

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014584

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2010.12.30**

(21) Номер заявки: **200601400**

(22) Дата подачи: **2005.01.28**

(51) Int. Cl. **C07K 5/02** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 245/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ NS-3 СЕРИНОВОЙ ПРОТЕАЗЫ HCV

(31) **0400199-6; 0401288-6; 0402562-3**

(32) **2004.01.30; 2004.05.19; 2004.10.22**

(33) **SE**

(43) **2007.02.27**

(86) **PCT/SE2005/000097**

(87) **WO 2005/073195 2005.08.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**МЕДИВИР АБ (SE); ТИБОТЕК ФАР-
МАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД. (IE)**

(72) Изобретатель:

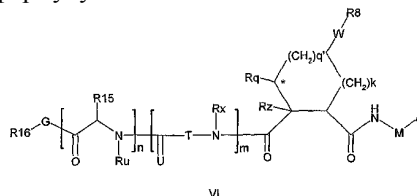
**Росенквист Оса, Торстенссон Фредрик,
Йоханссон Пер-Ола, Кварнстрем Ингемар,
Самуэльссон Бертиль, Вальберг Ханс
(SE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н., Павловский А.Н. (RU)

(56) **WO-A-0059929**

(57) Описаны пептидомиметические соединения, которые ингибируют NS-3 протеазу вируса гепатита С (HCV). Соединения имеют формулу



VI

определение переменных которой представлено в описании. Соединения включают карбоциклическую единицу P2 в сочетании с новыми связями с теми частями ингибитора, которые более отдалены от номинального места расщепления природного субстрата, где связь имеет обратную ориентацию пептидных связей на удаленной стороне по отношению к тем, которые проксимальны к месту расщепления.

014584

B1

B1

014584

Область техники

Данное изобретение относится к новым ингибиторам NS-3 сериновой протеазы флавивируса HCV и к способам их применения при лечении или профилактике HCV.

Предшествующий уровень техники

NS-3 сериновая протеаза HCV представляет собой многофункциональный белок, который содержит домен сериновой протеазы и домен геликазы РНК. Кофактор протеазы NS4A, который представляет собой относительно небольшой белок, безусловно требуется для усиления активности сериновой протеазы. NS-3 сериновая протеаза играет существенную роль в жизненном цикле вируса. Из результатов исследования места связывания субстрата, показанных рентгеноструктурным анализом, видно, что место связывания NS-3 протеазы крайне ограничено и незащищено от растворителя, что делает создание ингибитора маленькой молекулы сложной проблемой.

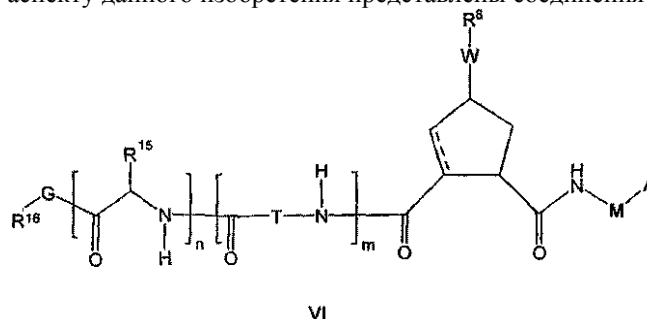
Полагают, что два ингибитора протеазы HCV проходят стадию клинических испытаний, а именно BILN-2061 от Boehringer Ingelheim, рассмотренный в WO 0059929, и VX-950 от Vertex, рассмотренный в WO 0387092. Ряд подобных пептидомиметических ингибиторов протеазы HCV также предложен в академической и патентной литературе. Общим для большинства таких пептидомиметиков известного уровня техники является присутствие производного L-пролина в положении P2 ингибитора и взаимодействие с S2 подсайтом фермента протеазы HCV. В BILN-2061 L-пролин замещен в положении 4 хинолиновым простым эфиром, а VX-950 содержит карбоциклическое кольцо, сконденсированное с кольцом L-пролина. Большинство пептидомиметиков, кроме того, содержат дополнительные производные L-аминокислоты, связанные с пептидом в положении P3, а также большинство предложенных ингибиторов также включают дополнительные производные L-аминокислоты в положениях P4, P5 и P6.

Стало очевидным, что продолжительное введение BILN-2061 или VX-950 вызывает появление мутантов HCV, которые устойчивы к соответствующим лекарственным средствам, так называемых мутантов, "избегающих лекарственное средство". Такие мутанты, "избегающие лекарственное средство", имеют характерные мутации в геноме протеазы HCV, в особенности D168V, D168Y и/или A165S. Таким образом, полагают, что принципы лечения HCV имеют сходство с лечением ВИЧ, при котором легко возникают "избегающие лекарственное средство" мутации. Следовательно, существует необходимость в дополнительных лекарственных средствах с другой формой устойчивости, которые позволят обеспечивать лечение пациентам с отсутствием эффекта, и вполне вероятно, что в будущем комбинированная терапия с применением множества лекарственных средств станет нормой даже для лечения первой линии.

Опыт, полученный для лекарственных средств против ВИЧ, в частности для ингибиторов протеазы ВИЧ, акцентирует внимание на том, что режимы субоптимальной фармакокинетики и комплексного дозирования быстро дадут непреднамеренные недостаточные совпадения. Это, в свою очередь, означает, что 24-часовая самая низкая концентрация (минимальная концентрация в плазме) для соответствующих лекарственных средств, вводимых в режиме ВИЧ, часто падает ниже порога IC_{90} или ED_{90} для больших периодов суток. Считается, что 24-часовой самый низкий уровень, составляющий, по крайней мере, IC_{50} и более реально IC_{90} или ED_{90} , является существенным для замедления развития мутантов, "избегающих лекарственное средство", и достижения необходимой фармакокинетики и метаболизма лекарственного средства, и такой самый низкий уровень позволяет поставить четкую задачу при создании лекарственных средств. Сильная пептидомиметическая природа ингибиторов протеазы HCV известного уровня техники с множеством пептидных связей в исходных конфигурациях создает фармакокинетические препятствия для эффективных режимов дозирования.

Сущность изобретения

Согласно первому аспекту данного изобретения представлены соединения формулы VI



где А является $C(=O)OR^1$, $C(=O)NHSO_2R^2$, $C(=O)NHR^3$ или CR^4R^4 ,

R^1 является водородом, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом;

R^2 является C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом;

R^3 является C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом, $-O-C_1$ - C_6 -алкилом, $-O-C_0$ - C_3 -алкилкарбоциклилом, $-O-C_0$ - C_3 -алкилгетероциклилом;

R^4 является галогеном, amino или OH или

R^4 и R^4 являются=O;
 R^4 является C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом;
 R^2 , R^3 и R^4 , каждый необязательно, замещены от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, оксо, нитрил, азидо, нитро, C_1 - C_6 -алкил, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклил, C_0 - C_3 -алкилгетероциклил, $NH_2C(=O)-$, $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-C(=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHSOpRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ и $Y-NRaC(=O)ORb$;
 Y независимо является связью или C_1 - C_3 -алкиленом;
 Ra независимо является H или C_1 - C_3 -алкилом;
 Rb независимо является H, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом или C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом;
 r независимо равно 1 или 2;
 M является CR^7R^7 или NRu ;
 Ru является H или C_1 - C_3 -алкилом;
 R^7 является C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкилом или C_2 - C_6 -алкенилом, любой из которых необязательно замещен от 1 до 3 атомами галогена или амина, $-SH$ или C_0 - C_3 -алкилциклоалкильной группой или R^7 является J;
 R^7 является H или взятый вместе с R^7 образует C_3 - C_6 -циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное R^{7a} , где R^{7a} является C_1 - C_6 -алкилом, C_3 - C_5 -циклоалкилом, C_2 - C_6 -алкенилом, любой из которых может быть необязательно замещен галогеном; или R^{7a} является J;
 q' равно 0 или 1;
 k равно от 0 до 3;
 Rz является H или вместе с отмеченным звездочкой атомом углерода образует олефиновую связь;
 Rq является H или C_1 - C_6 -алкилом;
 W является $-CH_2-$, $-O-$, $-OC(=O)H-$, $-OC(=O)-$, $-S-$, $-NH-$, $-NRa-$, $-NHSO_2-$, $-NHC(=O)NH-$ или $-NHC(=O)-$, $-NHC(=S)NH-$ или связью;
 R^8 является системой колец, включающей 1 или 2 насыщенных, частично насыщенных или ненасыщенных кольца, каждое из которых содержит 4-7 атомов в кольце и каждое из которых содержит от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из S, O и N, где система колец необязательно отделяется от W C_1 - C_3 -алкильной группой; или
 R^8 является C_1 - C_6 -алкилом; любая из R^8 групп может быть необязательно моно-, ди- или тризамещена R^9 ;
 R^9 независимо выбирают из группы, включающей галоген, оксо, нитрил, азидо, нитро, C_1 - C_6 -алкил, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклил, C_0 - C_3 -алкилгетероциклил, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-C(=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHSOpRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ и $Y-NRaC(=O)ORb$; где указанная карбоциклильная или гетероциклильная группа необязательно замещена R^{10} ;
 R^{10} является C_1 - C_6 -алкилом, C_3 - C_7 -циклоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, амина, сульфонилом, (C_1 - C_3 -алкил)сульфонилом, NO_2 , OH, SH, галогеном, галоалкилом, карбоксилом, амидо;
 Rx является H или C_1 - C_5 -алкилом или Rx является J;
 T является $-CHR^{11}-$ или $-NRd$, где Rd является H, C_1 - C_3 -алкилом или Rd является J;
 R^{11} является H, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом, любой из которых может быть замещен галогеном, оксо, нитрилом, азидо, нитро, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-C(=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHSOpRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ и $Y-NRaC(=O)ORb$; или R^{11} является J;
 J , если присутствует, является одиночной 3-10-членной насыщенной или частично ненасыщенной алкиленовой цепью, идущей от R^7/R^7 циклоалкила или от атома углерода, к которому присоединен R^7 , до одного из Rd , Rj , Rx , Ry , или R^{11} с образованием макроцикла, где цепь необязательно прерывается от 1 до 3 гетероатомами, независимо выбранными из $-O-$, $-S-$ или $-NR^{12}-$ и где от 0 до 3 атомов углерода в цепи необязательно замещены R^{14} ;
 R^{12} является H, C_1 - C_6 -алкилом, C_3 - C_6 -циклоалкилом или $C(=O)R^{13}$;
 R^{13} является C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом;
 R^{14} независимо выбирают из группы, включающей H, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, гидроксид, галоген, амина, оксо, тио и C_1 - C_6 -тиоалкил;
 m равно 0 или 1;
 n равно 0 или 1;
 U является=O или отсутствует;
 R^{15} является H, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом, любой из которых может быть замещен галогеном, оксо, нитрилом, азидо, нитро, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-C(=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHS(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ и $Y-NRaC(=O)ORb$;
 G является $-O-$, $-NRy-$, $-NRjNRj-$;

Ry является H, C₁-C₃-алкилом; или Ry является J;
 один из Rj является H и другой Rj является H или J;
 R¹⁶ является H или R¹⁶ является C₁-C₆-алкилом, C₀-C₃-алкилкарбоциклилом, C₀-C₃-алкилгетероциклилом, любой из которых может быть замещен галогеном, оксо, нитрилом, азидо, нитро, C₁-C₆-алкилом, C₀-C₃-алкилкарбоциклилом, C₀-C₃-алкилгетероциклилом, NH₂CO-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-C(=O)NRaRb, Y-NRaC(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb и Y-NRaC(=O)ORb;
 или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Не претендуя на теорию и на определение экспериментальных способов связывания с определенными переменными, понятийные концепции P1, P2, P3 и P4 в данном описании представлены только для удобства и имеют в основном их обычные значения, показанные в Schechter & Berger (1976), Biochem. Biophys. Res. Comm. 27 157-162, и означают те положения ингибитора, которые предположительно заполняют S1, S2, S3 и S4 подсайты фермента соответственно, где S1 является соседним к месту расщепления и S4 удален от места расщепления. Независимо от способа связывания компоненты, определенные в формуле VI и т.д., попадают в объем данного изобретения. Например, полагают, что концевая группа R¹⁶-G может взаимодействовать с S3 и S4 подсайтами, особенно когда m и/или n равно 0.

Различные варианты данного изобретения могут быть номинально представлены как R¹⁶-G-P4-P3-P2-P1, где P3 и/или P4 могут отсутствовать. P1, P3 и P4, каждый, представляют собой функциональный блок, состоящий из производного природной или не природной аминокислоты, P2 представляет собой замещенный карбоциклический остаток и R¹⁶-G является концевой группой. Функциональные блоки обычно связаны между собой амидными связями, которые реверсированы относительно друг друга на каждой стороне функционального блока P2 в соединениях в соответствии с данным изобретением.

Другие аспекты данного изобретения включают фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с данным изобретением, такое как определено выше, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Соединения и композиции в соответствии с данным изобретением применяются в способах медицинского лечения или профилактики HCV инфекций у человека. Следовательно, другой аспект изобретения включает применение соединения, такого как определено выше, в терапии, например при изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения флавивирусных инфекций у человека или животных.

Примеры флавивирусов включают BVDV, тропическую лихорадку и особенно - HCV.

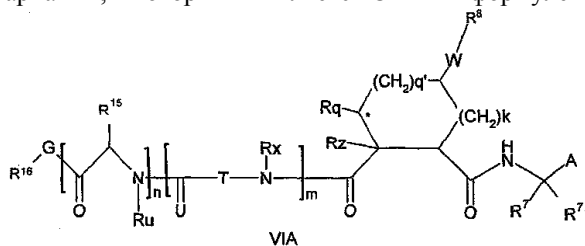
В соединениях в соответствии с данным изобретением амидная связь, связывающая P2 и P3 вместе, реверсирована по отношению к амидной связи, связывающей P1 и P2, т.е. производные аминокислоты P1 и P3 на каждой стороне каркаса P2, оба сопряжены через функциональные аминогруппы с кислотными группами на каждой стороне каркаса P2. Это означает, что боковые цепи P3 и P4 (включая концевую группу R¹⁶ до той степени, пока она взаимодействует с S3 или S4) указывают на противоположные направления по сравнению с природным пептидным субстратом. Другим последствием реверсированных аминокислот P3 и P4 является то, что боковые цепи этих аминокислот смещены на один атом снаружи по сравнению с природным пептидным субстратом.

Изменение направления боковых цепей P3 и P4 таким образом, как полагают, благоприятствует не природным D стереохимиям для заполняющих ниши групп (например, боковых цепей) P3, и/или P4, и/или R¹⁶. Конечно, такие соединения обычно являются высокоактивными и попадают в объем данного изобретения. Однако неожиданно было обнаружено, что даже соединения в соответствии с данным изобретением, имеющие поковые цепи L-аминокислоты в P3 и/или P4, демонстрируют хорошую активность, несмотря на то, что соответствующие объекты должны подходить к карману S3 или S4 с различных углов относительно природного пептидного субстрата. Следовательно, L-стереохимия в R¹¹ и/или R¹⁵ и/или соответствующая конфигурация в R¹⁶ к мимической L-стереохимии является преимущественным аспектом данного изобретения.

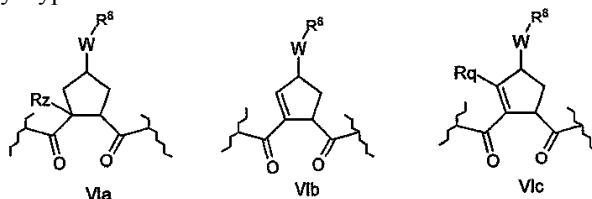
Различный угол подхода к S3 и/или S4 карманам также играет роль в способности соединений в соответствии с данным изобретением избегать форм устойчивости, демонстрируемых ингибиторами протеазы HCV известного уровня техники, которые до настоящего времени имеют обычную пептидную основную цепь из остатков природных или не природных L-аминокислот. Что касается обратной транскриптазы ВИЧ, которая известна как быстрый генератор мутантов, "избегающих лекарственное средство" при селективном воздействии антивирусной терапии, NS5A РНК-зависимая РНК полимеразы HCV имеет очень слабую подтвержденную способность к считыванию. Это, в свою очередь, означает, что полимеразы HCV в значительной степени подвержена ошибке и похоже, что характерные формы устойчивости возникают, когда противовирусные средства для HCV вводят в течение длительных периодов. Даже перед началом очевидно, что BILN 2061 с практически полностью пептидной основной цепью (хотя и макрокристаллизованной) и ингибитор NS-3 протеазы VX-950 от Vertex с линейной пептидной основной цепью в P3 и P4 быстро вызывают характерные устойчивые мутации в положениях 155, 156 или 168 NS-3 протеазы (Lin et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(17):17808-17).

Предпочтительная группа соединений в соответствии с данным изобретением включает те, в которых P1 является производным гидразина, где M является NRu, где Ru обычно является H или C₁-C₃-алкилом. Соединения, в которых M является CR⁷R^{7'}, являются другим предпочтительным аспектом данного изобретения.

Предпочтительные варианты, в которых M является CR⁷R^{7'} в формуле VI, включают формулу VIA

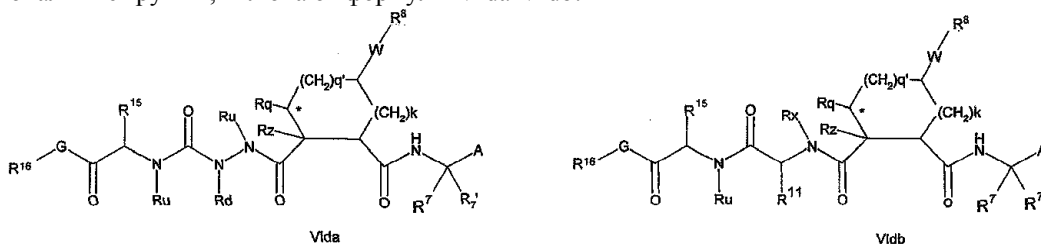


Предпочтительные значения для q' и k в формуле VI включают 1:1, 1:2, 1:3, 2:2, 2:3, более предпочтительно 0:2 и 0:0 наиболее предпочтительно, 0:1, где предпочтительные соединения содержат одну из следующих частичных структур:



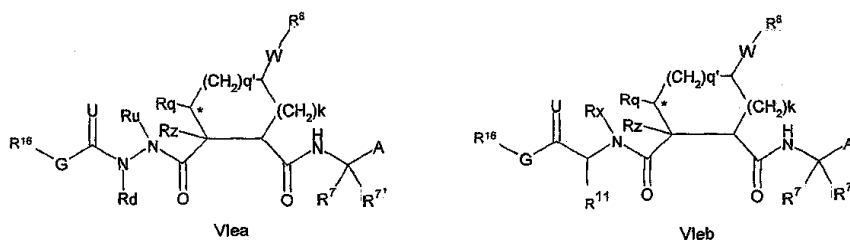
особенно где Rz является H или Rq является H или метилом.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут содержать обе P3 и p4 функциональные группы, где m и n оба равны 1. Предпочтительные варианты формулы VI, включающей обе P3 и p4 функциональные группы, включают формулы VIda-VIdb:



Альтернативные варианты включают структуры, соответствующие формулам VIda и VIdb, где M является NRu.

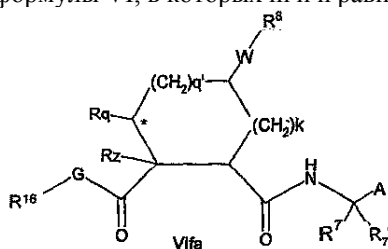
Альтернативные конфигурации соединений в соответствии с данным изобретением включают P3, но не включают P4 функциональную группу, где m равно 1 и n равно 0. Предпочтительные варианты формулы VI, содержащие P3, но не содержащие P4 функциональную группу, включают формулы VIda-VIdb:



Альтернативные варианты включают структуры, соответствующие формулам VIda и VIdb, где M является NRu.

Другие альтернативные конфигурации соединений в соответствии с данным изобретением включают те, в которых m и n равны нулю и, таким образом, группы R¹⁶-G примыкают к P2, но, как отмечено выше, концевая группа R¹⁶-G может взаимодействовать предпочтительно с S3 и/или S4.

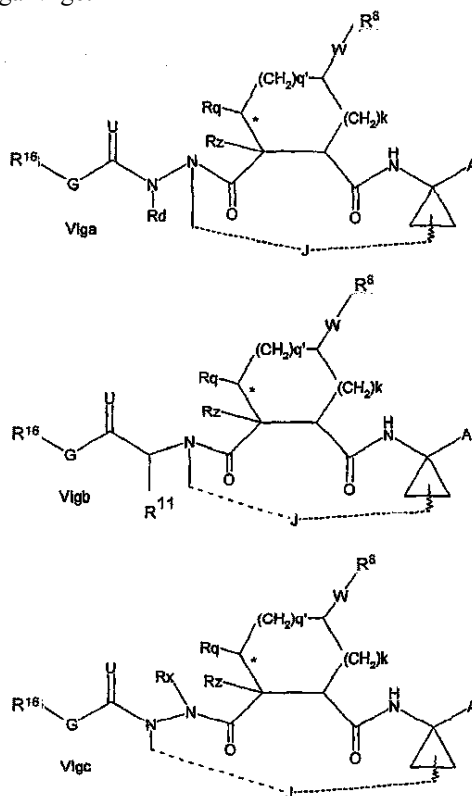
Предпочтительные варианты формулы VI, в которых m и n равны нулю, включают формулу VIfa



Альтернативные варианты включают структуры, соответствующие формуле VIfa, где M является NRu.

