом (30 мл)/гептанами (30 мл) и экстрагируют HCl (1Н, 30 мл × 2). Затем органический слой разводят гептанами (30 мл) и экстрагируют HCl (1Н, 30 мл). Разведение гептанами и экстракцию HCl повторяют 2×. Объединенные водные слои подщелачивают гидроксидом натрия до pH 12 и экстрагируют этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (100 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме, получая 754 мг амина с выходом 72%. ЖХ/МС (M+1): 360,07.

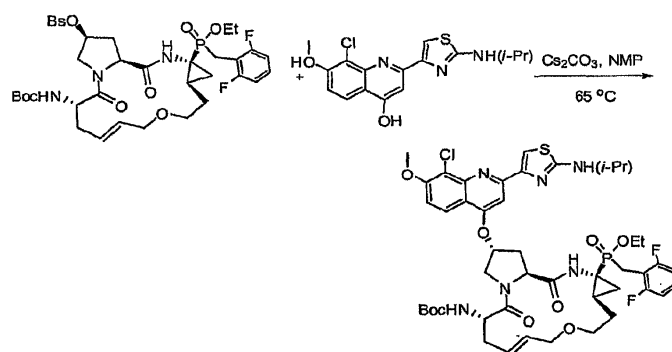


е. Пролиновую кислоту (303 мг, 0,555 ммоль) и TEA (85 мкл, 0,61 ммоль) растворяют в THF (4,0 мл) и охлаждают до 0°C. К раствору добавляют изобутилхлорформиат (80 мкл, 0,61 ммоль). После дополнительных 40 мин при 0°C добавляют амин (200 мг, 0,555 ммоль) в виде раствора в THF (1,5 мл) и позволяют смеси нагреться до комнатной температуры. Через 2 ч при комнатной температуре смесь раз-

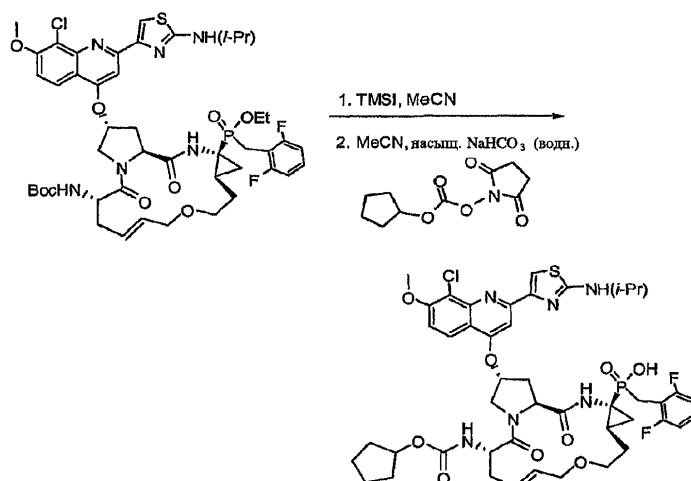
водят насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением 306 мг продукта амида с выходом 62%. ЖХ/МС (M+1): 889,87.



f. Фосфинатдиен (986 мг, 1,11 ммоль) растворяют в DCM (100 мл) и раствор дегазируют в течение 30 мин. Раствор нагревают до кипения с обратным холодильником и добавляют катализатор Грабба G1 (250 мг, 0,31 ммоль). Через 16 ч нагревания с обратным холодильником добавляют еще катализатор Грабба G1 (45 мг, 0,055 ммоль). Через дополнительные 3 ч при нагревании с обратным холодильником добавляют еще катализатор Грабба G1 (45 мг, 0,055 ммоль). Через дополнительные 3 ч при нагревании с обратным холодильником добавляют трис-гидроксиметилфосфин (2,3 г, 18,5 ммоль), TEA (5,1 мл, 37 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры слои разделяют. Водный слой промывают DCM (50 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексаны) с получением 440 мг продукта с выходом 46%. ЖХ/МС (M+1): 859,93.



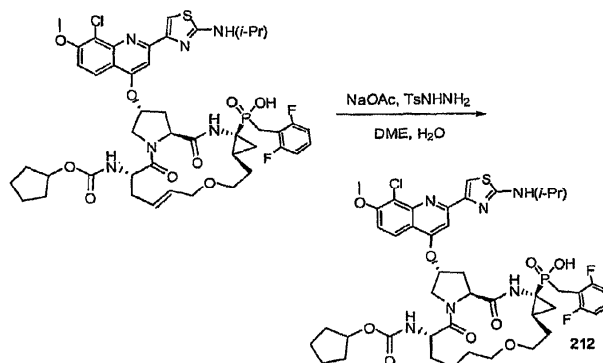
g. Макроцикл (532 мг, 0,62 ммоль), гидросихинолин (216 мг, 0,62 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (404 мг, 1,24 ммоль) суспендируют в NMP (6,0 мл) и нагревают до 65°C в течение 8 ч. Смесь выливают в LiCl (5%, водн., 60 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывают LiCl (5%, водн., 35 мл  $\times$  3), насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл), соевым раствором (50 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (метанол-этилацетат) с получением 456 мг аминотиазола с выходом 76%. ЖХ/МС (M+1): 973,27.