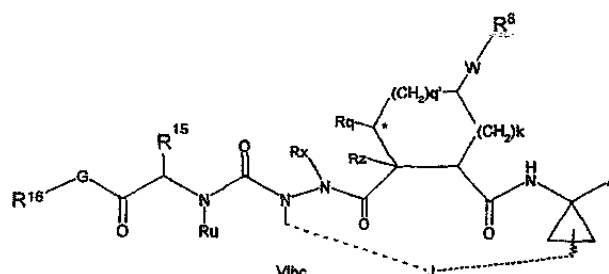
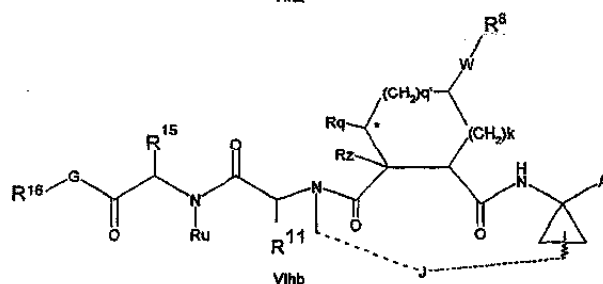
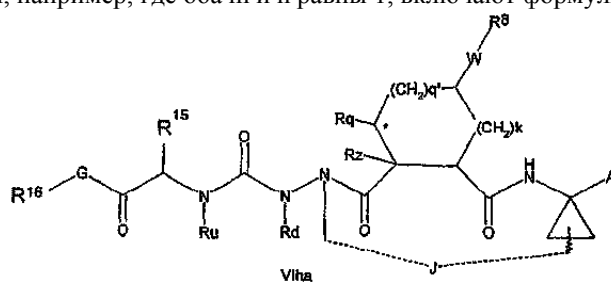
Соединения в соответствии с данным изобретением могут содержать линейные молекулы, как показано выше. Альтернативно, в вариантах, где R⁷ и R^{7'} вместе являются спироциклоалкильной группой, такой как спироциклопропил, соединения в соответствии с данным изобретением могут иметь конфигурацию в виде макроциклов, в которых связующая группа J находится между одним из R_j, R_x, R_y, R_d или R¹¹ формулы VI. Альтернативно, макроцикл J может идти от атома углерода, соседнего к R⁷, к одному из R_j, R_x, R_y, R_d или R_u.

Предпочтительные варианты макроциклических структур формулы VI, в которых m равно 0 и n равно 1, включают формулы VIga-VIgc:



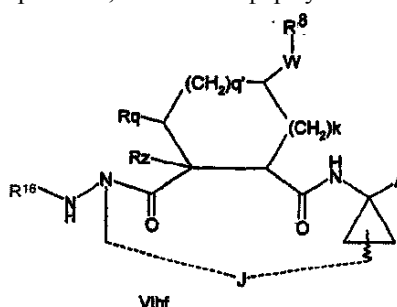
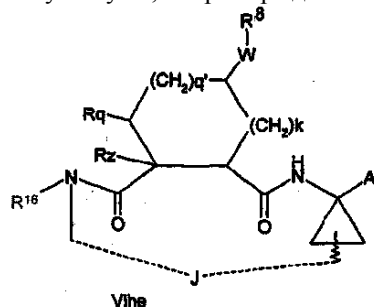
Соответствующие структуры, в которых J связана с атомом углерода, соседним к R⁷, также являются предпочтительными.

Предпочтительные варианты макроциклических структур формулы VI, включающих обе РЗ и Р4 функциональные группы, например, где оба m и n равны 1, включают формулы VIha-VIhc ниже:



Соответствующие структуры, в которых J связана с атомом углерода, соседним к R⁷, также являются предпочтительными.

Предпочтительные варианты макроциклических структур формулы VI, где обе P3 и P4 функциональные группы отсутствуют, например где оба m и n равны 0, включают формулы VIhe-VIhf:



Соответствующие структуры, в которых J связана с атомом углерода, соседним к R⁷, также являются предпочтительными.

В общем, в необязательных макроциклических структурах, таких как показаны выше, связующая группа J содержит от 3 до 10 атомов в цепи, предпочтительно от 4 до 7 атомов в цепи, более предпочтительно от 5 до 6 атомов в цепи и является насыщенной или частично ненасыщенной алкиленовой цепью, где алкиленовая цепь включает от 1 до 3 ненасыщенных связей между соседними атомами углерода, обычно одну ненасыщенность. Длина цепи, конечно, зависит от того, идет ли J от Rd, Rj, Rx, Ry, R¹¹ или атома углерода, соседнего к R⁷. Подходящие цепи подробно описаны в WO 00/59929. Обычно J доводят до нужного размера таким образом, чтобы обеспечить макроцикл с 13-16 атомами в кольце (включая атомы в P1, P2 и, если присутствует, P3 группах, принадлежащих к кольцу). Предпочтительно J доводят до нужного размера таким образом, чтобы получить макроцикл с 14-15 атомами в кольце.

Предпочтительно J-цепь содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S, NH, N-C₁-C₆-алкила или N-C(=O)-C₁-C₆-алкила. Более предпочтительно J-цепь необязательно содержит один гетероатом, выбранный из NH или N-C(=O)-C₁-C₆-алкила, наиболее предпочтительно N(Ac). Наиболее предпочтительно цепь, содержащая атом азота, является насыщеннoй. В альтернативном варианте J содержит один гетероатом, выбранный из O или S. Цепь может быть замещена R¹⁴, таким как H или метил.

Обычно связующая структура J является насыщенной. Альтернативно, J содержит от 1 до 3, предпочтительно одну двойную связь, обычно расположенную через один атом углерода от функциональной группы R^7 циклоалкила, если присутствует. Двойная связь может быть цис- или транс-.

Характерные примеры J включают пентил, гексил, гептил, любой из которых замещен C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галоалкилом, C_1 - C_6 -алкокси, гидроксил, галогеном, амина, оксо, тио или C_1 - C_6 -тиоалкилом; пентен-3-ил, гексен-4-ил, гептен-5-ил, где 3, 4 или 5 относятся к двойной связи между атомами углерода 3 и 4, 4 и 5 и т.д.

Предпочтительные R^7 и $R^{7'}$ группы включают те, в которых R^7 является H и $R^{7'}$ является н-этилом, н-пропил, циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, циклобутилметил, 2,2-дифторэтил или меркаптометил. Предпочтительные варианты включают те, в которых R^7 является н-пропил или 2,2-дифторэтил.

Альтернативные предпочтительные конфигурации для R^7 и $R^{7'}$ включают те, в которых R^7 является H и $R^{7'}$ является C_3 - C_7 -циклоалкилом или C_1 - C_3 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкилом.

Другие предпочтительные конфигурации для R^7 и $R^{7'}$ включают те, в которых R^7 является H и $R^{7'}$ является J.

Альтернативно, R^7 и $R^{7'}$ вместе образуют спироциклоалкильную функциональную группу, такую как спироциклобутильное кольцо, и более предпочтительно спироциклопропильное кольцо. "Спиро" в этом контексте означает, что циклоалкильное кольцо делит один атом углерода с пептидной основной цепью соединения. Кольцо замещено или не замещено. Предпочтительные заместители включают моно- или дизамещения группой R^{7a} , где R^{7a} является C_1 - C_6 -алкилом, C_3 - C_5 -циклоалкилом или C_2 - C_6 -алкенилом, любой из которых необязательно замещен галогеном.

Альтернативно, заместителем может быть связующая группа J, описанная выше. Предпочтительные стереохимии для спироциклопропильного кольца определены ниже.

Особенно предпочтительные заместители включают R^{7a} , такой как этил, винил, циклопропил (т.е. спироциклопропильный заместитель к "спиро" циклоалкильному кольцу $R^7/R^{7'}$), 1- или 2-бромэтил, 1- или 2-фторэтил, 2-бромвинил или 2-фторэтил.

В одном из вариантов данного изобретения A является $-CR^4R^{4'}$, как подробно показано в РСТ/EP03/10595, содержание которого включено сюда в качестве ссылки.

Предпочтительные R^4 группы включают C_1 - C_6 -алкил, такой как метил, этил, пропил, этенил и $-CH_2CH_2CH_3$. Альтернативные предпочтительные R^4 группы включают арил или гетероарил, такой как необязательно замещенный фенил, пиридил, тиазолил или бензимидазолил, или C_1 - C_3 -алкиларил или C_1 - C_3 -алкилгетероарил, где алкильная группа является метилом, этилом, пропил, этенилом и $-CH_2CH_2CH_3$. Предпочтительные арильные группы включают необязательно замещенный фенил, бензотиазол и бензимидазол.

Предпочтительные R^4 группы включают $-NH_2$, фтор или хлор. Альтернативные предпочтительные R^4 группы включают $-OH$ и особенно $=O$.

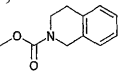
Альтернативным вариантом для A является $C(=O)NHR^3$, где R^3 является необязательно замещенным C_0 - C_3 -алкиларилом, C_0 - C_3 -алкилгетероарилом, $-O-C_0-C_3$ -алкиларилом, $-O-C_0-C_3$ -алкилгетероарилом. Подходящие заместители представлены в разделе определений ниже.

Альтернативной предпочтительной конфигурацией для A является $C(=O)OR^1$, особенно где R^1 является C_1 - C_6 -алкилом, таким как метил, этил или трет-бутил, наиболее предпочтительно водородом.

Особенно предпочтительной конфигурацией для A является $C(=O)NHSO_2R^2$, особенно где R^2 является необязательно замещенным C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно метилом, или необязательно замещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, предпочтительно циклопропил, или необязательно замещенным C_0 - C_6 -алкиларилом, предпочтительно необязательно замещенным фенилом. Подходящие заместители представлены в разделе определений ниже.

Заместитель $-W-R^8$ в циклической группе P2 может содержать любой из заместителей пролина, которые подробно описаны в WO 00/59929, WO 00/09543, WO 00/09558, WO 99/07734, WO 99/07733, WO 02/60926, WO 03/35060, WO 03/53349, WO 03/064416, WO 03/66103, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 03/62265, WO 03/062228, WO 03/87092, WO 03/99274, WO 03/99316, WO 03/99274, WO 04/03670, WO 04/032827, WO 04/037855, WO 04/43339, WO 04/92161, WO 04/72243, WO 04/93798, WO 04/93915, WO 04/94452, WO 04/101505, WO 04/101602, WO 04/103996, WO 04113365 и подобных.

Предпочтительные функциональные группы W включают такие значения W, как $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NH-$, $-NR^8-$, $-NHS(O)_0$ -или $-NHC(=O)-$, особенно $-OC(=O)NH-$ или $-NH-$. Предпочтительные R^8 группы для таких W функциональных групп включают необязательно замещенный C_0 - C_3 -алкилкарбоцикл или C_0 - C_3 -алкилгетероцикл, включая те, которые описаны в WO 0009543, WO 0009558 и WO 00/174768. Например, сложноэфирные заместители, $-W-R^8$, в циклической P2 группе включают заместители, раскрытые в WO 01/74768, такие как C_1 - C_6 -алканоилокси, C_0 - C_3 -алкиларилоилокси, особенно (необязательно замещенный) бензоилокси или C_0 - C_3 -алкилгетеро-

циклоилокси, особенно .

В этой публикации также описаны альтернативные группы $-W-R^8$, например C_1-C_6 -алкил, такой как этил, изопропил, C_0-C_3 -алкилкарбоцикл, такой как циклогексил, 2,2-дифторэтил, $-C(=O)NRc$, где Rc является C_1-C_6 -алкилом, C_0-C_3 -алкилциклопропилом, C_0-C_3 -алкилиларилом или C_0-C_3 -алкилгетероциклилом.

Предпочтительные функциональные группы W включают $-S-$ и особенно $-O-$. Предпочтительные значения для R^8 в таких вариантах включают C_0-C_3 -алкиларил или C_0-C_3 -алкилгетероарил, любой из которых необязательно моно-, ди- или тризамещен R^9 , где

R^9 является C_1-C_6 -алкилом, C_1-C_6 -алкокси, NO_2 , OH , галогеном, трифторметилом, амино или амидо (такими как амино или амидо необязательно моно- или дизамещенные C_1-C_6 -алкилом), C_0-C_3 -алкиларилом, C_0-C_3 -алкилгетероарилом, карбоксилем, арилом или гетероарилом, необязательно замещенными R^{10} ;

R^{10} является C_1-C_6 -алкилом, C_3-C_7 -циклоалкилом, C_1-C_6 -алкокси, амино (таким как амино, моно- или дизамещенным C_1-C_6 -алкилом), амидо (таким как C_1-C_3 -алкиламид), сульфонил- C_1-C_3 -алкилом, NO_2 , OH , галогеном, трифторметилом, карбоксилем или гетероарилом.

Обычно C_0-C_3 -алкильный компонент группы R^8 , такой как C_0-C_3 -алкиларил или C_0-C_3 -алкилгетероарил, является метилом и предпочтительно отсутствует, т.е. C_0 . Арильный или гетероарильный компонент подробно описан в разделе определений ниже.

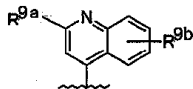
Предпочтительные R^9 включают C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, амино (такой как ди(C_1-C_3 -алкил)амино), амид (такой как $-NHC(O)-C_1-C_6$ -алкил или $C(=O)NH-C_1-C_3$ -алкил), арил или гетероарил, где арильная или гетероарильная группа необязательно замещена R^{10} , где R^{10} является C_1-C_6 -алкилом, C_3-C_7 -циклоалкилом, C_1-C_6 -алкокси, амино (таким как моно- или ди- C_1-C_3 -алкиламином), амидо (таким как $-NHC(O)-C_1-C_3$ -алкил или $C(=O)NH-C_1-C_6$ -алкил), галогеном, трифторметилом или гетероарилом.

Предпочтительные R^{10} включают C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, амино, амидо (такой как $-NHC(O)-C_1-C_6$ -алкил или $C(=O)NHC_1-C_6$ -алкил), галоген или гетероарил.

Особенно предпочтительные R^{10} включают метил, этил, изопропил, трет-бутил, метокси, хлор, амино, амидо (такой как $-NHC(O)-C_1-C_3$ -алкил или $C(=O)NH-C_1-C_6$ -алкил) или C_1-C_3 -алкилтиазол.

Предпочтительные варианты R^8 включают 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, бензил, 1-нафтил, 2-нафтил или хинолинил, любой из которых незамещен или моно- или дизамещен R^9 , таким как определен выше, в частности 1-нафтилметил или хинолинил незамещен или моно- или дизамещен R^9 , таким как определен выше.

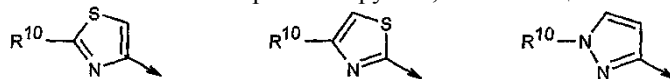
Предпочтительным R^8 является



где R^{9a} является C_1-C_6 -алкилом; C_1-C_6 -алкокси; тио- C_1-C_3 -алкилом; амино, необязательно замещенным C_1-C_6 -алкилом; C_0-C_3 -алкиларилом; или C_0-C_3 -алкилгетероарилом, C_0-C_3 -алкилгетероциклилом, где указанные арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещены R^{10} , где R^{10} является C_1-C_6 -алкилом, C_3-C_7 -циклоалкилом, C_1-C_6 -алкокси, амино, амидо, гетероарилом или гетероциклилом; и

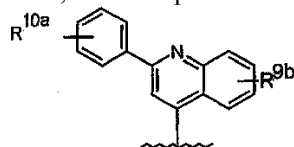
R^{9b} является C_1-C_6 -алкилом, C_1-C_6 -алкокси, амино, амидо, NO_2 , OH , галогеном, трифторметилом, карбоксилем.

Предпочтительные R^{9a} включают арил или гетероарил, все необязательно замещенные R^{10} , таким как определен выше, особенно если R^{9a} выбирают из группы, включающей



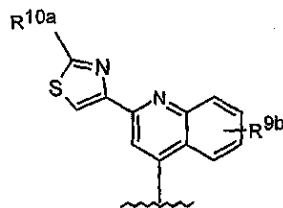
где R^{10} является H , C_1-C_6 -алкилом или C_0-C_3 -алкил- C_3-C_6 -циклоалкилом, амино (таким как амино, моно- или дизамещенным C_1-C_6 -алкилом), амидо (таким как $-NHC(O)-C_1-C_6$ -алкил или $C(=O)NH-C_1-C_6$ -алкил), гетероарилом или гетероциклилом.

R^{9a} предпочтительно является фенилом, таким образом R^8 является



где R^{10a} является C_1-C_6 -алкилом; C_1-C_6 -алкокси; или галогеном; и R^{9b} является C_1-C_6 -алкилом, C_1-C_6 -алкокси, амино (таким как C_1-C_3 -алкиламином), амидо (таким как $-NHC(O)-C_1-C_6$ -алкил или $C(=O)NH-C_1-C_3$ -алкил), NO_2 , OH , галогеном, трифторметилом или карбоксилем.

Альтернативным предпочтительным R^8 является

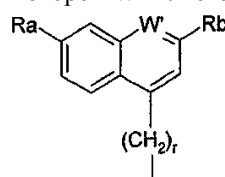


где R^{10a} является H, C_1 - C_6 -алкилом или C_0 - C_3 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкилом, amino (таким как amino, моно- или дизамещенный C_1 - C_6 -алкилом), амидо (таким как $-NHC(O)C_1$ - C_6 -алкил или $C(=O)NHC_1$ - C_3 -алкил или $C(=O)N(C_1$ - C_3 -алкил) $_2$), гетероариллом или гетероциклилом; и

R^{9b} является C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, amino, необязательно моно- или дизамещенным C_1 - C_6 -алкилом, амидо (таким как $-NHC(O)C_1$ - C_6 -алкил или $C(=O)NH$ - C_1 - C_3 -алкил или $C(=O)N(C_1$ - C_3 -алкил) $_2$), NO_2 , OH, галогеном, трифторметилом или карбоксиллом.

В описанных в предыдущем абзаце вариантах R^{9b} предпочтительно является C_1 - C_6 -алкокси, предпочтительно метокси.

Другая R^8 группа, например группа, в которой W является простым эфиром, имеет формулу



где W' является N или CH;

r равно 0 или 1;

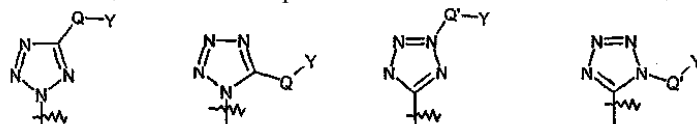
Ra' является H, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилциклоалкилом, C_1 - C_6 -алкилокси, гидроксид или амином и Rb' является H, галогеном, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилциклоалкилом, C_1 - C_6 -алкилокси, C_1 - C_6 -тиоалкилом, циклоалкил- C_0 - C_3 -алкилокси, C_1 - C_3 -алкилокси- C_1 - C_3 -алкилом, C_0 - C_3 -алкиларилом или C_0 - C_3 -алкилгетероциклилом. особенно предпочтительным простым эфирным заместителем является 7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси.

Если W является связью, то R^8 предпочтительно является замещенной или незамещенной кольцевой гетероциклической системой, описанной в WO 2004/072243 или WO 2004/113665.

Характерные примеры R^8 , если W является связью, включают следующие ароматические соединения, которые необязательно могут быть замещены: 1H-пиррол, 1H-имидазол, 1H-пиразол, фуран, тиафен, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, пиридин, пиндазин, пиримидин, пиразин, фталазин, хиноксалин, хиназолин, хинолин, циннолин, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 1H-индол, 1H-бензоимидазол, 1H-индазол, 7H-пурин, бензотиазол, бензооксазол, 1H-имидазо[4,5-c]пиридин, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин, 1,3-дигидробензоимидазол-2-он, 1,3-дигидробензоимидазол-2-тион, 2,3-дигидро-1H-индол, 1,3-дигидроиндол-2-он, 1H-индол-2,3-дион, 1,3-дигидробензоимидазол-2-он, 1H,1H-пирроло[2,3-c]пиридин, бензофуран, бензо[b]тиофен, бензо[d]изоксазол, бензо[d]изотиазол, 1H-хинолин-2-он, 1H-хинолин-4-он, 1H-хиназолин-4-он, 9H-карбазол, 1H-хиназолин-2-он.

Дополнительные характерные примеры R^8 , если W является связью, включают следующие неароматические соединения, которые могут быть необязательно замещены: азиридин, азетидин, пирролидин, 4,5-дигидро-1H-пиразол, пиразолидин, имидазолидин-2-он, имидазолидин-2-тион, пирролидин-2-он, пирролидин-2,5-дион, пиперидин-2,6-дион, пиперидин-2-он, пиперазин-2,6-дион, пиперазин-2-он, пиперазин, морфолин, тиоморфолин-1,1-диоксид, пиразолидин-3-он, имидазолидин-2,4-дион, пиперидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, [1,4]диоксан, 1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Предпочтительные значения R^8 , если W являются связью, включают тетразол и его производные. Тетразольная группа связана с циклическим каркасом P2 и необязательно замещена, как показано ниже



где Q* выбирают из группы, включающей отсутствие, $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-N(R^{1*})-$, $-S-$, $-S(=O)_2-$ и $-(C=O)-$;

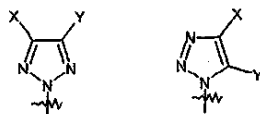
Q* выбирают из группы, включающей отсутствие, $-CH_2-$ и $-NH-$;

Y* выбирают из группы, включающей H, C_1 - C_6 -алкил, C_0 - C_3 -арил, C_0 - C_3 -гетероциклил и

R^{1*} выбирают из группы, включающей H, C_1 - C_6 -алкил, карбоциклил, C_0 - C_3 -арил, C_0 - C_3 -гетероциклил.

Характерные примеры замещенных тетразолов описаны в табл. 1 WO 2004/072243 и формулах, представленных ниже там же, или в WO 2004/113665.

Другие предпочтительные значения R^8 , если W является связью, включают триазол и его производные. Триазольная группа связана с циклическим каркасом P2 и необязательно замещена, как показано ниже

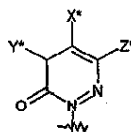


где X^* и Y^* независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_0 - C_3 -карбоцикл, $-CH_2$ -амино, $-CH_2$ -ариламино, $-CH_2$ -диариламино, $-(C=O)$ -амино, $-(C=O)$ -ариламино, $-(C=O)$ -диариламино, C_0 - C_3 -арил, C_0 - C_3 -гетероцикл, или, альтернативно

X^* и Y^* , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из группы, включающей арил и гетероарил.

Характерные примеры замещенных триазолов описаны в табл. 2 WO 2004/072243 и формулах, представленных ниже там же, или в WO 2004/113665.

Другие предпочтительные значения R^8 , если W является связью, включают пиридазинон и его производные. Пиридазиновая группа связана с циклическим каркасом P2 и необязательно замещена, как показано ниже



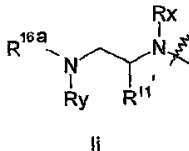
где X^* , Y^* и Z^* независимо выбирают из группы, включающей H, N_3 , галоген, C_1 - C_6 -алкил, карбоцикл, amino, C_0 - C_3 -арил, $-S$ -арил, $-O$ -арил, $-NH$ -арил, диариламино, дигетероариламино, C_0 - C_3 -гетероцикл, $-S$ -гетероарил, $-O$ -гетероарил, NH -гетероарил, или, альтернативно, X и Y или Y и Z, взятые вместе с атомами углерода, в которых они присоединены, образуют арильную или гетероарильную циклическую группу.

Характерные примеры замещенных пиридазинов описаны в табл. 3 WO 2004/072243 и формулах, представленных ниже там же, или в WO 2004/113665.

Предпочтительные P3 группы, т.е. если m равно 1, имеют сходство с природными или неприродными аминокислотами, особенно алифатическими аминокислотами, такими как L-валил, L-лейцил, L-изолейцил или L-т-лейцил. Другие предпочтительные P3 группы, как показано в WO 02/01898, включают C_0 - C_3 -алкилциклоалкилаланин, особенно циклогексилаланин, необязательно замещенный CO_2R_g , где R_g является H, C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкиларилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклоалкилом, C_0 - C_3 -алкилциклоалкилом или амином; или N-ацетилпиперидин или тетрагидропиранин. Предпочтительные R^{11} группы включают C_1 - C_6 -алкил, C_0 - C_3 -алкилкарбоцикл, например C_0 - C_3 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкил, C_0 - C_3 -алкиларил или C_0 - C_3 -алкилгетероарил, любой из которых необязательно замещен гидроксильной, галогеном, amino, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -тиоалкилом, $C(=O)OR^{14}$, карбоксильной, $(C_1$ - C_6 -алкокси)карбонильной, арилом, гетероарилом или гетероциклоалкилом, особенно если заместителем является гидроксильная или $C(=O)OR^{14}$.

Особенно предпочтительные R^{11} включают трет-бутил, изобутил, циклогексил, фенилэтил, 2,2-диметилпропил, циклогексилметил, фенилметил, 2-пиридилметил, 4-гидроксифенилметил или карбоксипропил. Наиболее предпочтительные R^{11} значения включают трет-бутил, изобутил или циклогексил.

Один из вариантов данного изобретения включает соединения, в которых P4 отсутствует (т.е. n равно 0) и в которых функциональная группа P3 не содержит карбонильной, т.е. U отсутствует. Характерные структуры имеют формулу Ii



где Rx и Ry такие, как определены выше, предпочтительно H;

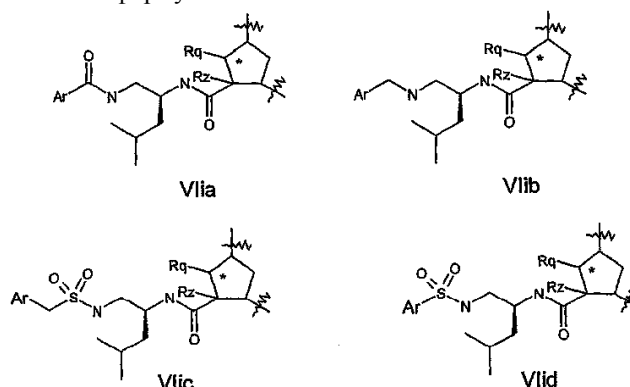
$R^{11'}$ является C_1 - C_6 -алкилом, предпочтительно C_3 - C_5 разветвленным алкилом, таким как боковые цепи L-валила, L-лейцила, L-изолейцила или L-т-лейцила; или C_0 - C_2 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкилом, таким как циклогексил или циклогексилметил;

R^{16a} является $-Rba$, $-S(=O)pRba$, $-C(=O)Rba$;

Rba является C_1 - C_6 -алкилом, C_0 - C_3 -алкилгетероциклоалкилом, C_0 - C_3 -алкилкарбоциклоалкилом.

Альтернативно, соединения частичной структуры Ii могут быть макроциклизованы между подходящим значением R^7 и одним из Rx, Ry или $R^{11'}$.

Характерные варианты РЗ групп, которые не содержат функциональную карбоксигруппу (т.е. переменная U отсутствует), включают формулы VIia-VIid:



где Ar является карбоциклилом или гетероциклилом, особенно арилом или гетероарилом, любой из которых необязательно замещен R⁹.

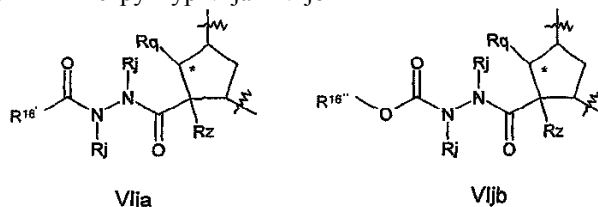
Хотя частичные структуры формул VIa-VIid показаны в контексте соединения, в котором k равно 1 и q' равно 0, должно быть понятно, что такие конфигурации формулы VI существуют также для других значений q' и k. Также, хотя частичные структуры формул VIc и VIid показывают, что R¹¹ группа соответствует лейцину, должно быть понятно, что эти конфигурации применяются к другим группам R¹¹, особенно к тем, которые имеют сходство с боковыми цепями природных или неприродных L-аминокислот, например трет-бутилаланин/т-лейцин.

R¹⁵ в соединениях в соответствии с данным изобретением, в которых n равно 1, предпочтительно является необязательно замещенным C₁-C₆-алкилом или C₀-C₃-алкилкарбоциклилом, например C₀-C₃-алкил-C₃-C₇-циклоалкилом, любой из которых может быть необязательно замещен. Предпочтительные Р4 группы обычно являются аналогами природных или неприродных аминокислот, особенно алифатических аминокислот, таких как L-валил, L-лейцил, L-изолейцил, L-т-лейцил или L-циклогексилаланин, и, таким образом, предпочтительные R¹⁵ группы включают циклогексил, циклогексилметил, трет-бутил, изопропил или изобутил.

Предпочтительные значения G включают -NRy-, особенно если Ry является метилом или предпочтительно H или гидразином.

Другие предпочтительные значения G включают O, тем самым определяя сложный эфир с карбонилем группы Р4 (если присутствует) или карбонилем группы РЗ (если присутствует) или простой эфир в вариантах, в которых отсутствует группа U. Обычные фармацевтически приемлемые концевые группы простых или сложных эфиров для R¹⁶ включают C₁-C₆-алкил (особенно метил или трет-бутил), C₀-C₃-алкилгетероциклил (особенно пиридил, бензимидазолил, пиперидил, морфолинил, пиперазинил) или C₀-C₃-алкилкарбоциклил (особенно фенил, бензил, инданил), любой из которых необязательно замещен гидроксильной, галогеном, амино или C₁-C₆-алкокси.

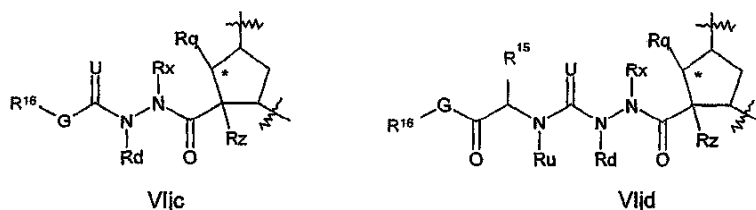
Предпочтительные соединения в соответствии с данным изобретением могут включать гидразиную функциональную группу, например если T является -NRd- и m равно 1; где n равно 0 или 1. Альтернативно, особенно если m равно нулю, G может быть -NRjNRj-, таким как -NHNH-. Соединения обычно не содержат гидразин в обоих G и T. Предпочтительные гидразины в формуле VI, где m и n равны 0, включают соединения частичных структур VIja и VIjb



где R¹⁶ может являться алкилом (или C₁-C₃-алкилгетероциклилом, или C₁-C₃-алкилкарбоциклилом), в котором первый атом углерода алкила замещен оксогруппой, определяя функциональную группу кето, и R¹⁶ является остатком алкильной, алкилгетероциклильной или алкилкарбоциклильной группы.

Формула VIjb отображает вариант, в котором R¹⁶ является метиленовой группой, атом углерода которой замещен оксозаместителем, и также -ORb, где Rb такой, как определен выше, обычно C₁-C₆-алкил, такой как трет-бутил, C₀-C₃-алкилгетероциклил, такой как пиридил, или C₀-C₃-алкилкарбоциклил, такой как бензил или фенил, любой из которых необязательно замещен так, как определено выше. Соединения частичной структуры VIja и VIjb могут быть линейными молекулами, как показано (оба Rj являются H), или предпочтительно одна из изображенных Rj групп может быть макроциклизована через J с соответствующей R⁷ группой.

Альтернативные гидразины формулы VI, в которых m равно 1, включают частичные структуры VIjc и VIjd



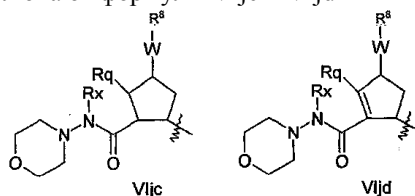
где G , R^{15} , R^{16} , R_x , R_d , R_q , R_z и R_u такие, как определены для формулы VI.

Соединения частичных структур VIjc и VIjd могут быть линейными молекулами, как показано (оба R_x и R_d являются H), или предпочтительно одна из изображенных R_x или R_d групп может быть макроциклизована через J с соответствующей R^7 группой.

Хотя формулы VIJa-VIjd изображены с 5-членным карбоциклическим кольцом в качестве P2 каркаса, должно быть понятно, что данный аспект изобретения также адаптирован к другим конфигурациям q' и k . Предпочтительные варианты формул VIJa-VIjd включают те, в которых R_q и R_z являются H, или те, в которых R_z является олефиновой связью и R_q является C_1 - C_3 -алкилом.

Альтернативные гидразиноподобные конфигурации возникают, когда G является амино, m и n равны 0 и R^{16} является N-связанным ненасыщенным гетероциклом, как определено выше, например пиридилом или пиримидилом, или насыщенным гетероциклом, как определено выше, таким как пиперазинил, пиперидинил и особенно морфолинил.

Примеры таких вариантов включают формулы VIjc и VIjd



Соединения частичных структур VIjc и VIjd могут быть линейными молекулами, как показано, или предпочтительно R_x может быть макроциклизована через J с соответствующей R^7 группой. Хотя эти частичные структуры изображены с 5-членным карбоциклическим кольцом в качестве P2 каркаса, должно быть понятно, что такие конфигурации могут применяться для других значений q' и k . Кроме того, такие конфигурации могут применяться для других N-связанных гетероциклов так же, как и для R^{16} .

Возвращаясь к формуле VI в общем, предпочтительные R^{16} группы для соединений в соответствии с данным изобретением включают 2-инданол, инданил, 2-гидрокси-1-фенилэтил, 2-тиофенметил, циклогексилметил, 2,3-метилендиоксibenзил, циклогексил, фенил, бензил, 2-пиридилметил, циклобутил, изобутил, н-пропил, метил или 4-метоксифенилэтил.

Предпочтительные R^{16} группы включают 2-инданол, индан, 2-гидрокси-1-фенилэтил, 2-тиофенметил, 2,3-метилендиоксibenзил или циклогексилметил.

Неприродные аминокислоты включают L-аминокислоты, в которых боковая цепь не является одной из 20 природных аминокислот.

Примеры неприродных аминокислот включают L-бета-метилсульфонилметилаланин, L-циклогексилаланин, L-третичный-лейцин, L-норлейцин, L-норвалин, L-орнитин, L-саркозин, L-цитруллин, L-гомофенилаланин, L-гомосерин, L-бета-(1-нафтил)аланин, L-бета-(2-нафтил)аланин и т.д. Неприродные аминокислоты также включают D-аминокислоты, соответствующие 20 природным аминокислотам, и D-аминокислоты, имеющие другие боковые цепи, такие как перечислены выше.

" C_1 - C_6 -Алкил" (также обозначенный как C_1 - C_6 -алк или применяемый в названиях соединений, таких как C_1 - C_6 -алкилокси и т.д.) в данном описании включает прямые и разветвленные алифатические углеродные цепи, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, и их любые простые изомеры. Алкильная группа может иметь ненасыщенную связь. Кроме того, любой атом C в C_1 - C_6 -алкиле может быть необязательно замещен одним, двумя или, где это позволяет валентность, тремя галогенами. C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_5 -алкил имеют соответствующие C_1 - C_6 -алкилу значения, при необходимости, скорректированные по числу атомов углерода.

" C_1 - C_3 -Алкил" в данном описании включает метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, любой из которых может быть необязательно замещен или прерван гетероатомом, как описано в предыдущем параграфе, или в случае C_2 или C_3 иметь ненасыщенную связь, такую как $CH_2=CH$.

" C_1 - C_3 -Алкилен" в данном описании относится к двухвалентной C_1 - C_3 -алкилдиильной группе, включающей пропилен, этилен и особенно метилен.

"Амино" включает NH_2 , NH - C_1 - C_6 -алкил или $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$, особенно варианты C_1 - C_3 -алкила.

"Амидо" включает $C(=O)NH_2$ и алкиламино, такой как $C(=O)N$ - C_1 - C_6 -алкил, $C(=O)N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$, особенно $C(=O)N$ - C_1 - C_3 -алкил, $C(=O)N(C_1$ - C_3 -алкил) $_2$ или $-NH(C=O)C_1$ - C_6 -алкил, например

-NHC(=O)CHC(CH₃)₃, включая -NH(C=O)-C₁-C₃-алкил.

"Галоген" в данном описании означает F, Cl, Br, I, особенно хлор и предпочтительно фтор.

"C₀-C₃-Алкиларил" в данном описании включает арильную группу, такую как фенил, нафтил или фенил, сконденсированный с C₃-C₇-циклоалкилом, например инданил, где арил связан непосредственно (т.е. C₀) или через промежуточную метильную, этильную, пропильную или изопропильную группы, определенные для C₁-C₃-алкилена выше. Если не указано иначе, арил и/или его сконденсированная циклоалкильная группа необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, нитро, циано, карбокси, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алканойла, амино, азидо, оксо, меркапто, нитро C₀-C₃-алкилкарбоциклила, C₀-C₃-алкилгетероциклила.

"Арил" имеет соответствующие значения, т.е. где связь C₀-C₃-алкил отсутствует.

"C₀-C₃-Алкил-C₃-C₇-циклоалкил" в данном описании включает C₃-C₇-циклоалкильную группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, где циклоалкил связан непосредственно (т.е. C₀) или через промежуточную метильную, этильную или пропильную группы, определенные для C₁-C₃-алкилена выше. Циклоалкильная группа может иметь ненасыщенную связь. Если не указано иначе, циклоалкильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, нитро, циано, карбокси, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алканойла, амино, азидо, оксо, меркапто, нитро-C₀-C₃-алкилкарбоциклила, C₀-C₃-алкилгетероциклила.

"C₀-C₃-Алкилкарбоциклил" в данном описании включает C₀-C₃-алкиларил и C₀-C₃-алкил-C₃-C₇-циклоалкил. Если не указано иначе, арильная или циклоалкильная группы необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, нитро, циано, карбокси, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алканойла, амино, азидо, оксо, меркапто, нитро, C₀-C₃-алкилкарбоциклила и/или C₀-C₃-алкилгетероциклила.

"Карбоциклил" имеет соответствующее значение, т.е. где связь C₀-C₃-алкил отсутствует.

"C₀-C₃-Алкилгетероциклил" в данном описании включает моноциклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее гетероатом, такое как пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пирозолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиазолил, оксадиазолил, 1,2,3-триазаолил, 1,2,4-триазаолил, тетразолил, фуранил, тиенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пирозолил или любую из указанных групп, сконденсированную с фенильным кольцом, такую как хинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазонолил, бензизотиазонолил, бензотиазолил, бензоксадиазолил, бензо-1,2,3-триазаолил, бензо-1,2,4-триазаолил, бензотетразолил, бензофуранил, бензотиенил, бензопиридил, бензопиримидил, бензопиридазинил, бензопирозолил и т.д., где кольцо связано непосредственно (т.е. C₀) или через промежуточную метильную, этильную, пропильную или изопропильную группы, определенные для C₁-C₃-алкилена выше. Любое такое ненасыщенное кольцо, имеющее ароматический характер, может быть обозначено как гетероарил в данном описании. Если не указано иначе, гетерокольцо и/или его сконденсированная фенильная часть необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, нитро, циано, карбокси, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алканойла, амино, азидо, оксо, меркапто, нитро, C₀-C₃-алкилкарбоциклила, C₀-C₃-алкилгетероциклила.

"Гетероциклил" и "гетероарил" имеют соответствующие значения, т.е. где связь C₀-C₃-алкил отсутствует.

Обычно гетероциклильная и карбоциклильная группы в объеме представленных выше определений представляют собой моноциклическое кольцо, имеющее 5 или особенно 6 атомов в кольце, или бициклическую кольцевую структуру, включающую 6-членное кольцо, сконденсированное с 4-, 5- или 6-членным кольцом.

Обычно такие группы включают C₃-C₈-циклоалкил, фенил, бензил, тетрагидронафтил, инденил, инданил, гетероциклил, такой как азепанил, азоканил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, индолинил, пиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротипиранил, тиопиранил, фуранил, тетрагидрофуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, тетразолил, пирозолил, индолил, бензофуранил, бензотиенил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, хинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, хиназолинил, тетрагидрохиназолинил и хиноксалинил, любой из которых может быть необязательно замещен, как определено выше.

Насыщенная гетероциклическая группа включает радикалы, такие как пирролинил, пирролидинил, пирозолинил, пирозолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, тиопиранил, пиперазинил, индолинил, азетидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротипиранил, тетрагидрофуранил, гексагидропиримидинил, гексагидропиридазинил, 1,4,5,6-тетрагидропиримидиниламин, дигидрооксазолил, 1,2-тиазинанил-1,1-диоксид, 1,2,6-тиадиазинанил-1,1-оксид, изотиазолидинил-1,1-оксид и имидазолидинил-2,4-дион, а ненасыщенный гетероцикл включает радикалы ароматического характера, такие как фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пирозолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазаолил, тетразолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, индолилинил, индолил, изоиндолил. В каждом случае гетероцикл может быть сконденсирован с фенильным

кольцом с образованием бициклической кольцевой системы.

Синтез.

Синтез соединений в соответствии с данным изобретением может проводиться различными химическими способами в растворе, или в твердой фазе, или в их сочетании. Сначала могут быть получены подходящим образом защищенные отдельные функциональные блоки. Затем они могут быть соединены вместе, т.е. $P2+P1 \rightarrow P2-P1$. Альтернативно, предшественники функциональных блоков могут быть соединены вместе и модифицированы на последующей стадии синтеза последовательности ингибитора. Затем другие функциональные блоки, предшественники функциональных блоков или предварительно полученные большие фрагменты желаемой структуры могут быть соединены в растущую цепь, например $R^{16}-G-P3+C(=O)-P2-P1 \rightarrow R^{16}-G-P3-C(=O)-P2-P1$ или $R^{16}-G-P4-P3+C(=O)-P2-P1 \rightarrow R^{16}-G-34-P3-C(=O)-P2-P1$.

Сочетание двух аминокислот, аминокислоты и пептида или двух пептидных фрагментов может проводиться с применением стандартных методик сочетания, таких как азидный метод, метод смешанного ангидрида угольной-карбоновой кислоты (изобутилхлорформат), карбодиимидный (дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид или растворимый в воде карбодиимид) метод, метод активированного сложного эфира (п-нитрофениловый эфир, эфир N-гидроксисукцинимидный эфир), К-метод с применением реагента Вудварда, карбонилдимидазольный метод, метод фосфорных реагентов или окислительно-восстановительный метод. Некоторые из этих методов (особенно карбодиимидный метод) могут быть улучшены добавлением 1-гидроксibenзотриазола или 4-ДМАП. Эти реакции сочетания могут проводиться в эфирном растворе (жидкая фаза) или твердой фазе.

Более подробно, стадии сочетания включают дегидратационное сочетание свободного карбоксила одного реагента со свободной аминогруппой другого реагента в присутствии связующего агента с получением связующей амидной связи. Описание таких связующих агентов имеется в основных учебных пособиях по химии пептидов, например в пособии M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2nd rev ed., Springer-Verlag, Berlin, Germany, (1993), далее обозначенном как Bodanszky, содержание которого включено сюда посредством ссылки.