h. Макроцикл (456 мг, 0,468 ммоль) растворяют в MeCN (5,0 мл) и TMSI (0,34 мл, 2,35 ммоль) добавляют по каплям. Через 10 мин выдерживания при комнатной температуре, добавляют 2,6-лутидин (0,27 мл, 2,33 ммоль), а затем MeOH (0,27 мл) и раствор концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток растворяют в MeCN (3,0 мл) и добавляют насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (3,0 мл). К двухслойной системе добавляют N-циклопентилокси(карбонил)оксисукцинимид (127 мг, 0,56 ммоль). Через 2 ч выдерживания при КТ слои разделяют и водный слой подкисляют до pH 2 и экстрагируют этилацетатом (7 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои концентрируют в вакууме и неочищенный остаток растворяют в ДМФ и очищают

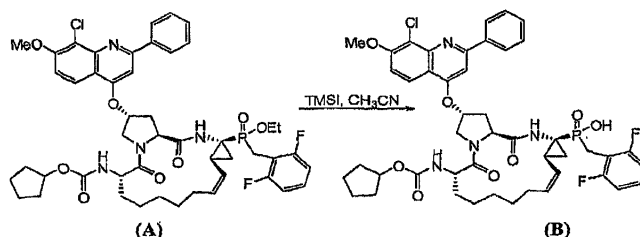
непосредственно обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini 5u, C1 8, 110A, 75 × 30 мм, Градиент: 30-95% ацетонитрил-вода с 0,1% ТФА), получая 216 мг фосфиновой кислоты с выходом 48%. ЖХ/МС (M+1): 957,20.

Пример 212. Получение соединения 212.



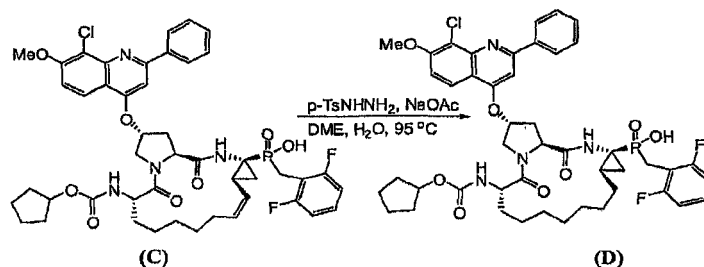
Фосфиновую кислоту (210 мг, 0,22 ммоль), ацетат натрия (270 мг, 3,29 ммоль) и тозилгидразид (310 мг, 1,65 ммоль) суспендируют в DME (5,0 мл) и H<sub>2</sub>O (500 мкл) и нагревают до 95°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до 0°C и добавляют HCl (6N, 550 мкл, 3,29 ммоль) и ее концентрируют в вакууме, растворяют в MeOH, фильтруют и очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini 5u, C18, 110A, 75 × 30 мм, Градиент: 30-95% ацетонитрил-вода с 0,1% ТФА), получая 170 мг фосфиновой кислоты с выходом 80%. ЖХ/МС (M+1): 959,33

Пример 213. Получение соединения 213.



К раствору (A) (250 мг, 0,272 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл, 0,1 M) при 0°C добавляют йодотриметилсилан (194 мкл, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Добавляют 2,6-лутидин (315 мкл, 2,72 ммоль) и перемешивают в течение 1,5 ч. Добавляют MeOH и перемешивают в течение 30 мин. Смесь концентрируют и перерастворяют в минимальном количестве MeOH и очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 190 мг (70%) (B) в виде соли ТФА. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15-8,0 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,3, 3H), 7,26-7,04 (m, 5H), 6,74 (dd, J = 7,1 Гц, J = 8,2 Гц, 2H), 5,68 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,62-4,36 (m, 3H), 4,25-3,99 (m, 5H), 3,48 (t, J = 15,3 Гц, 1H), 3,21 (t, J = 16,5 Гц, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,73-1,23 (m, 22H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 42,04. ЖХ/МС: M+1 = 891.

Пример 213. Получение соединения 213.