Примеры подходящих связующих агентов включают N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-гидроксibenзотриазол в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида или N-этил-N'-[(3-диметиламино)пропил]карбодиимида. Практичным и полезным связующим агентом является коммерчески доступный гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)-трис-(диметиламино)фосфония сам по себе или в присутствии 1-гидроксibenзотриазола или 4-ДМАП. Другим практичным и полезным связующим агентом является коммерчески доступный тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония. Еще одним практичным и полезным связующим агентом является коммерчески доступный гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония.

Реакцию сочетания проводят в инертном растворителе, например дихлорметане, ацетонитриле или диметилформамиде. Избыток третичного амина, например диизопропилэтиламина, N-метилморфолина, N-метилпирролидина или 4-ДМАП, добавляют для поддержания pH реакционной смеси на уровне около 8. Температура реакции обычно составляет от 0 до 50°C, и время реакции обычно составляет от 15 мин до 24 ч.

Функциональные группы составляющих аминокислот обычно должны быть защищены во время реакции сочетания для избежания образования нежелательных связей. Применяемые защитные группы перечислены в пособиях Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981) и "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology". Vol. 3, Academic Press, New York (1981), далее обозначенных как Greene, описание которых включено сюда в качестве ссылок.

α -Карбоксильную группу C-концевого остатка обычно защищают как сложный эфир, который может быть расщеплен с получением карбоновой кислоты. Применяемые защитные группы включают:

- 1) алкиловые сложные эфиры, такие как метиловый, триметилсилиловый и трет-бутиловый;
- 2) аралкиловые сложные эфиры, такие как бензиловый и замещенный бензиловый; или
- 3) сложные эфиры, которые могут быть расщеплены слабым основанием или мягкими восстановительными средствами, такие как трихлорэтиловый и фенациловый сложные эфиры.

α -Аминогруппа каждой связуемой аминокислоты обычно защищена. Может применяться любая защитная группа, известная в данной области техники.

Примеры таких групп включают:

- 1) ацильные группы, такие как формил, трифторацетил, фталил и п-толуолсульфонил;
- 2) ароматические карбаматные группы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz или Z) и замещенные бензилоксикарбонилы и 9-фторенилметилоксикарбонил (Fmoc);
- 3) алифатические карбаматные группы, такие как трет-бутоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил;
- 4) циклические алкилкарбаматные группы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил;
- 5) алкильные группы, такие как трифенилметил и бензил;
- 6) триалкилсилил, такой как триметилсилил; и

7) тиолсодержащие группы, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукциноил.

Предпочтительными α -аминозащитными группами являются либо Boc, либо Fmoc. Многие производные аминокислот, защищенные подходящим для пептидного синтеза образом, являются коммерчески доступными.

α -Аминозащитную группу отщепляют перед последующей стадией сочетания. Если применяется группа Boc, методы выбора включают трифторуксусную кислоту, чистую или в дихлорметане, или HCl в диоксане или в этилацетате. Полученную аммониевую соль затем нейтрализуют либо до сочетания, либо во время его применением основных растворов, таких как водные буферы или третичные амины в дихлорметане или ацетонитриле или диметилформамиде. Если применяется группа Fmoc, предпочтительными реагентами являются пиперидин или замещенный пиперидин в диметилформамиде, но может применяться любой вторичный амин. Снятие защитной группы проводят при температуре от около 0°C до комнатной температуры, обычно 20-22°C.

Любая из природных или не природных аминокислот, имеющая функциональные группы в боковых цепях, обычно защищена во время получения пептида с помощью любой из приведенных выше групп. Специалист в данной области техники поймет, что выбор и применение соответствующих защитных групп для таких функциональных групп боковых цепей зависит от аминокислоты и присутствия других защитных групп в пептиде. При выборе таких защитных групп желательно, чтобы группа не удалялась во время снятия защиты и сочетания α -аминогруппы.

Например, если в качестве α -аминозащитной группы применяется Boc, подходят следующие защитные группы боковых цепей: *p*-толуолсульфонильные (тозилные) группы могут применяться для защиты аминокислот, таких как Lys и Arg; ацетамидометильная, бензильная (Bn) или трет-бутилсульфонильная группы могут применяться для защиты сульфидсодержащих боковых цепей цистеина; простые бензильные (Bn) эфиры могут применяться для защиты гидроксисодержащих боковых цепей серина, треонина или гидроксипролина и сложные бензильные эфиры могут применяться для защиты карбоксисодержащих боковых цепей аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты.

Если для защиты α -амин выбирают Fmoc, обычно приемлемы защитные группы на основе трет-бутила. Например, Boc может применяться для лизина и аргинина, трет-бутиловый простой эфир - для серина, треонина и гидроксипролина и трет-бутиловый сложный эфир - для аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты. Трифенилметильная (трительная) группа может применяться для защиты сульфидсодержащей боковой цепи цистеина.

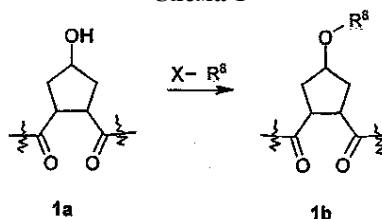
Как только последовательность ингибитора завершена, любые защитные группы удаляют методами, которые определяются выбором защитных групп. Эти методы хорошо известны в данной области техники.

Введение заместителя P2.

Группа R⁸ может быть связана с каркасом P2 на любой подходящей стадии синтеза соединений в соответствии с данным изобретением. Одним из подходов является первоначальное сочетание группы R⁸ с каркасом P2 с последующим присоединением других желаемых функциональных блоков, например P1 и, необязательно, P3 и P4. Другой подход включает сочетание P1, P2 и, если присутствуют, P3 и P4 групп с применением незамещенного каркаса P2, и добавление группы R⁸ после этого.

Соединения, в которых W является O и R⁸ является алкилом, C₀-C₃-алкилкарбоциклилом, C₀-C₃-алкилгетероциклилом, могут быть получены по методике, описанной E.M. Smoth et al. (J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885), как изображено на схеме 1, которая иллюстрирует методику с применением насыщенного каркаса P2 где q' равно 0 и k равно 1.

Схема 1



Обработка соединения, содержащего незамещенный каркас P2 (1a), которое может быть получено, как описано ниже, основанием, таким как гидрид натрия или трет-бутоксид калия, в растворителе, таком как диметилформамид, с последующим взаимодействием полученного алкоксида с алкилирующим агентом, R⁸-X, где X является подходящей уходящей группой, такой как галогенид, мезилат, трифлат или тозилат, дает желаемое замещенное производное (1b).

Альтернативно, если X является OH или SH, P2 заместитель может быть введен реакцией Мицунобу взаимодействием гидроксигруппы соединения 1a с желаемым спиртом или тиолом в присутствии трифенилфосфина и активирующего агента, такого как диэтилазодикарбоксилат (DEAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) или подобные (Mitsunobu, 1981, Synthesis, January, 1-28; Rano et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter et al.,

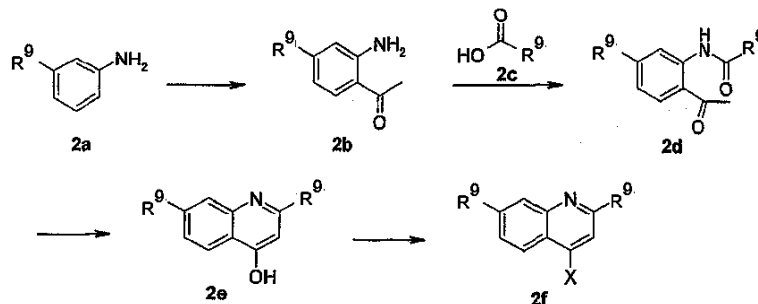
Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706).

Спирт (1a) альтернативно может быть обработан фосгеном с получением соответствующего хлорформиата, который при взаимодействии с амином, R^8NH_2 в присутствии основания, такого как гидрокарбонат натрия или триэтиламин, дает карбаматы, т.е. W является $-OC(=O)NH-$, в то время как реакция спирта (1a) с ацилирующим агентом R^8-CO-X , таким как ангидрид кислоты или галогенангидрид кислоты, например хлорангидрид кислоты, дает сложные эфиры, т.е. W является $-OC(=O)-$.

Различные спирты R^8-OH и алкилирующие агенты R^8-X описаны в WO 00/09543 и WO 00/59929.

Пример синтеза, в котором R^8 является замещенным производным хинолина, показан на схеме 2.

Схема 2

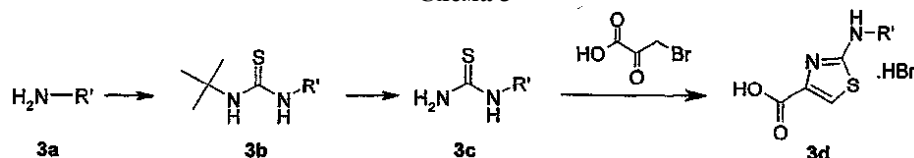


Ацилирование по Фриделю-Крафту подходящим образом замещенного анилина (2a), который либо коммерчески доступен, либо описан в литературе, с применением ацилирующего агента, такого как ацетилхлорид или подобные, в присутствии трихлорида бора и трихлорида алюминия в растворителе, таком как дихлорметан, дает (2b). Сочетание (2b) с гетероциклической карбоновой кислотой (2c) в основных условиях, таких как пиридин, в присутствии активирующего агента для карбоксилатной группы, например $POCl_3$, с последующим замыканием кольца и дегидрированием в основных условиях, таких как третбутоксид калия в трет-бутаноле, дает производное хинолина (2e). Производное хинолина (2e) может сочетаться по реакции Мицунобу со спиртом, как описано выше, или гидроксигруппа может быть замещена подходящей уходящей группой, такой как галогенид, такой как хлорид, бромид или йодид, обработкой хинолина (2e) подходящим галогенирующим агентом, например фосфорилхлоридом или подобным.

Множество карбоновых кислот общей структуры (2c) может применяться в схеме 2. Эти кислоты коммерчески доступны или описаны в литературе.

Пример получения производных 2-(замещенного)аминокарбоксиаминотиазола по методике, описанной Berdikhina et al. Chem. Heterocycl. Compd (Engl. Transl.) (1991), 427-433, показан на схеме 3.

Схема 3

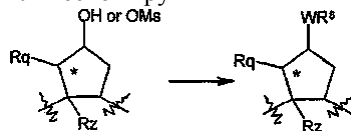


Тиомочевина (3c) с различными алкильными заместителями R' может быть получена реакцией соответствующего амина (3a) с трет-бутилизоцианатом в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, с последующим удалением трет-бутильной группы в кислых условиях. Последующая конденсация производного тиомочевины (3c) с 3-бромпирувиной кислотой дает кислоту (3d).

Функциональные блоки P2, в которых заместитель R^8 присоединен через амин, амид, мочевины или сульфонамид, могут быть получены из замещенных карбоциклов, полученных, например, превращением гидроксигруппы соответствующего гидроксипроизводного в азидную группу, например превращением гидроксигруппы в подходящую уходящую группу, такую как мезилат или галоген, такой как хлорид, с последующим замещением уходящей группы азидом или применением агента переноса азидов, такого как дифенилфосфорилазид (DPPA). Восстановление азидов каталитическим гидрированием или любым другим подходящим способом восстановления дает амин. Аминопроизводное может быть подвергнуто взаимодействию в реакции замещения с алкилирующим агентом общей формулы R^8-X , где R^8 и X такие, как описаны для схемы 1, с получением функциональных блоков P2 для применения при получении соединений общей формулы VI, в которых W является $-NH-$. Реакция аминзамещенного карбоцикла с кислотой общей формулы R^8-COOH в стандартных условиях сочетания амида дает соединения, в которых заместитель R^8 связан через амидную связь, в то время как реакция аминзамещенного карбоцикла с соответствующим производным сульфоновой кислоты, $R^8-S(O)_2-X$, где X является уходящей группой, например хлоридом, в присутствии основания дает сульфонамиды. Соединения, в которых связь между циклическим каркасом и заместителем R^8 состоит из группы мочевины, может, например, быть получена обработкой аминзамещенного карбоцикла фосгеном с получением соответствующего хлоркарбамата с последующей реакцией с желаемым амином. Альтернативно, аминзамещенный карбоцикл может быть подвергнут взаимодействию с карбамоилхлоридом или изоцианатом желаемого заместителя R^8 с полу-

чением мочевиной связи. Должно быть очевидно, что соответствующие реакции применимы и для P2 групп с другими размерами колец и типами замещения.

Соединения, в которых гетероциклическая группа R^8 присоединена непосредственно к циклическому каркасу P2, т.е. W является связью в общей формуле VI, могут быть получены, например, реакцией замещения, в которой подходящая уходящая группа, такая как галогенид или мезилат или подобная, в каркасе P2 замещается на желаемую группу R^8 , такую как гетероциклическая группа. Альтернативно, группа R^8 может быть введена реакцией Мицунобу, в которой гидроксигруппа предшественника P2 взаимодействует с атомом азота гетероциклической группы R^8



где Rq, Rz и * такие, как описано выше;

W является связью.

Соединения, в которых производное тетразола присоединено к одному из атомов углерода кольца, обычно получают встраиванием тетразольной группы непосредственно в предшественник P2. Это может быть достигнуто, например, превращением гидроксигруппы предшественника P2 в цианогруппу с последующим взаимодействием с азидным реагентом, таким как азид натрия. Производные триазола также могут быть встроены непосредственно в предшественник P2, например превращением гидроксигруппы предшественника P2 в азидную группу с последующей реакцией 3+2 циклоприсоединения полученного азиды и подходящего производного алкина.

Структурно различные тетразолы для применения в описанных выше реакциях замещения или Мицунобу могут быть получены взаимодействием коммерчески доступных соединений нитрила с азидом натрия. Производные триазола могут быть получены реакцией соединения алкина и триметилсилилазида. Применяемые соединения алкина либо доступны коммерчески, либо могут быть получены, например, реакцией Соногашира, т.е. реакцией первичного алкина, галогенида арила и триэтиламина в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$ и CuI, как описано, например, у A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, Org. Lett., 2003, 5, 1841-1844. Гетероциклический заместитель также может быть модифицирован при присоединении к функциональному блоку P2 либо до, либо после сочетания функционального блока P2 с другими функциональными блоками.

Эти методы и другие альтернативы получения соединений, в которых W является связью и R^8 является необязательно замещенным гетероциклом, подробно описаны в WO 2004/072243.

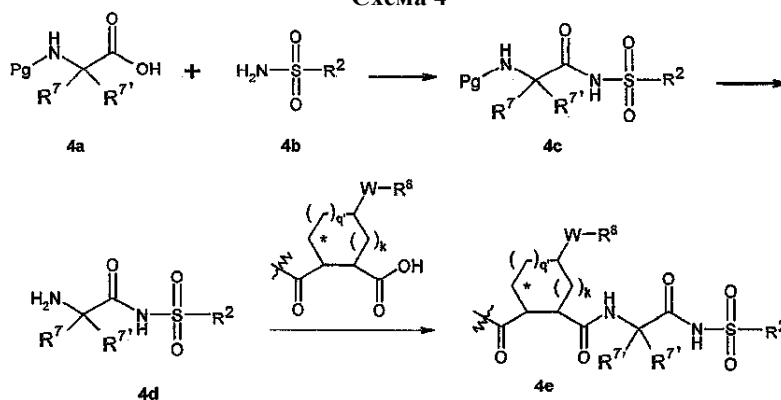
Соединения, имеющие альтернативный размер колец и/или положение заместителя W- R^8 в карбоциклическом производном на схеме 1, также могут применяться при получении соединений в соответствии с данным изобретением.

Синтез и введение функциональных блоков P1.

Аминокислоты, применяемые для получения фрагментов P1, либо коммерчески доступны, либо описаны в литературе, см., например, WO 00/09543 и WO 00/59929 от Boehringer-Ingelheim или US 2004/0048802 от BMS.

На схеме 4 показан пример получения производного сульфонамида, применяемого в качестве функционального блока P1, и последующего сочетания с функциональным блоком P2.

Схема 4



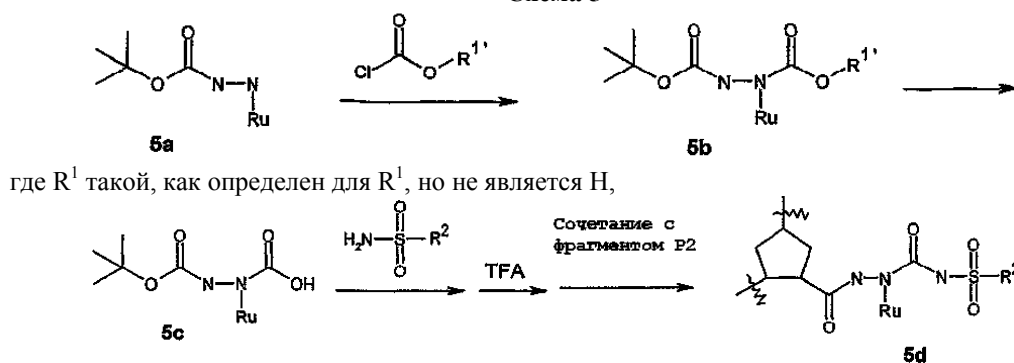
Сульфонамидная группа может быть введена в подходящим образом защищенную аминокислоту (4a) обработкой аминокислоты связующим агентом, например N,N'-карбонилдиимидазолом (CDI) или подобными, в растворителе, таком как ТГФ, с последующим взаимодействием с желаемым сульфонамидом (6b) в присутствии сильного основания, такого как 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Альтернативно, аминокислота может быть обработана желаемым сульфонамидом (4b) в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, с последующей обработкой связующим агентом, таким как

РyBOP® для введения сульфонамидной группы. Удаление аминозащитной группы стандартными методами и последующее сочетание с функциональным блоком P2, полученным, как описано ниже, с применением стандартных методов получения амидной связи, таких как применение связующего агента, такого как гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (HATU), в присутствии основания, такого как диизопропиламин, в растворителе, таком как диметилформамид, дает 4e. Альтернативно, сульфонамидная группа может быть введена на последующей стадии синтеза, например на последней стадии. В этом случае аминокислоту с обратным способом защиты, т.е. с незащищенной функциональной аминогруппой и защищенной функциональной кислотной группой, сочетают с функциональной кислотной группой P2 функционального блока с применением стандартных условий сочетания пептидов, например, описанных выше. Удаление защитной группы кислоты с применением подходящих условий для данной защитной группы с последующим сочетанием сульфонида, как описано выше, дает соединение 4e.

Функциональные блоки P1 для получения соединений общей формулы VI, в которых А является сложным эфиром или амидом, могут быть получены взаимодействием аминокислоты (4a) с соответствующим амином или спиртом в стандартных условиях для получения амида или сложного эфира. Соединения общей формулы I, в которых А является CR⁴R^{4'}, могут быть получены сочетанием соответствующих функциональных блоков P1 с функциональным блоком P2, как описано у Oscarsson et al. Bioorg. Med. Chem. 2003, 11(13), 2955-2963 и PCT/EP03/10595, поданной 23.09.2003 г., содержание которых включено в описание посредством ссылок.

Соединения, содержащие азапептидный остаток P1, т.е. V является NRu в общей формуле VI, могут быть получены с применением подходящей P1 азаминоацильной группы при сочетании с фрагментом P2. Получение азаминоацильных групп описано у M.D. Bailey et al. в J. Med. Chem., 47, (2004), 3788-3799 и пример получения показан на схеме 5.

Схема 5

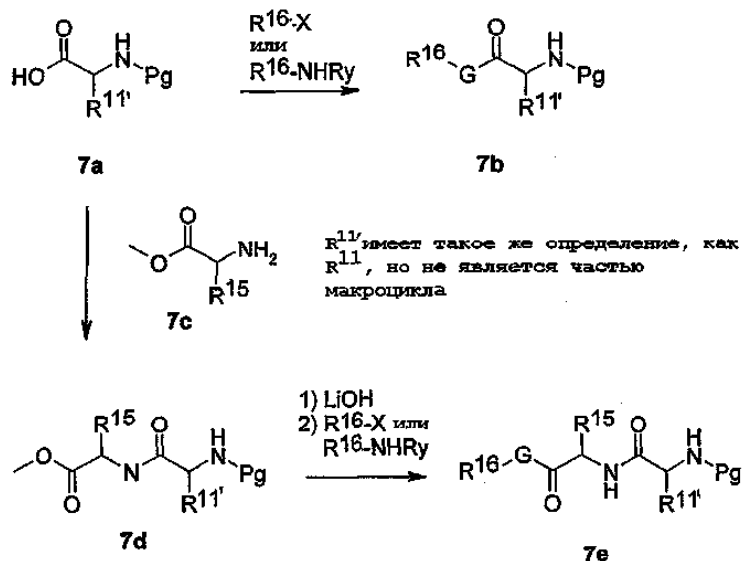


Введение подходящей N-связанной боковой цепи, Ru, в коммерчески доступный трет-бутилгидразин может быть проведено, например, реакцией восстановительного аминирования с соответствующим альдегидом или кетоном, как описано на схеме 19, что дает N-алкилированный карбазат (5a). Конденсация 5a с желаемым хлорформиатом в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как ТГФ, дает 5b. Группа R¹ затем может быть необязательно удалена с применением соответствующих условий, зависящих от определенной R¹, таких как каталитическое гидрирование для R¹, являющейся бензилом, что дает соответствующие кислоты. Дальнейшее взаимодействие полученной кислоты с желаемым сульфонидамом, как описано на схеме 4, дает функциональные блоки с концевым сульфонидамом. Альтернативно, взаимодействие карбазата 5a с изоцианатом, R₃-N=C=O, дает функциональные блоки для получения соединений общей формулы VI, в которых М является NRu и А является CONR³.

Синтез концевых P3 и P4-P3 функциональных блоков.

Функциональные блоки R^{16} -G-P3 и R^{16} -G-P4-P3 могут быть получены, как описано на схеме 6.

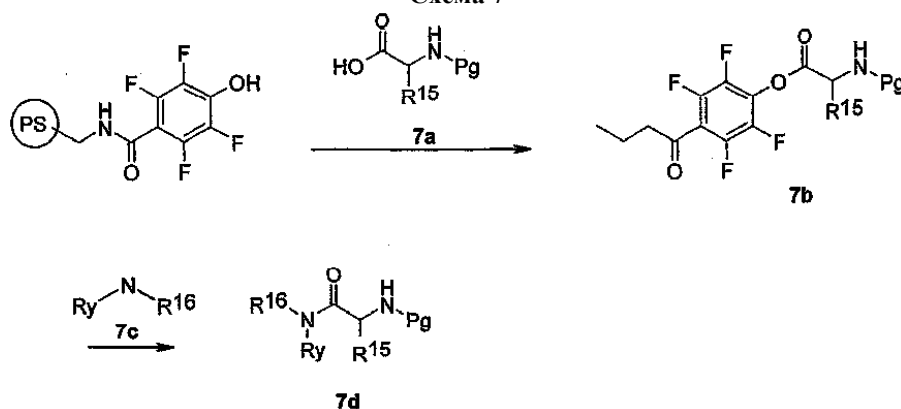
Схема 6



Подходящая N-защищенная аминокислота (6a) может сочетаться с концевой аминогруппой (R^{16} -NHRy) с применением стандартных условий сочетания пептидов, например с применением связующих агентов, таких как HATU, DCC, HOBT или подобные, в присутствии основания, такого как DIEA или DMAP, в растворителе, таком как дихлорметан, хлороформ или диметилформамид или их смеси, и условий получения сложного эфира, подобных получению амидов, т.е. G является NHRy (6b). Альтернативно, взаимодействие аминокислоты (6a) с соединением общей формулы R^{16} -X, где R^{16} такой, как определен выше, и X является уходящей группой, такой как галогенид, в присутствии основания, такого как карбонат цезия или оксид серебра (I), дает сложные эфиры, т.е. G является O (6b). С другой стороны, аминокислота (6a) может сочетаться с другой подходящим образом O-защищенной аминокислотой (6d) с применением стандартных условий сочетания пептидов, как описано выше, с получением (6e). Замена группы сложного эфира подходящей концевой группой (6b) дает фрагмент (6f), применяемый для получения соединений в соответствии с данным изобретением, в которых m и n равны 1.

Если G является N-Ry, концевые P3 или P2 функциональные блоки также могут быть получены на твердых подложках, как представлено на схеме 7.

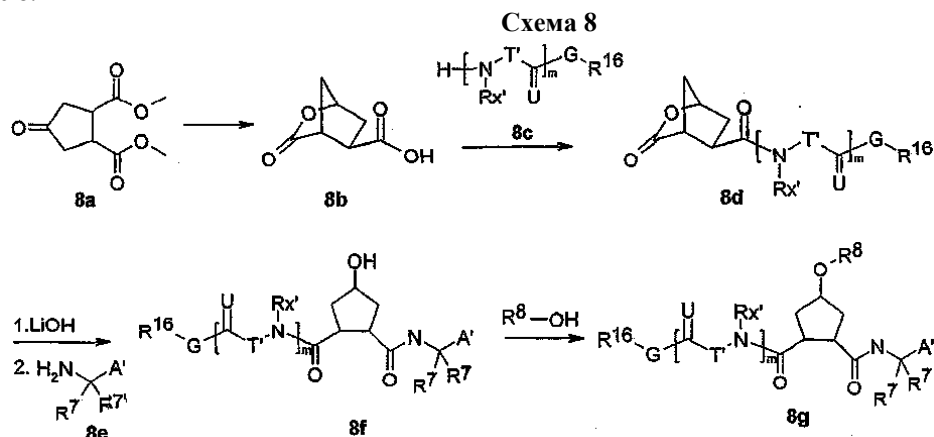
Схема 7



Подходящая N-защищенная, например защищенная Boc, аминокислота (7a) может быть иммобилизована на твердой подложке, в данном случае представленной смолой Agronaut PS-TFP, взаимодействием аминокислоты с желаемой твердой подложкой в присутствии связующего агента, такого как N,N'-диизопропилкарбодиимид, и основания, такого как DMAP, в растворителе, таком как дихлорметан и диметилформамид. Иммобилизованная аминокислота (7b) затем может быть отделена от подложки подходящей концевой группой (7c), тем самым давая фрагменты (7d), применяемые для получения соединений в соответствии с данным изобретением, в которых m или n равно 1. Необязательно, аминозащитная группа может быть удалена с последующим сочетанием с подходящей аминокислотой с применением стандартных методов, с получением фрагментов, применяемых для получения соединений в соответствии с данным изобретением, в которых m и n равны 1.

Получение и введение функциональных блоков P2.

Типовой метод получения соединений, содержащих 5-членный насыщенный каркас P2, показан на схеме 8.

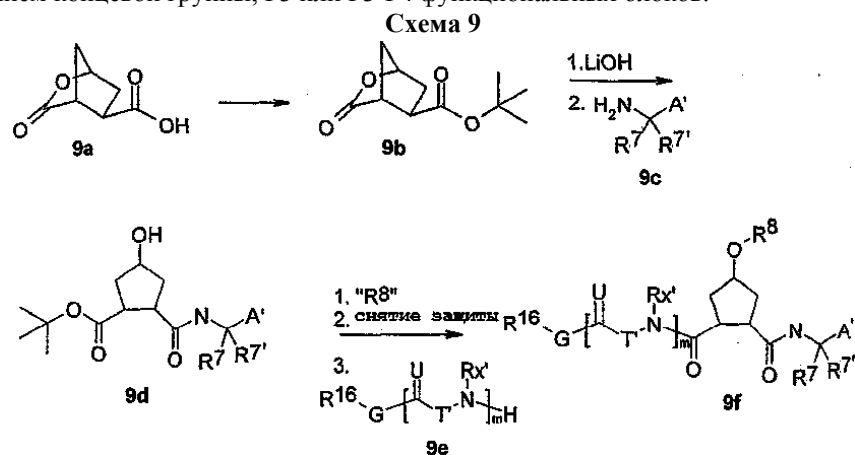


где Rx' и T' имеют такие же определения, как Rx и T соответственно, но не являются частью макроцикла;

A' является защищенной карбоновой кислотой, замещенным амидом или сульфонамидом или CR⁴R^{4'}.

Циклический каркас (8b) может быть получен, например, из 3,4-бис-(метоксикарбонил)циклопентанона (8a), как описано у Rosenquist et al. в Acta Chem. Scand. 46 (1992), 1127-1129, восстановлением кетогруппы с применением восстановительного агента, такого как боргидрид натрия, в растворителе, таком как метанол, с последующим гидролизом сложных эфиров и, наконец, замыканием кольца в ук-сусном ангидриде в присутствии пиридина. Полученная бициклическая кислота (8b) затем может сочетаться с функциональной группой амина желаемого фрагмента P3 (8c), фрагмента P3-P4 или концевой группы R¹⁶-NHRy, с применением обычных условий сочетания пептидов, таких как HATU и диизопропиламин, в растворителе, таком как диметилформамид, с получением (8d). Разрыв лактона (8d) с применением, например, гидроксида лития дает кислоту, которая затем может быть сочетаться с аминогруппой функционального блока P1 или предшественника желаемого фрагмента P1 (8e) с применением обычных условий сочетания пептидов. Заместитель R⁸ в карбоцикле может быть введен, например, реакцией Мицунобу с подходящим спиртом, как описано выше, или любым другим подходящим методом, описанным выше. Если R⁷, R^{7'} и A' содержат функциональные группы, они необязательно подходящим образом защищены методами, известными специалистам в данной области техники, см., например, Bodanzky или Greene, цитированные выше.

На схеме 9 показан альтернативный способ получения соединений формулы VI, содержащих насыщенный каркас P2, где функциональные блоки вводят в обратном порядке, т.е. фрагмент P1 вводят перед добавлением концевой группы, P3 или P3-P4 функциональных блоков.



где Rx' и T' имеют такие же определения, как Rx и T соответственно, но не являются частью макроцикла;

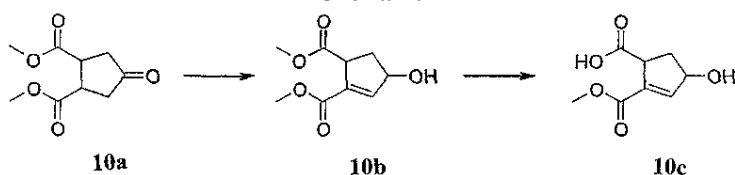
A' является защищенной карбоновой кислотой, замещенным амидом или сульфонамидом или CR⁴R^{4'}.

Защита кислотной группы (9a), например в виде трет-бутилового эфира, обработкой ди-трет-бутилдикарбонатом в присутствии основания, такого как диметиламинопиридин и триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, дает сложный эфир (9b). Разрыв лактона и сочетание с функциональным блоком P1 (9c), как описано на схеме 13, или непосредственно с аминогруппой фрагмента P1 дает (9d). Введение заместителя R8, как описано выше, с последующим удалением защитной группы кислоты обработкой сложного эфира в кислых условиях, таких как трифторуксусная кислота и триэтилсилан, в растворителе, таком как метиленхлорид, и, наконец, сочетанием с функциональным блоком P3 (9e), функциональным блоком P3-P4 или концевой группой R¹⁶-NHRy, как описано выше, дает (9f). Если R⁷, R^{7'} и A' содержат функциональные группы, они необязательно подходящим образом защищены методами, известными специалистам в данной области техники, см., например, Bodanzky или Greene, цитированные выше.

Ненасыщенный каркас P2, применяемый при получении соединений формулы VI, может быть получен, как показано с цикlopентеном ниже.

Цикlopентеновый каркас обычно получают, как описано на схеме 10.

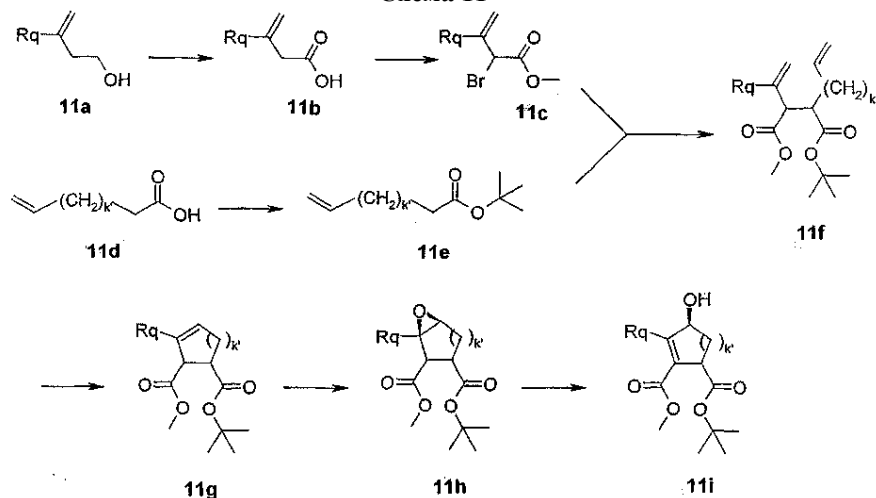
Схема 10



Реакция бромирования-элиминирования 3,4-бис-(метоксикарбонил)циклопентанона (10a), как описано Dolby et al. в J. Org. Chem. 36 (1971), 1277-1285, с последующим восстановлением функциональной кетогруппы с применением восстанавливающего агента, такого как боргидрид натрия, дает ненасыщенное гидроксисоединение (10b). Селективный гидролиз сложного эфира с применением, например гидроксида лития, в растворителе, таком как смесь диоксана и воды, дает гидроксизамещенное производное сложного моноэфира (10c).

Ненасыщенный каркас P2, в котором Rq отличен от водорода, такой как метилированный цикlopентеновый каркас, может быть получен, как показано на схеме 11.

Схема 11

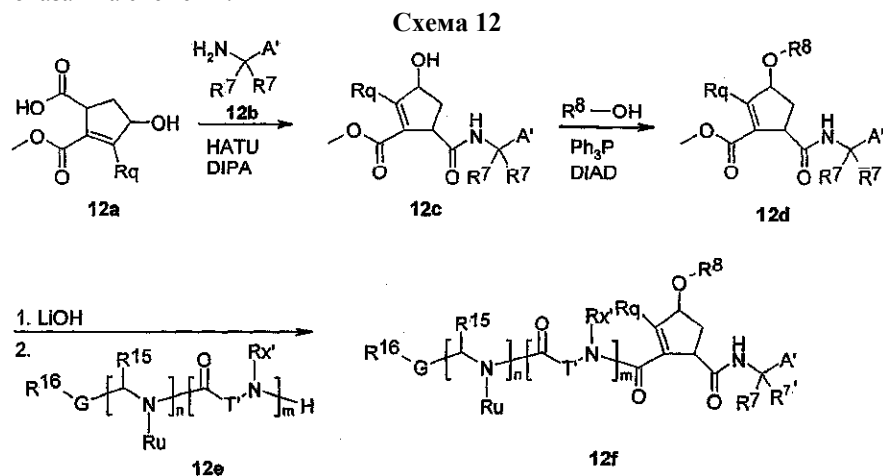


Окисление коммерчески доступного 3-метил-3-бутен-1-ола (11a) с применением окислительного агента, такого как хлорхромат пиридиния, с последующей обработкой ацетилхлоридом, бромом и метанолом дает α-бром сложный эфир (11c). Полученный сложный эфир (11c) затем может быть подвергнут взаимодействию с енолятом (11e), полученным, например, обработкой соответствующего сложного трет-бутилового эфира основанием, таким как диизопропиламид лития, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением алкилированного соединения (11f). трет-Бутиловый эфир (11e) может быть получен обработкой соответствующей коммерчески доступной кислоты (11d), в которой L' равно от 1 до 3, ди-трет-бутилдикарбонатом в присутствии основания, такого как диметиламинопиридин. Циклизация (11f) реакцией метатезиса олефина, проводимой как описано выше, дает производное цикlopентена (11g). Стереоселективное эпексидирование (11g) может проводиться с применением метода асимметричного эпексидирования по Якобсену с получением эпексида (11h). Наконец, добавление основания, такого как DBN (1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен) дает спирт (11i).

Необязательно, двойная связь соединения (11i) может быть восстановлена, например, каталитическим гидрированием с применением катализатора, такого как палладий на угле, что дает соответствующее насыщенное соединение.

Полученные циклические каркасы затем могут применяться, как описано выше, для завершения последовательности ингибитора.

Пример показан на схеме 12.

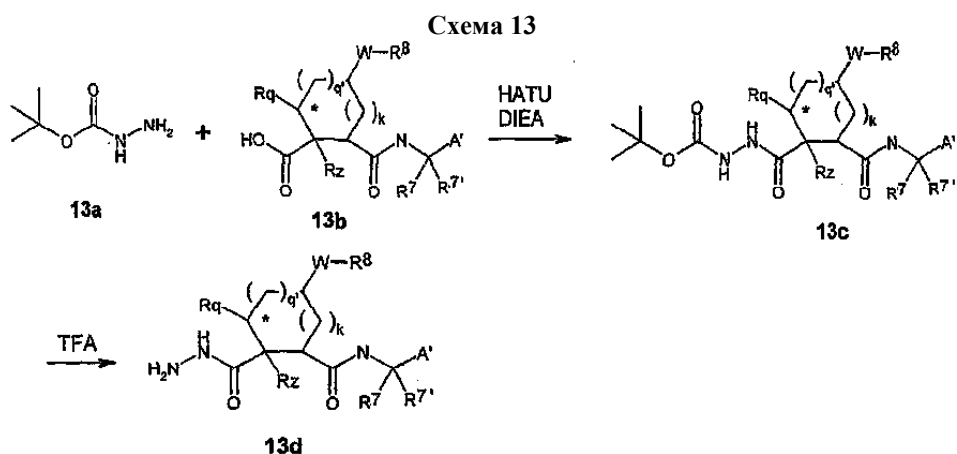


где Rx' и T' имеют такие же определения, как Rx и T соответственно, но не являются частью макроцикла;

A' является защищенной карбоновой кислотой, замещенным амидом или сульфонамидом или CR⁴R^{4'}.

Аминогруппа функционального блока P1 или его подходящего предшественника (12b) может сочетаться с кислотой производного цикlopентена (12a) с применением стандартных условий сочетания амида, таких как применением HATU в присутствии основания, такого как диизопропилфениламин или подобные, с последующим введением заместителя R⁸, например, в условиях Мицунобу, как описано выше, с получением (12d). Гидролиз оставшегося сложного эфира и последующее сочетание амида желаемых P3 или P3-P4 функциональных блоков (12e), необязательно с последующими манипуляциями с частью P1, дают соединения, содержащие цикlopентен, (12f) согласно общей формуле VI. Если R⁷, R^{7'} и A' содержат функциональные группы, они необязательно подходящим образом защищены методами, известными специалистам в данной области техники, см., например, Bodanzky или Greene, цитированные выше.

Соединения, имеющие гидразинсодержащие концевые группы, присоединенные непосредственно к P2 группе, т.е. P3 и P4 отсутствуют и G является NR_jNR_j, могут быть получены, как показано на схеме 13.

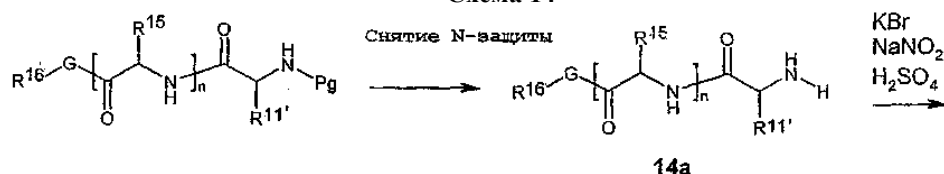


где A' является защищенной карбоновой кислотой, замещенным амидом или сульфонамидом или CR⁴R^{4'}.

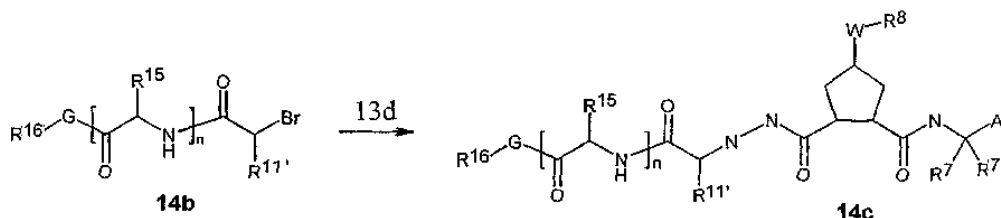
Взаимодействие трет-бутилкарбазата (13a), необязательно замещенного алкилом на одном или обоих атомах азота, с кислотой (13b) в условиях сочетания пептидов, таких как HATU и DIEA, в растворителе, таком как ДМФ, дает 9Ac. Необязательно удаление группы Boc стандартными методами, такими как обработка кислотой, например ТФК, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, дает производное, содержащее гидразин (13d). Альтернативно, любое подходящее производное гидразина, такое как морфолин-1-иламин, пиперидин-1-иламин или подобное, может быть связано с кислотой (13b) вместо производного трет-бутилкарбазата.

Полученные соединения далее могут быть увеличены присоединением P3 или P4-P3 функционального блока к первичному амину соединения 13d, например, как показано на схеме 14.

Схема 14



Получают, как описано на схемах 7 или 8



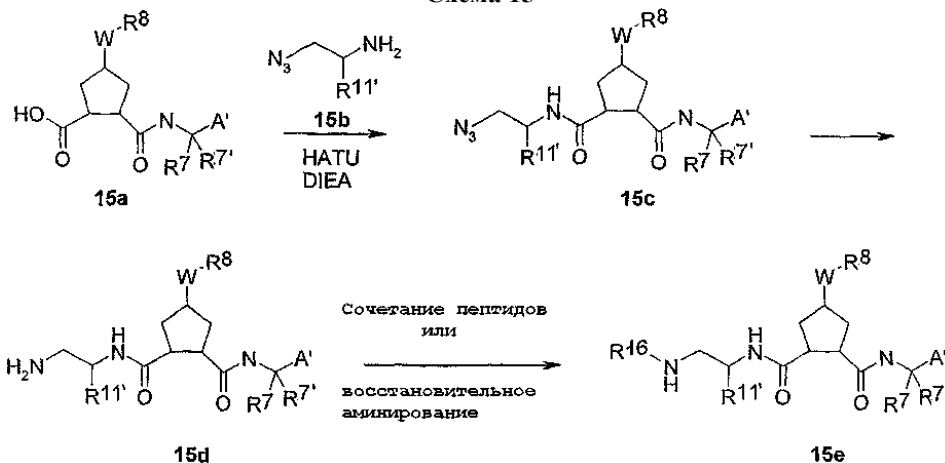
где R^{11'} имеет такое же определение, как R¹¹, но не является частью макроцикла;

A' является защищенной карбоновой кислотой, замещенным амидом или сульфоамидом или CR⁴R^{4'}.