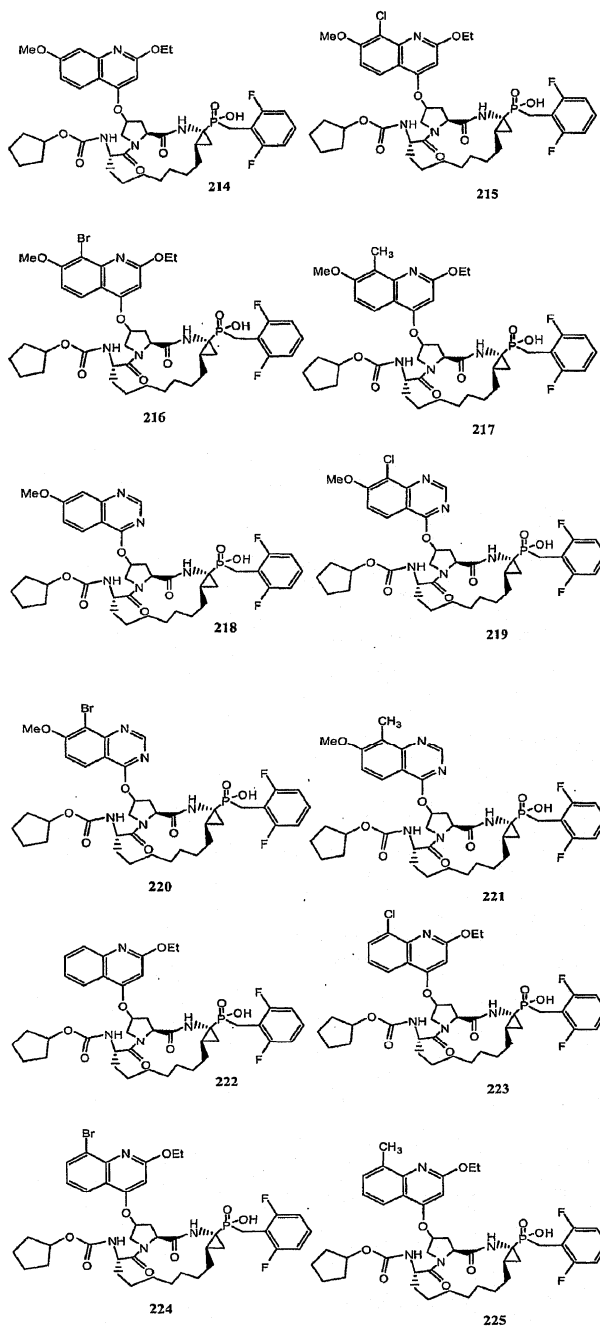
К раствору (C) (35 мг, 0,039 ммоль) в DME (1 мл)/H<sub>2</sub>O (0,1 мл) добавляют п-тозилгидразид (37 мг, 0,196 ммоль) и NaOAc (32 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 1,5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют несколько капель 1N HCl, чтобы подвести pH 2. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая 12,4 мг кислоты (D) с выходом 36%. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32-8,24 (m, 2H), 7,92 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,56-7,27 (m, 5H), 7,00 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,54 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,76-4,73 (m, 2H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,39 (t, J = 15,6 Гц, 1H), 3,24 (t, J = 14,6 Гц, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,79-1,19 (m, 31H); данные <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопии (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 42,77 (s, 1P). ЖХ/МС: M+1 = 893.

Пример 214. Получение соединений 214-225.

Используя способы, близкие к описанным в данном контексте, можно также получить следующие



соединения 214-225.



### Биологические анализы

Ферментативная активность NS3. Очищенную протеазу NS3 конъюгируют с пептидом NS4A и затем инкубируют с серийными разведениями соединения (в качестве растворителя используют ДМСО). Реакции начинают добавлением пептидного субстрата с двойной меткой и измеряют полученное в результате кинетическое повышение флуоресценции. Проводят нелинейную регрессию данных по скорости, чтобы рассчитать  $IC_{50}$ . Активность исходно тестируют в отношении генотипа протеазы 1b. В зависимости от активности, полученной в отношении генотипа 1b, можно тестировать дополнительные генотипы (1a, 2a, 3) и/или ферменты, устойчивые к ингибитору протеазы (мутанты D168Y, D168V или A156T). BILN-2061 используют в качестве контроля во всех анализах. В данном анализе оценивают репрезентативные соединения, соответствующие изобретению, и, как правило, обнаруживают, что они имеют значения  $IC_{50}$  меньше чем приблизительно 1 мкм.

Активность и цитотоксичность репликонов. Клетки Nuh-luc (стабильно реплицирующие репликон генотипа 1b I3891uc-ubi-neo/NS3-37ET Бартеншлагера) обрабатывают серийными разведениями соединения (в качестве растворителя используют ДМСО) в течение 72 ч. Число копий репликона измеряют по биолюминесценции и осуществляют нелинейную регрессию для расчета  $EC_{50}$ . Параллельные планшеты, обработанные теми же разведениями лекарственных препаратов, анализируют на цитотоксичность, используя анализ выживаемости клеток Promega CellTiter-Glo. В зависимости от активности, достигаемой в

отношении репликона 1b, соединения можно тестировать в отношении репликона генотипа 1a и/или репликонов, устойчивых к ингибитору, кодирующих мутации D168Y или A1 56T. BILN-2061 используют в качестве контроля во всех анализах. В данном анализе оценивают репрезентативные соединения, соответствующие изобретению, и, как правило, обнаруживают, что они имеют значения  $EC_{50}$  меньше чем приблизительно 5 мкМ.

#### **Эффект сывороточных белков на активность репликона**

Анализы репликонов проводят в нормальной среде для клеточных культур (DMEM + 10% FBS (сыворотка телячьих эмбрионов)) с добавлением физиологических концентраций человеческого сывороточного альбумина (40 мг/мл) или  $\alpha$ -кислого гликопротеина (1 мг/мл).  $EC_{50}$  в присутствии человеческих сывороточных белков сравнивают с  $EC_{50}$  в нормальной среде для определения кратности сдвига активности.

Избирательность ферментов. Ингибирование протеаз млекопитающих, включая свиную эластазу поджелудочной железы, человеческую лейкоцитарную эластазу, протеазу 3 и катепсин D измеряют при  $K_m$  для соответствующих субстратов для каждого фермента.  $IC_{50}$  для каждого фермента сравнивают с  $IC_{50}$ , полученным с протеазой 1b NS3 для расчета избирательности. Репрезентативные соединения, соответствующие изобретению, показывают активность.

Цитотоксичность на клетках MT-4: Клетки MT4 обрабатывают серийными разведениями соединений в течение пятидневного периода. Выживаемость клеток измеряют в конце периода обработки с использованием анализа Promega CellTiter-Glo и проводят нелинейную регрессию для расчета  $CC_{50}$ .

Концентрация соединений, связанная с клетками при  $EC_{50}$ : Культуры Huh-luc инкубируют с соединением в концентрациях, равных  $EC_{50}$ . В множестве точек времени (0-72 ч) клетки промывают 2X холодной средой и экстрагируют 85% ацетонитрилом, кроме того, экстрагируют образец среды, полученной в каждой точке времени. Экстракты клеток и сред анализируют ЖХ/МС/МС с целью определения молярной концентрации соединений в каждой фракции. Репрезентативные соединения, соответствующие изобретению, показывают активность.

Растворимость и стабильность: Растворимость определяют путем отбора аликвоты 10 мМ исходного раствора в ДМСО и получения соединения в конечной концентрации 100 мкМ в растворах тест-среды (PBS, pH 7,4 и 0,1N HCl, pH 1,5) при общей концентрации ДМСО 1%. Растворы тест-среды инкубируют при комнатной температуре при встряхивании в течение 1 ч. Затем растворы центрифугируют и выделенные супернатанты оценивают с помощью ВЭЖХ/УФ. Растворимость будут рассчитывать путем сравнения количества соединения, детектируемого в определенном тест-растворе с количеством, детектируемым в ДМСО в той же концентрации. Кроме того, будут определять стабильность соединений после 1 ч инкубирования с PBS при 37°C.

Стабильность в криоконсервированных человеческих, собачьих и крысиных гепатоцитах: Каждое соединение инкубируют до 1 ч в суспензиях гепатоцитов (100 мкл, 80000 клеток/лунку) при 37°C. Криоконсервированные гепатоциты восстанавливают в бессывороточной среде для инкубирования. Суспензию переносят в 96-луночные планшеты (50 мкл/лунку). Соединения разводят до 2 мкМ в среде для инкубирования и затем добавляют к суспензиям гепатоцитов для начала инкубирования. Образцы берут в точках 0, 10, 30 и 60 мин после начала инкубирования и реакцию будут гасить смесью, состоящей из 0,3% муравьиной кислоты в 90% ацетонитриле/10% воде. Концентрацию соединения в каждом образце анализируют, используя ЖХ/МС/МС. Полупериод исчезновения соединения в суспензии гепатоцитов определяют установлением соответствия данных зависимости концентрации от времени монофазному экспоненциальному уравнению. Данные будут также масштабировать, чтобы представить внутренний печеночный клиренс и/или общий печеночный клиренс.

Стабильность во фракции печеночных S9 человека, собаки и крысы: каждое соединение инкубируют до 1 ч в суспензии S9 (500 мкл, 3 мг белка/мл) при 37°C (n = 3). Соединения добавляют к суспензии S9, чтобы начать инкубирование. Образцы берут в точках 0, 10, 30 и 60 мин после начала инкубирования. Концентрацию соединения в каждом образце анализируют, используя ЖХ/МС/МС. Полупериод исчезновения соединения в суспензии S9 определяют установлением соответствия данных зависимости концентрации от времени монофазному экспоненциальному уравнению.

Проницаемость Caco-2: Соединения анализируют по контракту (Absorption Systems, Exton, PA). Соединения представляют исполнителю для проведения слепого анализа. Будут измерять как прямую (А-к-В), так и обратную (В-к-А) проницаемость. Монослои Caco-2 выращивают до конfluence на покрытых коллагеном микропористых поликарбонатных мембранах в 12-луночных планшетах Costar TranswellRR. Соединения дозируют на апикальную сторону для прямой проницаемости (А-к-В) и

дозировать на базолатеральную сторону для обратной проницаемости (В-к-А). Клетки инкубируют при 37°C с 5%  $CO_2$  в термостате с увлажнением. В начале инкубирования и в точках 1 ч и 2 ч после инкубирования из принимающей камеры отбирают аликвоту 200-мкл и заменяют свежим буфером для анализов. Концентрацию соединения в каждом образце определяют с помощью ЖХ/МС/МС. Рассчитывают эффективную проницаемость Papp. Связывание белка плазмы:

Связывание белка плазмы измеряют путем равновесного диализа. Каждое соединение вводят в чистую плазму в конечной концентрации 2 мкМ. Плазму после введения и фосфатный буфер помещают в

противоположных сторонах собранных камер для диализа, которые затем будут медленно вращать в бане при 37°C. В конце инкубирования определяют концентрацию соединения в плазме и фосфатном буфере. Долю несвязанного рассчитывают, используя следующее уравнение:

$$\% \text{ Несвязанного} = 100 \cdot \left( \frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

где  $C_f$  и  $C_b$  представляют собой концентрации свободного и связанного, определяемые как концентрации в буфере и плазме после диализа, соответственно.

Определение профиля СYP450.

Каждое соединение инкубируют с каждым из 5 рекомбинантных ферментов СYP450 человека, включая СYP1A2, СYP2C9, СYP3A4, СYP2D6 и СYP2C19 в присутствии и в отсутствие NADPH. Серийные образцы будут отбирать из инкубационной смеси в начале инкубирования и в точках 5, 15, 30, 45 и 60 мин после начала инкубирования. Концентрацию соединения в инкубационной смеси определяют ЖХ/МС/МС. Долю соединения, остающуюся после инкубирования в каждой точке времени, рассчитывают путем сравнения с образцом в начале инкубирования.