Обработка α-аминосоединения (14a) нитритом натрия, бромидом калия и серной кислотой (Yang et al., J. Org. Chem. (2001), 66, 7303-7312) дает соответствующее α-бромосоединение (14b), которое при взаимодействии с описанным выше производным (13d) дает производное, содержащее гидразин (14c).

Соединения, не содержащие карбоксигруппу в блоке P3, могут быть получены, как показано на схеме 15, на которой представлено производное цикlopентана в качестве каркаса P2.

Схема 15



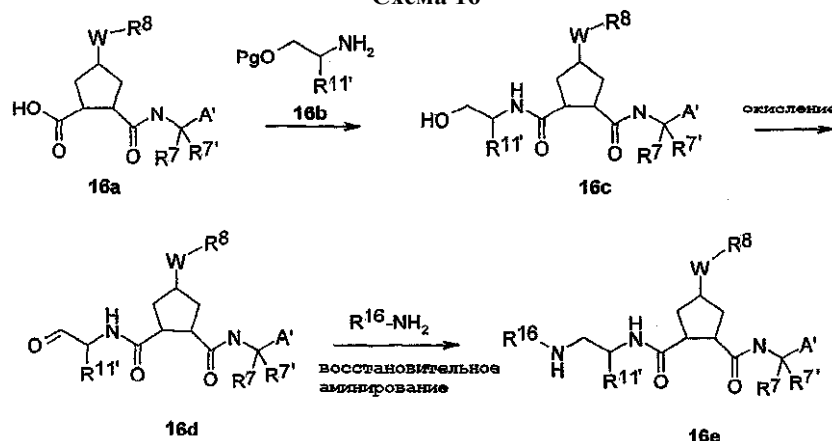
где R^{11'} имеет такое же определение, как R¹¹, но не является частью макроцикла;

A' является защищенной карбоновой кислотой, замещенным амидом или сульфоамидом или CR⁴R^{4'}.

Кислота (15a) может сочетаться с производным азида (15b), полученным методами, известными в литературе, с применением стандартных условий сочетания пептидов, с получением производного амида (15c). Восстановление функциональной группы азида, например, связанным полимером трифенилфосфином в растворителе, таком как метанол, или любым другим подходящим методом восстановления дает промежуточное соединение (15d), которое далее подвергают взаимодействию с кислотой в условиях сочетания пептидов или с амином в условиях восстановительного аминирования с получением амидов и вторичных аминов соответственно.

На схеме 16 показан метод получения соединений, не содержащих карбоксигруппу в блоке P3.

Схема 16



где $R^{11'}$ имеет такое же определение, как R^{11} , но не является частью макроцикла;

A' является защищенной карбоновой кислотой, замещенным амидом или сульфоамидом или CR^4R^4 .

Вместо применения производного азида (15b) согласно схеме 15 может применяться соответствующее, необязательно защищенное, гидроксипроизводное (16b) для сочетания с кислотой (16a), таким образом давая первичный спирт. Спирт (16c) затем, после необязательного снятия защиты, может быть окислен подходящим окисляющим агентом, например периодианом Десса-Мартина, с получением соответствующего альдегида.

Взаимодействие альдегида с желаемым амином в реакции восстановительного аминирования с применением реагента, такого как, например, связанный полистиролом цианоборгидрид, в растворителе, таком как ТГФ, дает производные амина (16e).

Альтернативно, спирт (16c) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим ацилирующим или алкилирующим агентом в соответствующих условиях с получением соединений сложного и простого эфира соответственно, т.е. G является O в общей формуле VI.

Последующее взаимодействие полученного спирта с подходящим ацилирующим или алкилирующим агентом с применением соответствующих условий дает соединения сложного и простого эфира соответственно, т.е. G является O в общей формуле VI.

Хотя на схемах 15 и 16 представлено производное цикlopentана, т.е. q' равно 0 и k равно 1 в формуле VI, должно быть очевидно, что соответствующая методология применима к другим соединениям формулы VI.

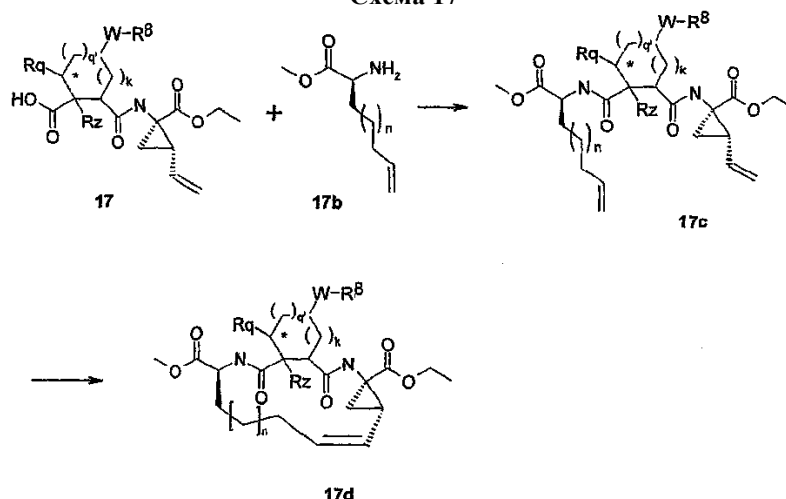
Если R^7 , R^7 и A' содержат функциональные группы, они необязательно подходящим образом защищены методами, известными специалистам в данной области техники, см., например, Bodanzky или Greene, цитированные выше.

Получение макроциклических соединений.

Соединения в соответствии с данным изобретением, в которых алкиленовая цепь идет от R^7/R^7 циклоалкила до Rx, Rd или R^{11} , тем самым образуя макроцикл, могут быть получены, как описано ниже. Подходящие P1, P2 и P3 функциональные блоки или их предшественники сочетают вместе с применением методик, описанных выше, с последующей реакцией замыкания кольца (макроциклизации). Заместитель $W-R^8$ в функциональном блоке P2 может быть введен реакцией Мицунобу, как описано выше, до или после образования макроцикла или компоновка может быть произведена с требуемым замещенным аналогом пролина или карбоциклом. Для макроциклических структур, идущих от R^7/R^7 циклоалкила до R^{11} , P3 аминокислоты, содержащие подходящие боковые цепи, могут быть получены, как описано в WO 00/59929.

Типовой метод получения макроциклических соединений показан на схеме 17, которая иллюстрирует методику, применяемую к соединению, имеющему спироциклопропил P1, где макроцикл вводит P3 боковую цепь.

Схема 17



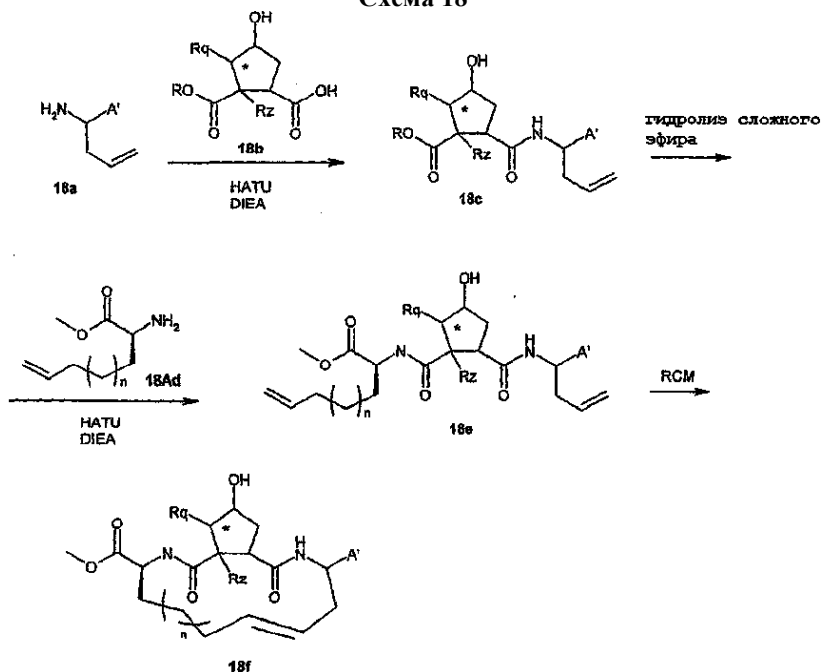
где n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Сочетание производного кислоты (17a) с соответствующей, защищенной по кислотной группе, аминокислотой (17b) с применением стандартных условий сочетания пептидов, как описано выше, дает (17c). Образование макроцикла затем может быть проведено реакцией метатезиса олефина с применением катализатора на основе Ru, такого как один из описанных у Miller, S.J., Blackwell, H.E.; Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118 (1996), 9606-9614, Kingsbury, J.S., Harrity, J.P.A., Bonitatebus, P.J., Hoveyda, A.H., J. Am. Chem. Soc. 121 (1999), 791-799 и Huang et al., J. Am. Chem. Soc. 121 (1999), 2674-2678. Также должно быть понятно, что катализаторы, содержащие другие переходные металлы, такие как Mo, могут применяться в этой реакции. Необязательно, двойную связь восстанавливают и/или этиловый эфир гидролизуют стандартными методами гидрирования и/или гидролиза соответственно, хорошо известными в данной области техники. Альтернативно, метиловый эфир может быть селективно гидролизован с последующим сочетанием с R¹⁶-G-P4 функциональным блоком в стандартных условиях сочетания пептидов. Стадия макроциклизации, описанная на схеме 17, также может применяться к соответствующим карбоциклическим аналогам, описанным выше. Если связь содержит атом азота, замыкание кольца может быть проведено восстановительным аминированием, как описано в WO 00/59929.

Макроциклические соединения, не содержащие циклопропильную группу в части P1, т.е. макроциклические кольца, идущие непосредственно от пептидного каркаса на атоме углерода, соседнем к R⁷, могут быть получены методами, описанными здесь.

Пример, в котором 5-членное производное циклоалкила применяется в качестве P2 каркаса, показан на схеме 18.

Схема 18



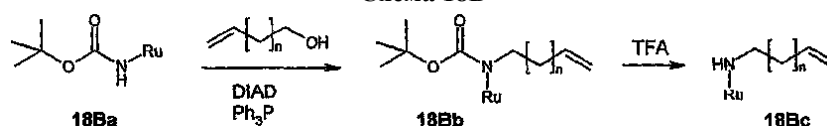
где A' является защищенной карбоновой кислотой, защищенным амидом или сульфонамидом; n=1, 2, 3, 4 или 5.

Сочетание подходящего производного аллилглицина (18a) с функциональной группой кислоты в каркасе P2 (18b) с применением стандартных условий сочетания пептидов дает производное амида (18c). Гидролиз эфирной группы с последующей реакцией сочетания пептидов с олефин-замещенной аминокислотой (18Ad) дает соединением амида (18e). Затем проводят реакцию обмена с замыканием кольца с применением, например, катализатора Говейда-Граббса, что дает макроциклическое соединение (18f).

Хотя на схеме 18 показан синтез с применением каркаса P2 с незамещенной гидроксигруппой, должно быть понятно, что заместитель R^8 может быть введен на любой удобной стадии синтеза, например, как описано на схемах 9 и 10, или он может быть введен после реакции обмена, т.е. в соединение 18f, с применением любого из описанных здесь способов.

Функциональные блоки, применяемые при получении соединений, в которых макроцикл идет от атома азота амида в фрагменте P3, т.е. R_x является J в общей формуле VI, или при получении соединений, в которых фрагменты P3 и p4 отсутствуют, т.е. m и n равны 0 и G является NR_j в общей формуле VI, могут быть получены, как показано на схеме 18B.

Схема 18B

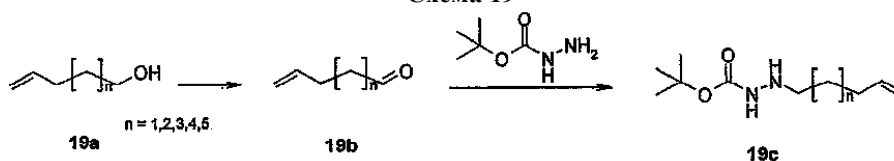


где $n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$.

Карбамат 18Ba, который коммерчески доступен или может быть легко получен, например, взаимодействием желаемого алкиламина с ди-трет-бутилдикарбонатом, может быть подвергнут взаимодействию с соответствующим ω -ненасыщенным спиртом в условиях Мицунобу с получением алкилированного карбамата (18Bb). Обработка 18Bb в кислых условиях, таких как, например, обработка трифторуксусной кислотой в растворителе, таком как дихлорметан, дает свободный амин (18Bc), который может быть связан с фрагментом P2 с применением любой из описанных выше методик.

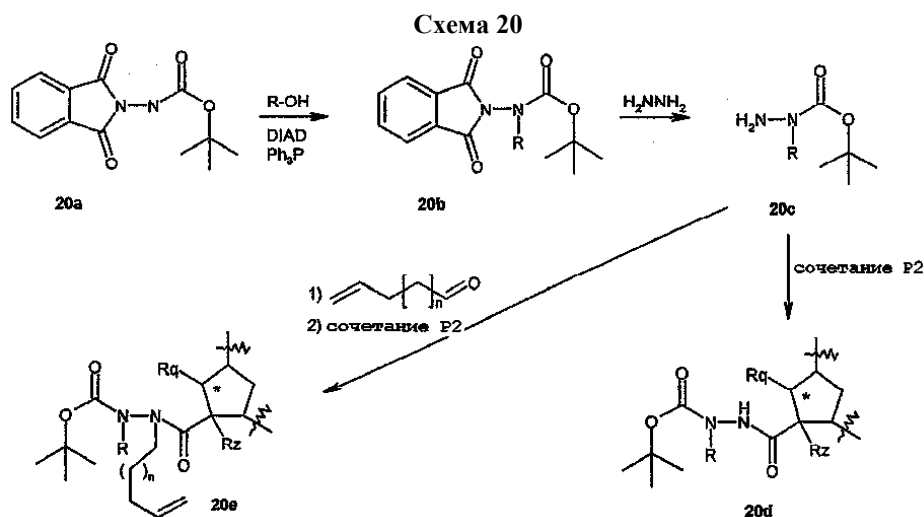
Макроциклические структуры, содержащие гидразиновую группу, т.е. T является NR_d или m и n равны 0 и G является NR_jNR_j в общей формуле VI, могут быть получены связыванием подходящего производного N-алкилированного карбазата с фрагментом P2. Производные алкилированного карбазата могут быть получены, например, как описано на схеме 19.

Схема 19



Окисление соответствующего спирта (19a), проводимое подходящим методом окисления, таким как, например, с применением оксида N-метилморфолина и перрутената тетрапропиламмония в растворителе, таком как дихлорметан, дает альдегид (19b). Восстановительное алкилирование трет-бутилкарбазата с полученным альдегидом дает желаемый N-алкилированный связующий блок (19c). Альтернативно, любое желаемое производное гидразина, такое как морфолин-1-иламин, пиперидин-1-иламин или подобные, может применяться вместо трет-бутилкарбазата в реакции с альдегидом 19b.

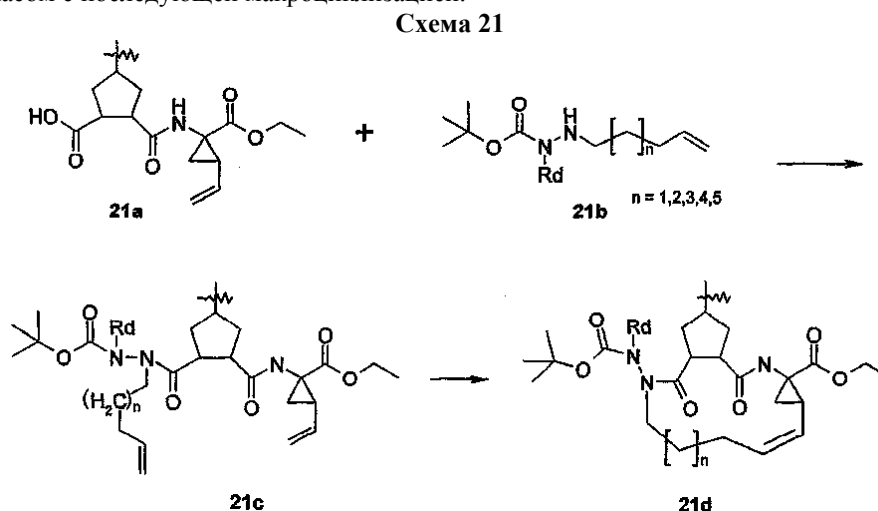
На схеме 20 проиллюстрированы синтетические последовательности для функциональных блоков для получения соединений, в которых "внешний" азот гидразиновой группы алкилирован либо ω -ненасыщенной алкильной цепью, подходящей для последующего образования макроцикла, либо любой другой подходящей алкильной группой.



где R является C₁-C₃-алкилом или ω-ненасыщенной C₅-C₁₁-алкильной цепью;
n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Реакция подходящим образом замещенного производного гидразина, например трет-бутилового эфира (1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)карбаминовой кислоты (20a), который может быть легко получен специалистом в данной области техники, с желаемым спиртом, R-OH, в условиях Мицунобу, дает N-алкилированное соединение гидразина (20b). Удаление фталимидогруппы, проводимое обработкой гидразином или его производным, таким как гидрат гидразина или ацетат гидразина, дает карбазат (20c). Полученный первичный амин затем может сочетаться с любым желаемым фрагментом P2 с применением любого метода, описанного выше, с получением 20d ил, альтернативно, он может быть далее алкилирован с применением, например, метода восстановительного аминирования, описанного на схеме 19, с последующим сочетанием с фрагментом P2, как описано выше, с получением 20e.

На схеме 21 представлено сочетание гидразинсодержащего функционального блока P3 с циклопентановым каркасом с последующей макроциклизацией.



Сочетание производного карбазата (21b) с функциональным блоком P1-P2 (21a) с применением стандартных условий сочетания пептидов дает промежуточное соединение (21c). Замыкание кольца (21c) реакцией метатезиса олефина, как описано на схеме 18, дает макроциклическое соединение (21d).

Термин "N-защитная группа" или "N-защита" в данном описании относится к тем группам, которые предназначены для защиты N-конца аминокислоты или пептида или для защиты аминогруппы от нежелательных реакций во время синтеза. Широко применяемые N-защитные группы описаны в Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley&Sons, New York, 1981), которая включена сюда посредством ссылки; N-защитные группы включают ацильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и подобные; сульфонильные группы, такие как бензолсульфонил, п-толуолсульфонил и подобные; группы, образующие карбамат, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтокси-

карбонил, α,α -диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, фторенил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и подобные; алкильные группы, такие как бензил, трифенилметил, бензилоксиметил и подобные; и силильные группы, такие как триметилсилил и подобные. Предпочтительные N-защитные группы включают Fмос, формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутоксикарбонил (BOC) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Гидроксизащитные группы в данном описании относятся к заместителям, которые защищают гидроксильные группы от нежелательных реакций во время синтеза, такие как O-защитные группы, описанные в Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (Lohn Wiley & Sons, New York, 1981). Гидроксизащитные группы включают замещенные метиловые эфиры, например метоксиметил, бензилоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, трет-бутил и другие низшие алкиловые эфиры, такие как изопропил, этил и особенно метил, бензил и трифенилметил; тетрагидропираниловые эфиры; замещенные этиловые эфиры, например 2,2,2-трихлорэтил; силиловые эфиры, например триметилсилил, трет-бутилдифенилсилил и трет-бутилдифенилсилил; и сложные эфиры, полученные взаимодействием гидроксильной группы с карбоновой кислотой, например ацетат, пропионат, бензоат и подобные.

При лечении состояний, вызванных флавириусом, таких как HCV, соединения формулы VI обычно вводят в количестве, дающем уровень в плазме от около 100 до 500 нМ, предпочтительно от 300 до 2000 нМ. Это соответствует дозировке, в зависимости от биодоступности композиции, порядка 0,01-10 мг/кг/день, предпочтительно 0,1-2 мг/кг/день. Типовая доза для нормального взрослого человека составляет около 0,05-5 г в день, предпочтительно от 0,1 до 2 г, более предпочтительно от 500 до 700 мг, от одной до четырех дозированных единиц в день. Как и для любого другого фармацевтического средства, дозировка зависит от размера и условий метаболизма пациента, а также от тяжести инфекции и должна быть скорректирована с учетом сопутствующего лечения.

Как принято на практике при проведении антивирусной терапии, соединения формулы I обычно назначают совместно с другими терапиями HCV для избежания образования мутантов "избегающих лекарственное средство".

Примеры таких дополнительных антивирусных HCV терапий включают рибавирин, интерфероны, в том числе пегилированные интерфероны. Кроме того, ряд аналогов нуклеозидов и ингибиторов протеазы находятся на стадии клинических или предклинических разработок и могут рассматриваться как возможные варианты для совместного введения с соединениями в соответствии с данным изобретением.

Следовательно, другой аспект данного изобретения включает композицию, содержащую соединение формулы I и по крайней мере одно другое HCV антивирусное лекарственное средство в единой дозированной единице, такой как дозированные формы, описанные ниже, но предпочтительно в виде пероральных таблеток или капсул либо жидкой суспензии или раствора для перорального введения или введения инъекцией. Другой аспект данного изобретения включает способ лечения или профилактики флавириусных инфекций, таких как HCV, включающий последовательное или одновременное введение соединения формулы I и по крайней мере одного другого HCV антивирусного лекарственного средства. Связанный с этим аспект данного изобретения относится к набору для пациента, содержащему первую фармацевтическую композицию предпочтительно в единичной дозированной форме, соединения формулы I и вторую фармацевтическую композицию другого HCV антивирусного лекарственного средства обычно также в единичной дозированной форме и обычно в отдельном контейнере в этом наборе для пациента. Набор также содержит инструкции, напечатанные на упаковке, или на контейнерах, или на листке-вкладыше, по одновременному или последовательному применению соответствующих фармацевтических композиций.

Многие пациенты с HCV имеют другие инфекции или подвержены легкому заражению другими инфекционными заболеваниями. Следовательно, другой аспект данного изобретения относится к комбинированной терапии, включающей соединение в соответствии с данным изобретением, совместно составленное в композицию в одной дозированной форме или в одной упаковке по крайней мере с одним другим противoinфекционным фармацевтическим средством. Соединение в соответствии с данным изобретением и по крайней мере одно другое противoinфекционное средство вводятся одновременно или последовательно обычно в дозах, соответствующих дозам, применяемым при монотерапии для конкретного агента. Однако определенные противoinфекционные средства могут вызывать синергетическую реакцию, что позволяет вводить один или оба активных ингредиента в меньшей дозе по сравнению с соответствующей монотерапией. Например, для лекарственных средств, склонных к быстрому метаболизму Сур3А4, совместное введение с ингибитором ВИЧ протеазы ритонавиром позволяет снизить режим дозирования.

Обычные коинфекции или суперинфекции с HCV включают вирус гепатита В или ВИЧ. Следовательно, соединения в соответствии с данным изобретением преимущественно вводят совместно (в той же дозированной единице, в одной упаковке или отдельно прописанными дозированными единицами) по крайней мере с одним ВИЧ антивирусным средством и/или по крайней мере одним HBV антивирусным

средством.

Характерные ВИЧ антивирусные средства включают NRTI, такие как аловудин (FLT), зидовудин (AZT, ZDV), ставудин (d4T, Zerit), залцитабин (ddC), диданозин (ddI, Videx), абакавир (ABC, Ziagen), ламивудин (3TC, Epivir), эмтрицитабин (FTC, Emtriva), рацевир (рацемический FTC), адефовир (ADV), энтакавир (BMS 200475), аловудин (FLT), тенофовир дизопроксил фумарат (TNF, Viread), амдоксавир (DAPD), D-d4FC (DPC-817), -dOTC (Shire SPD754), элвудитабин (Achillion ACH-126443), BCH 10681 (Shire) SPD-756, рацийвир, D-FDOC, GS7340, INK-20 (тиоэфир фосфолипида AZT, Kucera), 2',3'-дидеокси-3'-фторгуанозин (FLG) и его пролекарства, такие как MIV-210, реверсет (RVT, D-D4FC, Pharmasset DPC-817).

Характерные NNRTI включают делавиридин (Rescriptor), эфавиренц (DMP-266, Sustiva), невирапин (BIRG-587, Viramune), (+)каланолид А и В (Advanced Life Sciences), каправирин (AG1549f S-1153; Pfizer), GW-695634 (GW-8248; GSK), MIV-150 (Medivir), MV026048 (R-1495; MedivirAB/Roche), NV-0522 (Idenix Pharm.), R-278474 (Johnson & Johnson), RS-1588 (Idenix Pharm.), TMC-120/125 (Johnson & Johnson), TMC-125 (R-165335; Johnson & Johnson), UC-781 (Biosyn Inc.) и YM215389 (Yamanouchi).

Характерные ингибиторы протеазы ВИЧ включают PA-457 (Panacos), KPC-2 (Kucera Pharm.), 5-HGTV-43 (Enzo Biochem), ампренавир (VX-478, Agenerase), атазанавир (Reyataz), индинавира сульфат (MK-639, Crixivan), Lexiva (фозампренавир кальций, GW-433908 или 908, VX-175), ритонавир (Norvir) лопинавир+ритонавир (ABT-378, Kaletra), типранавир, нелфинавира мезилат (Viracept), саквинавир (Invirase, Fortovase), AG1776 (JE-2147, KNI-764; Nippon Mining Holdings), AG-1859 (Pfizer), DPC-681/684 (BMS), GS224338; Gilead Sciences), KNI-272 (Nippon Mining Holdings), Nar-DG-35 (Narhex), P(PL)-100 (P-1946; Procyon Biopharma), P-1946 (Procyon Biopharma), R-944 (Hoffmann-LaRoche), RO-0334649 (Hoffmann-LaRoche), TMC-114 (Johnson & Johnson), VX-385 (GW640385; GSK/Vertex), VX-478 (Vertex/GSK).

Другие ВИЧ антивирусные средства включают ингибиторы проникновения, включая ингибиторы слияния, ингибиторы рецептора CD4, ингибиторы корецептора CCR5 и ингибиторы корецептора CXCR4 или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Примеры ингибиторов проникновения включают AMD-070 (AMD11070; AnorMed), BlockAide/CR (ADVENTRX Pharm.), BMS 806 (BMS-378806; BMS), Enfuvirtide (T-20, R698, Fuzeon), KRH1636 (Kureha Pharmaceuticals), ONO-4128 (GW-873140, AK-602, E-913; ONO Pharmaceuticals), Pro-140 (Progenies Pharm), PR0542 (Progenies Pharm.), SCH-D (SCH-417690; Schering-Plough), T-1249 (R724; Roche/Trimeris), TAK-220 (Takeda Chem. Ind.), TNX-355 (Tanox) и UK-427,857 (Pfizer).

Примеры ингибиторов интегразы включают L-870810 (Merck & Co.), c-2507 (Merck & Co.) и S(RSC)-1838 (shionogi/GSK).

Примеры HBV антивирусных средств включают адефовир дипивоксил (Hepsera) и особенно ламивудин и 2'3'-дидеокси-3'-фторгуанозин (FLG) и его пролекарства, такие как MIV-210, 5'-О-валил-L-лактоиловое пролекарство FLG. Такие последние HBV антивирусные средства особенно удобны, так как они также активны против ВИЧ.

Хотя возможно вводить активный агент в чистом виде, предпочтительно чтобы он присутствовал в виде части фармацевтической композиции. Такие композиции содержат определенный выше активный агент вместе с одним или более приемлемыми носителями или эксципиентами и, необязательно, другими терапевтическими ингредиентами. Носители должны быть приемлемы в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не причинять вред пациенту.

Композиции включают такие, которые подходят для ректального, назального, местного (включая буккальное и подязычное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное и внутрикожное) введения, но предпочтительно композиция предназначена для перорального введения. Композиции удобно могут быть представлены в единичной дозированной форме, например таблетках и капсулах с замедленным высвобождением, и могут быть получены любыми методами, хорошо известными в области фармацевтики.

Такие методы включают стадию объединения определенного выше активного агента и носителя. В общем композиции готовят однородным и тщательным объединением активного агента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями либо обоими и затем, при необходимости, продукту придают форму.

В данном изобретении представлены способы получения фармацевтических композиций, включающие объединение соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем. Если получение фармацевтических композиций включает тщательное смешивание фармацевтических эксципиентов и активного ингредиента в виде соли, часто предпочтительно применять эксципиенты, которые не являются основными по природе, т.е. либо кислые, либо нейтральные. Композиции для перорального введения в соответствии с данным изобретением могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, пастилки или таблетки, каждая из которых содержит предопределенное количество активного агента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии активного агента в водной жидкости и неводной жидкости или в виде жидкой эмульсии "масло-в-воде" или жидкой эмульсии "вода-в-масле" и в виде болусов и т.д.

Что касается композиций для перорального введения (например, таблеток и капсул), термин "подходящий носитель" включает носители, такие как обычные эксципиенты, например связующие агенты, например сироп, аравийская камедь, желатин, сорбит, трагакант, поливинилпирролидон (повидон), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, сахароза и крахмал; наполнители и носители, например, кукурузный крахмал, желатин, лактоза, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, каолин, маннит, дикальцийфосфат, хлорид натрия и альгиновую кислоту; и лубриканты, такие как стеарат магния, стеарат натрия и стеараты других металлов, стеариновую кислоту, стеарат глицерина, силиконовую жидкость, тальк, воски, масла и коллоидную двуокись кремния. Также могут применяться вкусовые добавки, такие как перечная мята, масло зимолубки, вишня и подобные. Может быть желательным добавить краситель для простоты идентификации дозированной формы. Таблетки могут быть покрыты оболочкой методами, хорошо известными в данной области техники.

Таблетки могут быть получены прессованием или формованием, необязательно с одним или более дополнительным ингредиентом. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящей машине активного агента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим агентом, лубрикантом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным веществом или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или насечками и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного агента.

Другие композиции, подходящие для перорального введения, включают пилюли, содержащие активный агент во вкусовой основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахарозе и аравийской камеди; и ополаскиватели для рта, содержащие активный агент в подходящем жидком носителе.

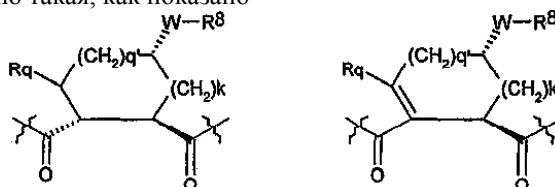
Соединения формулы VI могут образовывать соли, которые являются дополнительным аспектом данного изобретения. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I включают соли с органическими кислотами, особенно карбоновыми кислотами, включая, но не ограничиваясь ими, трифторацетат, лактат, глюконат, цитрат, тартрат, малеат, малат, пантотенат, изетионат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бутират, диглюконат, циклопентанат, глюкогоптанат, глицерофосфат, оксалат, гепаноат, гексаноат, фумарат, никотинат, пальмоат, пектинат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, тартрат, лактобионат, пиволат, камфорат, ундеcanoат и сукцинат, органическими сульфоновыми кислотами, такие как метансульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, камфорсульфонат, 2-нафталинсульфонат, бензолсульфонат, п-хлорбензолсульфонат и п-толуолсульфонат; и неорганическими кислотами, такими как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, бисульфат, полусульфат, тиоцианат, персульфат, фосфорная и сульфоновая кислоты. Данное изобретение также охватывает соли соединений формулы I, которые могут быть или не быть фармацевтически приемлемыми, но которые полезны в качестве синтетических промежуточных соединений, где группа соли замещается или убирается при необходимости.

Данное изобретение включает пролекарства соединений формулы I. Пролекарства соединений формулы VI включают такие соединения, которые при введении пациенту выделяют соединение формулы VI *in vivo*, обычно вследствие гидролиза в кишечном тракте, печени или плазме. Обычные пролекарства включают фармацевтически приемлемые простые эфиры и особенно сложные эфиры (включая сложные фосфатные эфиры) функциональных гидроксигрупп, фармацевтически приемлемые амиды или карбаматы функциональных групп амина или фармацевтически приемлемые сложные эфиры функциональных карбоксигрупп. Предпочтительные фармацевтически приемлемые сложные эфиры содержат алкиловые эфиры, включая ацетил, этаноил, бутирил, трет-бутирил, стеарил и пивалоил, сложные фосфатные эфиры и сульфоновые эфиры (т.е. полученные из RSO_2OH , где R является низшим алкилом или арилом). Фармацевтически приемлемые сложные эфиры включают простые эфиры низших алкилов и простые эфиры, описанные в WO 00/47561, особенно метокисаминоацил и этоксиаминоацил.

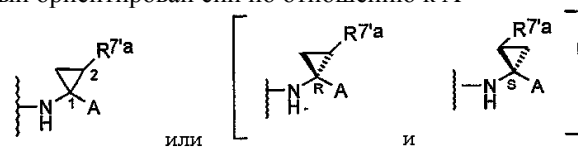
Соединения в соответствии с данным изобретением имеют различные стерические центры, и данное изобретение охватывает рацематы и энантиомеры при каждом из таких стерических центров.

Обычно стереохимия групп, соответствующих R³ и R⁴ боковым цепям (т.е. R¹⁵ и/или R¹¹), соответствует конфигурации L-аминокислоты, хотя данное изобретение также охватывает D-изомеры на одном или обоих таких центрах. Необходимо отметить, что L-конфигурация является активной независимо от природы E группы, это означает, что R³ и R⁴ обычно перемещают один атом относительно обычного полипептида и тот факт, что инверсия пептидного остатка, что очевидно для R³ и R⁴, изменяет наклон боковой цепи аминокислоты на противоположную сторону по сравнению с обычным пептидным субстратом.

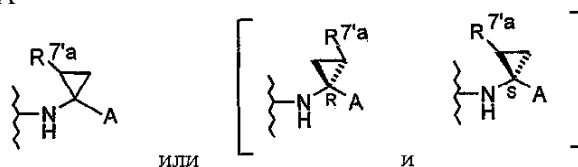
Стереохимия основной цепи циклической P2 группы (т.е. остоный карбонил амидной связи P1 и карбонил, направленный к P3, обычно соответствуют L-пролину); стереохимия атома кольца P2, к которому присоединен W, обычно такая, как показано



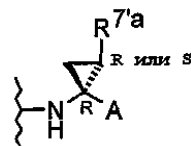
В соединениях в соответствии с данным изобретением, в которых R^7 и $R^{7'}$ вместе определяют спироалкильную группу, такую как спироциклоалкил, обычно содержится заместитель $R^{7'a}$ на спироциклопропильном кольце, который ориентирован син по отношению к A



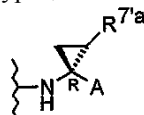
или анти по отношению к A



Преимущественно спироатом углерода такого спироциклопропильного кольца имеет R конфигурацию

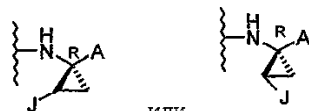


Преимущественно заместитель $R^{7'a}$ на спироциклопропильном кольце, соседний к A, имеет син-ориентацию в следующей абсолютной конфигурации:



Особенно предпочтительные варианты включают $R^{7'a}$, являющийся этилом, следовательно, асимметричные атомы углерода в положениях 1 и 2 имеют R,R-конфигурацию. Альтернативный предпочтительный $R^{7'a}$ включает винил, следовательно, асимметричные атомы углерода в положениях 1 и 2 имеют R,S-конфигурацию.

Если соединение в соответствии с данным изобретением является макроциклом, содержащим J группу, J предпочтительно является диастереомером, представленным частичными структурами (i) или (ii)



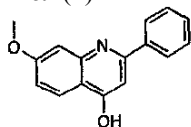
J син к амиду (i) J син к A (ii)

особенно если J имеет син-ориентацию по отношению к A.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения.

Различные варианты осуществления данного изобретения описаны только в целях иллюстрации со ссылкой на представленные ниже не ограничивающие примеры.

Пример 1. 7-Метокси-2-фенилхинолин-4-ол (1)



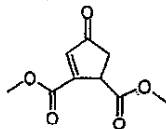
В перемешиваемую круглодонную колбу с толуолом (100 мл) добавляют ацетат этилбензоила (18,7 г, 97 ммоль) и м-анизидин (12 г, 97 ммоль). Добавляют 4 M HCl в диоксане (0,5 мл) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч (140°C). Смесь выпаривают совместно с толуолом. К неочищенной смеси добавляют дифениловый эфир (50 мл) и смесь нагревают до температуры 280°C в течение 2 ч. Когда теоретическое количество этанола (6 мл) накапливается в ловушке Дина-

Старка, нагревание останавливают и смесь охлаждают до комнатной температуры. Неочищенную смесь растворяют в CH_2Cl_2 (100 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Полученный осадок фильтруют и сушат, что дает соединение 1 (4,12 г, 16,4 ммоль, 17%): бледно-желтый порошок.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3,8 (с, 3H), 6,24 (с, 1H), 6,88-6,96 (дд, 1H, $J=9,07$ Гц, $J=2,47$ Гц), 7,19 (д, 1H, $J=2,19$ Гц), 7,56 (т, 3H, $J=2,19$ Гц), 7,8 (дд, 2H, $J=7,14$ Гц, $J=2,19$ Гц), 8,0 (д, 1H, $J=9,06$ Гц);

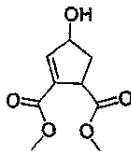
^{13}C (75,5 МГц, DMSO-d_6): δ 55,3, 99,6, 106,9, 113,1, 119,1, 126,4, 127,5, 128,8, 130,2, 134,1, 142,2, 149,4, 161,8, 176,4.

Пример 2. Диметилвый эфир (рац)-4-оксоциклопент-2-ен-1,2-дикарбоновой кислоты (2)



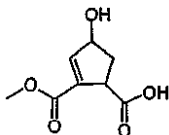
Диметилвый эфир (1R,2S)-4-оксоциклопентан-1,2-дикарбоновой кислоты (4,8 г, 23,8 ммоль) и CuBr_2 (11,9 г, 53,2 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (70 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч при температуре 90°C. Полученный CuBr отфильтровывают и органическую фазу концентрируют. Добавляют CaCO_3 (2,7 г, 27,2 ммоль) и ДМФ (70 мл) и смесь выдерживают при температуре 100°C в течение 1 ч. Темно-коричневую смесь выливают в лед (35 г) и полученный осадок отфильтровывают. Водный слой экстрагируют этилацетатом (1×300 мл+3×150 мл). Органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (толуол/EtOAc 9:1) дает соединение 2 (2,1 г, 45%) в виде желтых кристаллов.

Пример 3. Диметилвый эфир ((1S,4R) и (1R,4S)-4-гидроксициклопент-2-ен-1,2-дикарбоновой кислоты (3)



К холодному раствору (-30°C) соединения 2 (3,18 г, 16,1 ммоль), растворенного в MeOH (23 мл), добавляют NaBH_4 (0,66 г, 17,5 ммоль). Через 9 мин избыток NaBH_4 удаляют добавлением насыщенного раствора соли (80 мл). Смесь концентрируют и экстрагируют этилацетатом (4×80 мл). Органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют, что дает соединение 3 (3,0 г, 92%) в виде желтого масла.

Пример 4. 2-Метилвый эфир (1S,4R) и (1R,4S)-4-гидроксициклопент-2-ен-1,2-дикарбоновой кислоты (4)

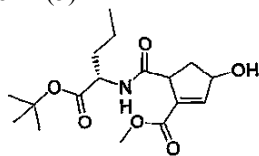


К ледяному раствору соединения 3 (3,4 г, 22 ммоль), растворенного в диоксане и воде (1:1, 110 мл), добавляют LiOH (0,52 г, 22 ммоль). Через 2,5 ч смесь выпаривают совместно с толуолом и метанолом. Очистка флэш-хроматографией (толуол/этилацетат 3:1+1% HOAc) дает указанное в заголовке соединение (1,0 г, 27%) в виде желто-белых кристаллов.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,78-1,89 (м, 1H), 2,70-2,84 (м, 1H), 3,56-3,71 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 4,81-4,90 (м, 1H), 6,76-6,81 (м, 1H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ 38,0, 48,0, 52,4, 75,7, 137,0, 146,2, 165,0 178,4.

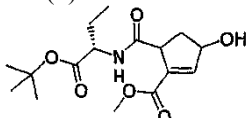
Пример 5. Метилвый эфир ((3S,5R) и (3R,5S))-5-((S)-1-трет-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)-3-гидроксициклопент-1-енкарбоновой кислоты (5)



К охлажденному на льду раствору соединения 4 (0,20 г, 1,1 ммоль) и трет-бутилового эфира 2-аминопентановой кислоты (0,24 г, 1,4 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляют DIPEA (0,18 г, 1,4 ммоль) и НАТУ (0,53 г, 1,4 ммоль). Через 2 ч раствор концентрируют и очищают хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 3:1). Это дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (0,22 г, 63%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,84-0,96 (м, 3H), 1,14-1,39 (м, 2H), [(1,44 и 1,49) с, 9H], 1,50-1,60 (м, 1H), 1,61-1,85 (м, 1H), 1,97-2,10 (м, 1H), 2,11-2,28 (м, 1H), 3,57-3,68 (м, 1H), [(3,73 и 3,76) с, 3H], 4,30-4,50 (м, 1H), 4,63-4,73 (м, 1H), 6,80-6,95 (м, 1H), 6,95-7,00 (м, 1H).

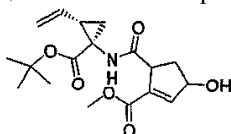
Пример 6. Метилвый эфир ((3S,5R) и (3R,5S))-5-((S)-1-трет-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-3-гидроксициклопент-1-енкарбоновой кислоты (6)



Обработка соединения 4 (141 мг, 76 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 5, с применением трет-бутилового эфира L-2-амино-N-масляной кислоты вместо трет-бутилового эфира 2-аминопентановой кислоты, дает указанное в заголовке соединение в виде желтоватого масла (171 мг, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,89-0,98 (м, 3H), [(1,42 и 1,44) с, 9H], 1,60-1,78 (м, 1H), 1,79-1,95 (м, 1H), 1,99-2,11 (м, 1H), 2,18-2,30 (м, 1H), 3,58-3,65 (м, 1H), [3,75 и 3,78) с, 3H], 4,22-4,39 (м, 1H), 4,61-4,66 (м, 1H), 6,77-6,90 (м, 1H), 6,91-6,92 (м, 1H).

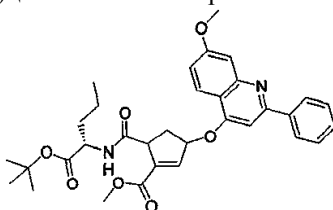
Пример 7. Метилвый эфир ((3S,5R) и (3R,5S))-5-((1R,2S)-1-трет-бутоксикарбонил-2-винилциклопропилкарбамоил)-3-гидроксициклопент-1-енкарбоновой кислоты (7)



Обработка соединения 4 (50 мг, 37 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 5, с применением трет-бутилового эфира (1R,2S)-1-амино-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты вместо трет-бутилового эфира 2-аминопентановой кислоты, дает указанное в заголовке соединение в виде желтоватого масла (50 мг, 38%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ [(1,38 и 1,42) с, 9H], 1,75-1,83 (м, 1H), 2,00-2,21 (м, 3H), 3,55-3,63 (м, 1H), [(3,77 и 3,82) с, 3H], 4,20-4,38 (м, 1H), 4,65-4,80 (м, 1H), 5,13-5,20 (м, 1H), 5,22-5,38 (м, 1H), 5,60-5,82 (м, 1H), 6,95-6,96 (м, 2H).