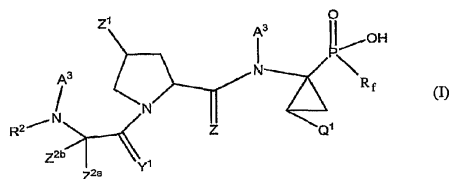
Стабильность в крысиной, собачьей, обезьяньей и человеческой плазме.

Соединения будут инкубировать до 2 ч в плазме (крысиной, собачьей, обезьяньей или человеческой) при 37°C. Соединения добавляют к плазме в конечных концентрациях 1 и 10 мкг/мл. Аликвоты берут в точках 0, 5, 15, 30, 60 и 120 мин после добавления соединения. Концентрацию соединений и основных метаболитов в каждой точке времени измеряют ЖХ/МС/МС.

Все публикации, патенты и патентные документы включены в виде ссылки в данном документе, как если бы они были отдельно включены в виде ссылки. Изобретение описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и способы. Однако следует иметь в виду, что можно сделать множество вариантов и модификаций, оставаясь при этом в рамках сущности и объема изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Фосфинатные соединения формулы I

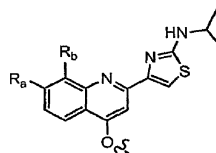


где  $R^2$  означает  $-C(O)OC_1-C_6$ алкил,  $-C(O)OC_3-C_6$ циклоалкил,  $-C(O)C_1-C_6$ алкил,  $-C(O)C_1-C_6$ алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы заместителей, включающей галоген, аминогруппу, фенил,  $-C(O)CH_2C_3-C_8$ циклоалкил,  $C_6$ арил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы заместителей, включающей  $C_1-C_6$ алкил и  $CF_3$ ,  $C_3-C_6$ гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N и S, необязательно замещенный  $C_1-C_6$ алкилом,  $-SO_2-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном,  $-C(CH_3)C=NHC_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном;

$Y^1$  независимо представляет собой O;

Z представляет собой O;

$Z^1$  означает



$R^a$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкокси;

$R^b$  представляет собой H, F, Cl, Br, I или  $(C_{1-6})$ алкил;

$Z^{2b}$  представляет собой H,  $(C_{1-6})$ алкил,  $(C_{2-8})$ алкенил или  $(C_{2-8})$ алкинил;

$Q^1$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил,  $(C_{2-8})$ алкенил;

$Z^{2a}$  представляет собой H; или

$Q^1$  и  $Z^{2a}$  вместе образуют необязательно замещенную  $C_1-C_6$ алкилом группу  $-(CH_2)_n-(CH=CH)_m$ , где  $n=5-8$ ,  $m=0-1$ , причем по меньшей мере одна из  $-CH_2-$ групп может быть замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из групп O, NH и  $-SO_2-$ ;

$A^3$  представляет собой H;

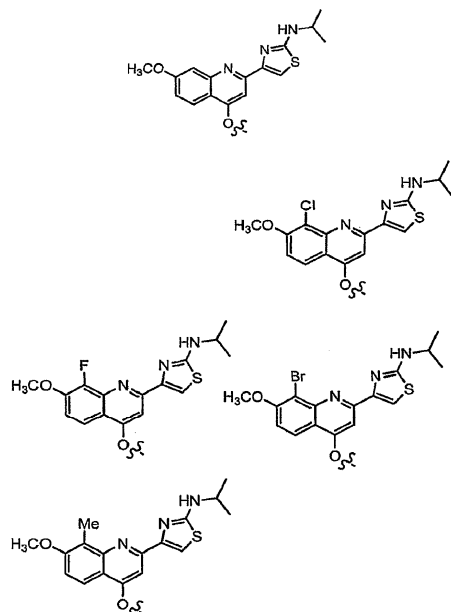
$R_f$  представляет собой H,  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил,  $C_2-C_6$ алкинил,  $C_6$ арил,  $C_5-C_6$ гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S, или  $C_3-C_6$ циклоалкил;

$R_f$  необязательно замещен по меньшей мере одним  $R_g$ ;

каждое  $R_g$  независимо представляет собой гало, гидроксигруппу, циано,  $C_6$ арилтио,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_6$ арил,  $C_5$ - $C_6$ гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы гетероатомов, включающей N, O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $NR_hR_i$ ,  $-C(=O)NR_hR_i$ , где каждый арил и гетероарил необязательно замещены по меньшей мере одним  $C_1$ - $C_6$ алкилом, гало, гидроксигруппой, циано, нитро, амино,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, гало $C_1$ - $C_6$ алкилом или гало $C_1$ - $C_6$ алкокси, и

каждый  $R_h$  и  $R_i$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галоалкил; или их фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединения по п.1, в которых  $Z^1$  выбрано из группы, состоящей из

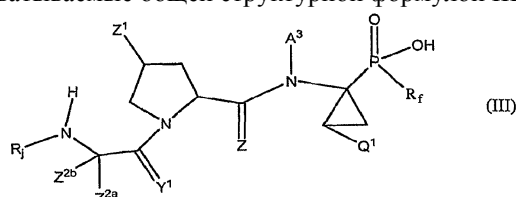


3. Соединения по п.1, в которых  $R_f$  представляет собой ( $C_{1-6}$ )алкил, замещенный фенольным циклом, который необязательно замещен одним, двумя или тремя  $C_1$ - $C_6$ алкилами, гало, гидроксигруппой, циано, нитро, амино,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, гало $C_1$ - $C_6$ алкилами или гало $C_1$ - $C_6$ алкокси.

4. Соединения по п.1, в которых  $R_f$  представляет собой бензил или фенетил, который необязательно замещен одним, двумя или тремя  $C_1$ - $C_6$ алкилами, гало, гидроксигруппой, циано, нитро, амино,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, гало $C_1$ - $C_6$ алкилами или гало $C_1$ - $C_6$ алкокси.

5. Соединения по п.1, в которых  $R_f$  представляет собой H, метил, этил, пропил, бутил, циклопропилметил, 3-бутенил, 2-метилпропил, изопропил, винил, цис-1-пропенил, транс-1-пропенил, цис-1-бутенил, 2-метилпропенил, 2-фенилвинил, 2-фенилэтинил, 3-метил-2-бутенил, 2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-2-метилпропил, цианометил, метоксиметил, N-(2,2,2-трифторэтил)-2-аминоэтил, фенетил, 2-хлорфенетил, 2-фторфенетил, 2-метилфенетил, 2-хлор-6-фторфенетил, фенилтиометил, бензил, 4-фторбензил, 3-фторбензил, 2-фторбензил, 4-цианобензил, 3-цианобензил, 2-цианобензил, 4-метоксибензил, 3-метоксибензил, 2-метоксибензил, 2-бромбензил, 2-трифторметоксибензил, 2-изопропоксибензил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-метилбензил, 2-этилбензил, 4-трифторметилбензил, 3-трифторметилбензил, 2-трифторметилбензил, 4-хлорбензил, 3-хлорбензил, 2-хлорбензил, 2,6-дифторбензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2,6-дихлорбензил, 2-метокси-6-фторбензил, 2,6-диметилбензил, 2,6-дифтор-3-хлорбензил, 2,6-дифтор-4-хлорбензил, 2-хлор-3,6-дифторбензил, 2,3,6-трифторбензил, 3-хлор-2,4-дифторбензил, 2-хлор-3,6-дифторбензил, 2,3-дихлор-6-фторбензил, 2-нитробензил, 2-аминобензил, 2-тиенилметил, 2-фурилметил, 3-фурилметил, 5-трифторметилфур-2-илметил, 5-пиразолилметил, 2-оксазолилметил, 4-метилтиазол-2-илметил, 3-пиридил, 2-пиридилметил, 3-гидрокси-2-пиридилметил, 6-хлор-2-пиридилметил, 2-пиразинилметил, 5-пиримидинилметил, 2-пиримидинилметил, 4-пиримидинилметил, фенил, 2-тиазолил, N,N-диметиламинокарбонилметил, N-метиламинокарбонилметил, аминокарбонилметил, 1-пропинил или 2-метилтиазол-4-илметил.

6. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой III

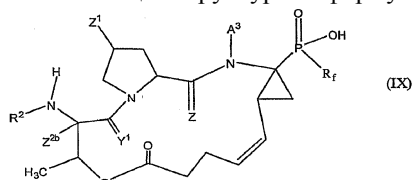


где  $R_j$  представляет собой циклопентилоксикарбонил, 1-[N-(2,2,2-трифторэтил)имино]этил,  $\alpha,\alpha$ -

дифторфенетил, циклопентилацетил, бутаноил, 4,4,4-трифторбутаноил, 3,3,3-трифторпропилсульфонил, 3,3-диметилбутаноил, циклопентиламинокарбонил, 2-норборнилацетил, 2-амино-3,3-диметилбутаноил, 4-метилфенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил, 3,3,3-трифторпропаноил, 5,5,5-трифторпентаноил, трет-бутиламинокарбонил, 2,2-диметилпропоксикарбонил или 4-трет-бутилтиазол-2-ил,

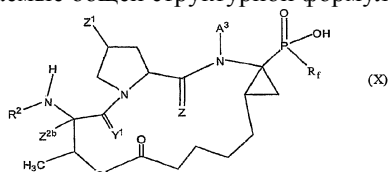
и их фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой IX



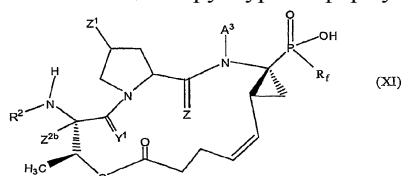
и их фармацевтически приемлемые соли.

8. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой X



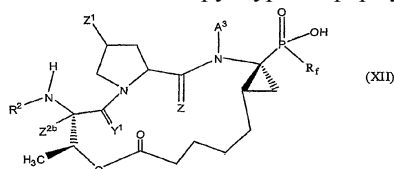
и их фармацевтически приемлемые соли.

9. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой XI



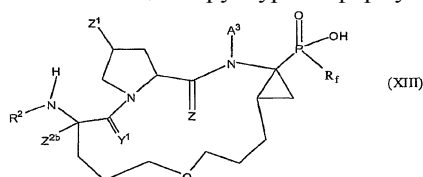
и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарственные формы.

10. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой XII



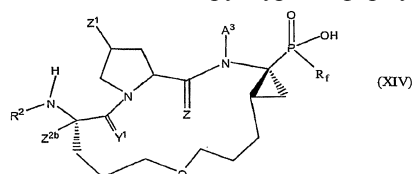
и их фармацевтически приемлемые соли.

11. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой XIII



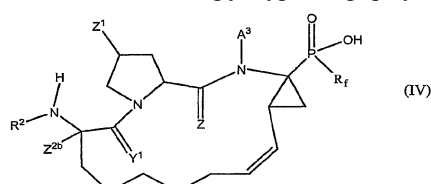
и их фармацевтически приемлемые соли.

12. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой XIV



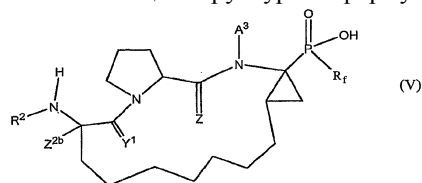
и их фармацевтически приемлемые соли.

13. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой IV



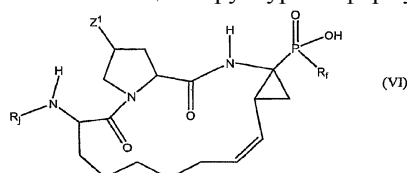
и их фармацевтически приемлемые соли.

14. Соединения по п. 1, охватываемые общей структурной формулой V



и их фармацевтически приемлемые соли.

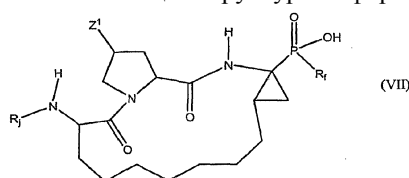
15. Соединения по п. 13, охватываемые общей структурной формулой VI



где R<sub>j</sub> представляет собой циклопентилоксикарбонил, 1-[N-(2,2,2-трифторэтил)имино]этил, α,α-дифторфенетил, циклопентилацетил, бутаноил, 4,4,4-трифторбутаноил, 3,3,3-трифторпропилсульфонил, 3,3-диметилбутаноил, циклопентиламинокарбонил, 2-норборнилацетил, 2-амино-3,3-диметилбутаноил, 4-метилфенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил, 3,3,3-трифторпропаноил, 5,5,5-трифторпентаноил, трет-бутиламинокарбонил, 2,2-диметилпропоксикарбонил или 4-трет-бутилтиазол-2-ил,

или их фармацевтически приемлемые соли.

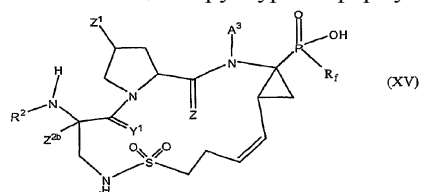
16. Соединения по п. 14, охватываемые общей структурной формулой VII



где R<sub>j</sub> представляет собой циклопентилоксикарбонил, 1-[N-(2,2,2-трифторэтил)имино]этил, α,α-дифторфенетил, циклопентилацетил, бутаноил, 4,4,4-трифторбутаноил, 3,3,3-трифторпропилсульфонил, 3,3-диметилбутаноил, циклопентиламинокарбонил, 2-норборнилацетил, 2-амино-3,3-диметилбутаноил, 4-метилфенил, 4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 2-трифторметилфенил, 3,3,3-трифторпропаноил, 5,5,5-трифторпентаноил, трет-бутиламинокарбонил, 2,2-диметилпропоксикарбонил или 4-трет-бутилтиазол-2-ил,

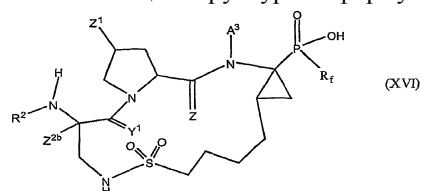
или их фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединения по п. 1, охватываемые общей структурной формулой XV



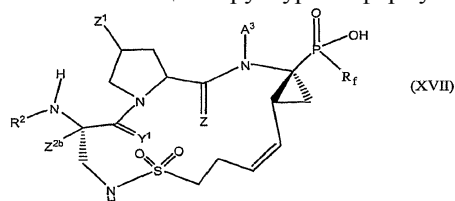
и их фармацевтически приемлемые соли.

18. Соединения по п. 1, охватываемые общей структурной формулой XVI



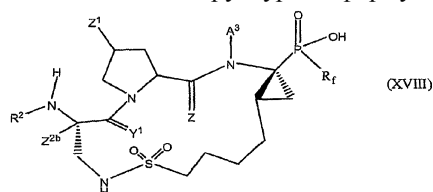
и их фармацевтически приемлемые соли.

19. Соединения по п. 1, охватываемые общей структурной формулой XVII



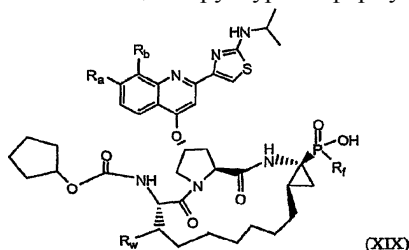
и их фармацевтически приемлемые соли.

20. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой XVIII



и его фармацевтически приемлемую соль.

21. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой XIX



где  $R_a$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкокси;

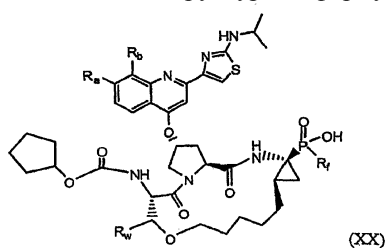
$R_b$  представляет собой H, F, Cl, Br, I или  $(C_{1-6})$ алкил;

$R_f$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который замещен  $C_6$ арилом, который необязательно замещен по меньшей мере одним  $C_1$ - $C_6$ алкилом, гало, гидрокси, циано, нитро, amino,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, гало $C_1$ - $C_6$ алкилом или гало $C_1$ - $C_6$ алкокси, и

$R_w$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкил,

и их фармацевтически приемлемые соли.

22. Соединения по п.1, охватываемые общей структурной формулой XX



где  $R_a$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкокси;

$R_b$  представляет собой H, F, Cl, Br, I или  $(C_{1-6})$ алкил;

$R_f$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, который замещен  $C_6$ арилом, который необязательно замещен по меньшей мере одним или более  $C_1$ - $C_6$ алкилом, гало, гидрокси, циано, нитро, amino,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, гало $C_1$ - $C_6$ алкилом или гало $C_1$ - $C_6$ алкокси, и  $R_w$  представляет собой H или  $(C_{1-6})$ алкил, и их фармацевтически приемлемые соли.

23. Соединения по п.21 или 22, в которых  $R_a$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкокси.

24. Соединения по п.21 или 22, в которых  $R_a$  представляет собой метокси.

25. Соединения по п.21, в которых  $R_b$  представляет собой H, F, Cl, Br, I или  $(C_{1-6})$ алкил.

26. Соединения по п.21, в которых  $R_b$  представляет собой H.

27. Соединения по п.21, в которых  $R_b$  представляет собой F, Cl, Br или I.

28. Соединения по п.21, в которых  $R_b$  представляет собой Cl.

29. Соединения по п.21, в которых  $R_b$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил.

30. Соединения по п.21, в которых  $R_f$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил, замещенный фенольным циклом, который необязательно замещен одним, двумя или тремя  $C_1$ - $C_6$ алкилами, гало, гидрокси, циано, нитро, amino,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, гало $C_1$ - $C_6$ алкилами или гало $C_1$ - $C_6$ алкокси.

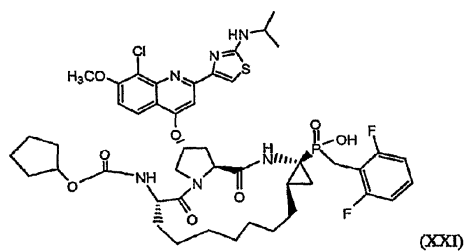
31. Соединения по п.21, в которых  $R_f$  представляет собой бензил или фенетил, который необязательно замещен одним, двумя или тремя  $C_1$ - $C_6$ алкилами, гало, гидрокси, циано, нитро, amino,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, гало $C_1$ - $C_6$ алкилами или гало $C_1$ - $C_6$ алкокси.

32. Соединения по п. 21, в которых  $R_f$  представляет собой 2,6-дифторбензил.

33. Соединения по п.21, в которых  $R_w$  представляет собой метил.

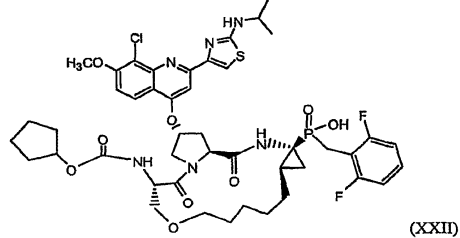
34. Соединения по п.21, в которых  $R_w$  представляет собой водород.

35. Фосфинатное соединение, охватываемое структурной формулой XXI



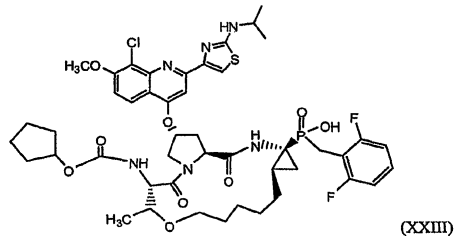
и его фармацевтически приемлемые соли.

36. Фосфинатное соединение, охватываемое структурной формулой XXII



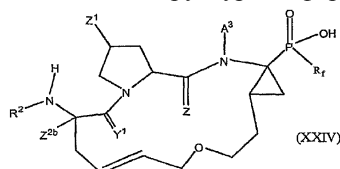
и его фармацевтически приемлемые соли.

37. Фосфинатное соединение, охватываемое структурной формулой XXIII



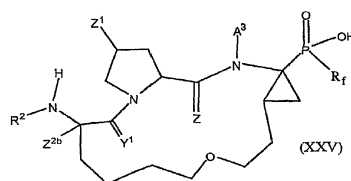
и его фармацевтически приемлемые соли.

38. Соединения по п. 1, охватываемые общей структурной формулой XXIV



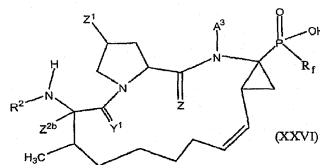
и их фармацевтически приемлемые соли.

39. Соединения по п. 1, охватываемые общей структурной формулой XXV



и их фармацевтически приемлемые соли.

40. Соединение по п. 1, охватываемые общей структурной формулой XXVI



и их фармацевтически приемлемые соли.