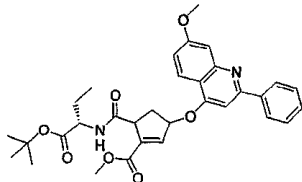
Пример 8. Метилвый эфир ((3R,5R) и (3S,5S))-5-((S)-1-трет-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)-3-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-1-енкарбоновой кислоты (8)



К охлажденному на льду раствору соединения 5 (0,23 г, 0,67 ммоль) в сухом ТГФ добавляют 7-метокси-2-фенилхинолин-4-ол (0,22 г, 0,88 ммоль) и трифенилфосфин (0,23 г, 0,88 ммоль). Затем DIAD (0,19 г, 0,92 ммоль) растворяют в ТГФ (2 мл) и по каплям добавляют к раствору. Через 1 ч смесь концентрируют и очищают с применением флэш-хроматографии (толуол/этилацетат 3:1). Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0,30 г, 77%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,88-1,00 (м, 3H), 1,18-1,43 (м, 2H), [(1,45 и 1,50) с, 9H], 1,53-1,65 (м, 1H), 1,66-1,85 (м, 1H), 2,29-2,43 (м, 1H), 3,10-3,25 (м, 1H), [(3,79 и 3,83) с, 3H], 3,97 (с, 3H), 4,05-4,20 (м, 1H), 4,38-4,50 (м, 1H), 6,03-6,13 (м, 1H), 6,65-6,90 (м, 1H), 7,04-7,18 (м, 3H), 7,40-7,56 (м, 4H), 8,00-8,12 (м, 3H).

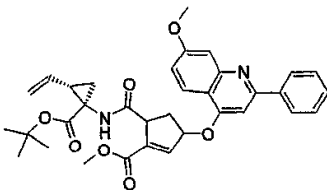
Пример 9. Метилловый эфир ((3R,5R) и (3S,5S))-5-((S)-1-трет-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-3-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-1-енкарбоновой кислоты (9)



Обработка соединения 6 (132 мг, 40 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 8, дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (137 мг, 61%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,83-0,98 (м, 3H), [(1,42 и 1,44) с, 9H], 1,65-1,78 (м, 1H), 1,80-1,97 (м, 1H), 2,30-2,40 (м, 1H), 3,05-3,20 (м, 1H), [(3,78 и 3,80) с, 3H], 3,94 (с, 3H), 3,95-4,01 (м, 1H), 4,38-4,44 (с, 1H), 6,05-6,15 (м, 1H), 6,80-6,94 (м, 1H), 7,02-7,15 (м, 3H), 7,38-7,55 (м, 4H), 7,97-8,18 (м, 3H).

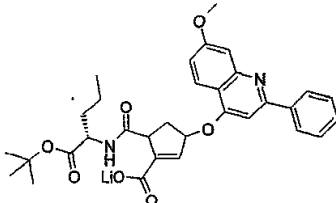
Пример 10. Метилловый эфир ((3R,5R) и (3S,5S))-5-((1R,2S)-1-трет-бутоксикарбонил-2-винилциклопропилкарбамоил)-3-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-1-енкарбоновой кислоты (10)



Обработка соединения 7 (41 мг, 116 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 8, дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

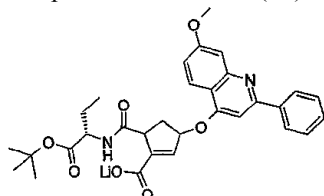
^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,52-1,57 (м, 1H), 1,58 (м, 9H), 1,80-1,83 (м, 1H), 2,00-2,17 (м, 1H), 2,20-2,38 (м, 1H), 3,20-3,37 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,81-3,98 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 5,12-5,20 (м, 1H), 5,22-5,40 (м, 1H), 5,63-5,80 (м, 1H), 6,05-6,20 (м, 1H), 7,00-7,21 (м, 4H), 7,40-7,58 (м, 4H), 8,02-8,18 (м, 3H).

Пример 11. ((3R,5R) и (3S,5S))-5-((S)-1-трет-Бутоксикарбонилбутилкарбамоил)-3-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-1-енкарбоновая кислота (11)



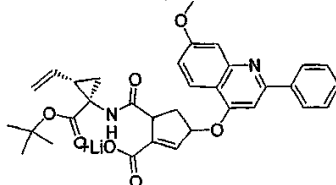
Метилловый эфир соединения 8 (0,35 г, 0,61 ммоль) растворяют в диоксане/воде (1:1, 7 мл) и добавляют LiOH (0,031 г, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем совместно концентрируют. Это дает литиевую соль соединения 11 (0,32 г, 90%) в виде коричневого порошка.

Пример 12. ((3R,5R) и (3S,5S))-5-((S)-1-трет-Бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-3-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-1-енкарбоновая кислота (12)



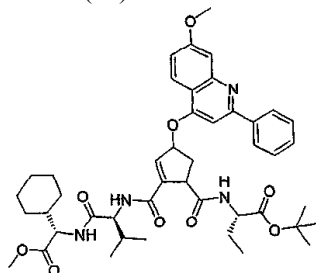
Обработка соединения 9 (225 мг, 40 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 11, дает указанное в заголовке соединение в виде желтой соли (157 мг, 72%).

Пример 13. ((3R,5R) и (3S,5S))-5-((1R,2S)-1-трет-Бутоксикарбонил-2-винилциклопропилкарбамоил)-3-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-1-енкарбоновая кислота (13)



Обработка соединения 10 (35 мг, 59 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 11 (33 мг, 97%), дает указанное в заголовке соединение в виде желтой соли.

Пример 14. трет-Бутиловый эфир (S)-2-{{{[(1S,4S) и (1R,4R))-2-{{(S)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил}-2-метилпропилкарбамоил}-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}масляной кислоты (14)



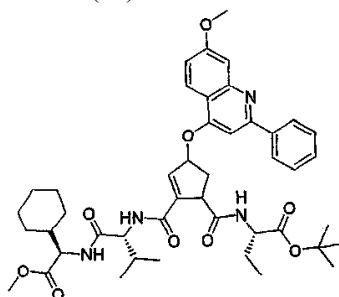
Кислоту 12 (38,4 мг, 0,070 ммоль) и метиловый эфир (2-амино-3-метилбутирил-амино)циклогексилуксусной кислоты (26,6 мг, 0,098 ммоль) растворяют в ДМФ (1,5 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют DIPEA (17,1 мкл, 0,098 ммоль) и HATU (37,4 мг, 0,098 ммоль). Через 90 мин смесь концентрируют совместно с толуолом и метанолом и затем очищают флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 6:1). Дальнейшую очистку проводят ВЭЖХ (90% MeOH+0,2% ТЭА). Диастереомерную смесь соединения 14 концентрируют, что дает желтоватое масло (20,6 мг, 37%). После лиофилизации соединение 14 собирают в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,93-1,02 (м, 9H), 1,03-1,25 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,65-1,86 (м, 9H), 2,05-2,10 (м, 1H), 2,22-2,40 (м, 1H), 3,05-3,20 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 4,18-4,22 (м, 1H), 4,38-4,60 (м, 3H), 6,01-6,10 (м, 1H), 6,61-6,70 (м, 2H), 6,80-6,85 (м, 1H), 7,05-7,18 (м, 2H), 7,40-7,58 (м, 5H), 8,00-8,13 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ 9,7, 18,4, 19,2, [25,9 и 26,1], [28,2 и 28,5], 29,6, 32,0, 37,3, 41,0, 46,2, 50,7, 52,4, 54,4, 55,8, 57,2, 58,5, 82,0, 82,8, 98,4, 110,2, 118,4, 120,1, 123,2, 127,9, 128,2, 128,9, 129,5, 131,2, 135,1, 135,2, 142,7, 144,2, 161,6, 164,3, 164,7, 170,9, 171,4, 172,4;

MALDI-TOF m/z 821,56 $[(M+Na)^+]$ вычислено для $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 821,41].

Пример 15. трет-Бутиловый эфир (S)-2-{{{[(1R,4R) и (1S,4S))-2-{{(R)-1-[(R)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил}-2-метилпропилкарбамоил}-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}масляной кислоты (15)



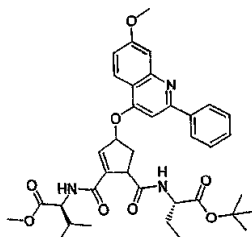
Обработка соединения 12 (20 мг, 37 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 14, с применением метилового эфира (2-амино-3-метилбутириламино)-(R)-циклогексилуксусной кислоты вместо метилового эфира (2-амино-3-метилбутириламино)-(S)-циклогексилуксусной кислоты, дает указанное в заголовке соединение (19 мг, 66%) в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,91-0,98 (м, 3H), 0,99-1,10 (м, 6H), 1,11-1,38 (м, 4H), [(1,43 и 1,45) с, 9H], 1,45-1,94 (м, 9H), 2,05-2,18 (м, 1H), 2,22-2,40 (м, 1H), 3,16-3,24 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 4,04-4,18 (м, 1H), 4,36-4,57 (м, 3H), 6,00-6,08 (м, 1H), 6,13-6,21 (м, 1H), 6,62-6,70 (м, 1H), 6,81-6,85 (м, 1H), 7,05-7,18 (м, 3H), 7,41-7,57 (м, 4H), 8,02-8,13 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ 9,3, 18,2, 19,0, [25,5 и 25,9], [28,0 и 28,3], 29,4, 31,4, 32,1, 35,7, 40,7, 50,4, 52,2, 54,2, 55,5, 57,0, 58,2, 81,8, 82,4, 98,2, 107,5, 115,0, 118,1, 122,9, 127,6, 128,7, 128,8, 128,9, 129,2, 135,1, 140,4, 142,2, 151,4, 161,3, 163,9, 170,4, 170,9, 171,2, 172,0;

MALDI-TOF m/z 821,60 $[(M+Na)^+]$ вычислено для $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 821,41].

Пример 16. Метилловый эфир (S)-2-{[(3R,5R) и (3S,5S))-5-((S)-1-трет-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-3-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-1-енкарбонил]амино}-3-метилмасляной кислоты (16)



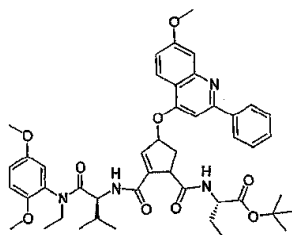
Обработка соединения 12 (24 мг, 44 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 14, с применением метилового эфира D-валина вместо метилового эфира (2-амино-3-метилбутирамино)циклогексилуксусной кислоты, дает указанное в заголовке соединение (27 мг, 97%) в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,82-0,99 (м, 9H), [(1,42 и 1,44) с, 9H] 1,65-1,95 (м, 2H), 2,18-2,25 (м, 1H), 2,26-2,40 (м, 1H), 3,20-3,25 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,15-4,19 (м, 1H), 4,36-4,43 (м, 1H), 4,64-4,75 (м, 1H), 6,03-6,15 (м, 1H), 6,80-6,85 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 3H), 7,42-7,58 (м, 4H), 8,0-8,10 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ 9,7, [18,2 и 19,1], 25,7, [28,1 и 28,2], 32,0, 35,6, 50,4, 52,4, 54,5, 55,7, 57,6, 81,7, 82,7, 98,4, 107,7, 115,2, 118,4, 123,2, 127,8, 129,0, 129,2, 129,5, 134,8, 135,0, 140,4, 142,5, 151,6, 159,6, [161,1 и 161,5], 164,6, 171,1, 172,2;

MALDI-TOF m/z 682,51 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_8^+$ 682,31].

Пример 17. трет-Бутиловый эфир (S)-2-{[(1R,4R) и (1S,4S))-2-[(S)-1-[(2,5-диметоксифенил)этилкарбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}масляной кислоты (17)



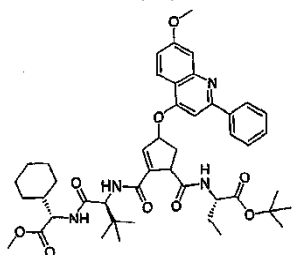
Соединение 17 (28,6 мг, 59%) получают из соединения 12 (33 мг, 60 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 14, с применением 2-амино-N-(2,5-диметоксифенил)-N-этил-3-метилбутирамида вместо метилового эфира (2-амино-3-метилбутирамино)циклогексилуксусной кислоты. Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,75-0,95 (м, 9H) 1,05-1,18 (м, 3H), [(1,42 и 1,44) с, 9H], 1,60-1,95 (м, 3H), 2,20-2,40 (м, 1H), 3,20-3,34 (м, 1H), 3,60-3,80 (м, 2H), [3,62-3,65 (м, 3H)], [3,79-3,82 (м, 3H)], 3,98 (с, 3H), 4,02-4,18 (м, 1H), 4,30-4,44 (м, 2H), 6,05-6,18 (м, 1H), 6,60-6,63 (м, 1H), 6,77-6,80 (м, 2H), 6,85-6,93 (м, 2H), 7,12-7,20 (м, 2H), 7,35-7,60 (м, 5H), 8,02-8,20 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ [9,6 и 9,7], [12,5 и 12,8], [17,1 и 17,5], [19,4 и 19,5], 25,6, [28,0 и 28,1], 32,4, 35,8, 43,0, 44,3, [50,2 и 50,3], 54,3, [54,8, 55,0, 55,2, 55,5], [55,6, 55,7, 55,9, 56,0], 81,7, 82,8, 98,4, 106,9, [112,4 и 112,5], 113,7, 115,0, 115,2, 115,9, 116,3, 118,4, [123,0 и 123,1], [127,7 и 127,8], 128,8, 128,9, 129,5, 130,1, [134,1 и 134,2], 142,6, 149,1, 149,4, 153,4, 158,9, [161,4 и 161,6], [163,2 и 163,5], 170,9, [171,3 и 171,5], 172,3;

MALDI-TOF m/z 831,62 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 831,39].

Пример 18. трет-Бутиловый эфир (S)-2-{[(1R,4R) и (1S,4S))-2-[(S)-1-[(S)циклогексилметоксикарбонилметилкарбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}масляной кислоты (18)



Соединение 18 (16,1 мг, 26%) получают из соединения 12 (43,2 мг, 0,077 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 14, с применением метилового эфира (2-амино-3,3-диметилбутирамино)циклогексилуксусной кислоты вместо метилового эфира (2-амино-3-метилбутирамино)цикло-

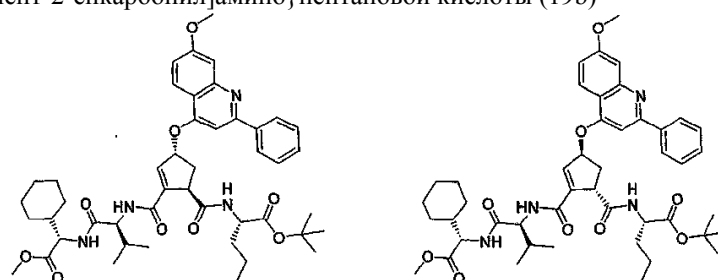
гексилуксусной кислоты. Флэш-хроматографию на колонке проводят в толуоле/этилацетате 3:1 вместо 6:1. Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,77-0,83 (м, 3H), [(0,92 и 0,93) с, 9H] 0,94-1,20 (м, 4H), [(1,36 и 1,38) с, 9H], 1,42-1,76 (м, 8H), 2,20-2,38 (м, 1H), 2,81-2,96 (м, 1H), 3,20-3,22 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), [(3,83 и 3,85) с, 3H], 3,97-4,02 (м, 1H), 4,17-4,21 (м, 1H), 4,22-4,37 (м, 2H), 5,85-5,97 (м, 1H), [6,76-6,78 (м, 0,5H)], [6,80-6,82 (м, 0,5H)], 6,98-7,05 (м, 3H), 7,23-7,41 (м, 6H), 7,82-7,99 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ [9,4 и 9,5], [25,4 и 25,5], 25,8, [26,5 и 26,6], [27,9 и 28,0], [28,4 и 28,5], 29,3, [35,4 и 35,7], [36,0 и 36,4], [40,5 и 40,7], [50,2 и 50,5], [52,1 и 52,2], [54,1 и 54,3], 55,5, [57,0 и 57,3], [60,4 и 60,7], [81,8 и 82,0], [82,4 и 82,5] 98,1, 107,5, 115,0, 118,1, 123,0, 127,5, 128,7, 128,8, 129,2, 134,9, 135,8, 141,9, 142,5, 151,3, 159,4, [160,9 и 161,3], [163,7 и 163,9], [169,9 и 170,0] [170,0 и 171,3], [172,5 и 172,4];

MALDI-TOF m/z 835,68 $[(M+Na)^+]$ вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{NaO}_9$ $^+$ 835,43.

Пример 19. трет-Бутиловый эфир (S)-2-[(1R,4R)-2-[(S)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}пентановой кислоты (19a) и трет-бутиловый эфир (S)-2-[(1S,4S)-2-[(S)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}пентановой кислоты (19b)



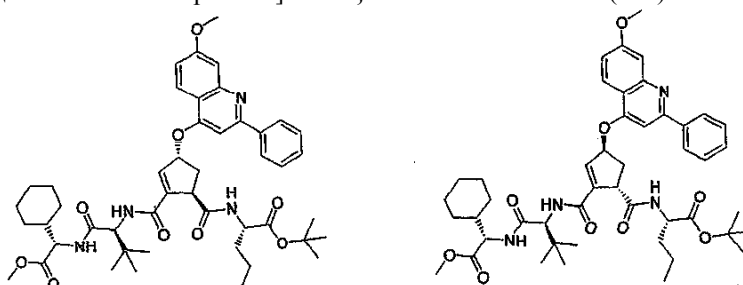
Кислоту 11 (0,051 г, 0,087 ммоль) и метиловый эфир (2-амино-3-метилбутирамино)-циклогексилуксусной кислоты (0,054 г, 0,21 ммоль) растворяют в ДМФ (1,5 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют DIPEA (16 мг, 0,12 ммоль) и HATU (47 мг, 0,13 ммоль). Через 2,5 ч смесь концентрируют совместно с толуолом и метанолом и затем очищают флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 3:1). Дальнейшую очистку проводят ВЭЖХ (90% MeOH+0,2% ТЭА). После совместной концентрации получают два диастереомера 19a (9,4 мг, 13%) и 19b (5,3 мг, 7%) в виде желтоватых сиропов. После лиофилизации соединения 19a и 19b собирают в виде белых порошков.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,86-0,93 (м, 3H), 0,94-1,00 (м, 6H), 1,00-1,41 (м, 7H), 1,46 (с, 9H), 1,50-1,88 (м, 8H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,20-2,37 (м, 1H), 3,12-3,25 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,05-4,20 (м, 1H), 4,40-4,55 (м, 3H), 6,02-6,18 (м, 1H), 6,30 (д, $J=8,52$ Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,76 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 7,06-7,16 (м, 2H), 7,42-7,56 (м, 5H), 8,00-8,12 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 14,0, 18,4, 19,3, 26,1, 28,3, 28,5, 29,7, 31,9, 34,9, 36,0, 41,0, 50,7, 52,4, 53,3, 55,7, 57,2, 58,6, 82,0, 82,7, 98,4, 105,7, 107,7, 115,2, 118,4, 123,2, 125,3, 127,9, 129,0, 129,1, 135,1, 138,0, 142,4, 151,6, 159,4, 161,6, 164,3, 170,7, 171,2, 172,3, 19b;

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,90-1,04 (м, 9H), 1,04-1,43 (м, 7H), 1,47 (с, 9H), 1,50-1,87 (м, 8H), 2,10-2,27 (м, 1H), 2,33-2,45 (м, 1H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,02-4,10 (м, 1H), 4,36-4,53 (м, 3H), 6,00-6,16 (м, 1H), 6,30 (д, $J=8,52$ Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,86 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 7,36-7,56 (м, 5H), 8,03-8,11 (м, 3H), ^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 14,0, 18,6, 19,2, 26,1, 28,2, 28,7, 29,7, 34,5, 36,1, 36,6, 40,8, 50,5, 52,4, 53,4, 55,7, 57,3, 59,1, 64,8, 82,3, 98,4, 105,8, 107,8, 115,3, 118,4, 123,2, 127,8, 129,0, 129,4, 135,2, 142,2, 144,9, 151,0, 151,6, 159,2, 164,3, 164,3, 170,2, 171,6, 171,9.

Пример 20. трет-Бутиловый эфир (S)-2-[(1R,4R)-2-[(R)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}пентановой кислоты (20a) и трет-бутиловый эфир (S)-2-[(1S,4S)-2-[(R)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}пентановой кислоты (20b)



Метод А.

Карбоновую кислоту 11 (57 мг, 0,10 ммоль) растворяют в теплом (50°C) сухом ТГФ (2 мл). Добавляют метиловый эфир (2-амино-3,3-диметилбутириламино)циклогексилуксусной кислоты (50 мг, 0,12 ммоль), DIPEA (30 мг, 0,23 ммоль), DCC (25 мг, 0,12 ммоль) и HOBt (17 мг, 13 ммоль). Через 2 ч смесь концентрируют и добавляют в короткую колонку (толуол/этилацетат 1:3+3% AcOH). Затем ее далее очищают ВЭЖХ с применением 90% MeOH+0,2% ТЭА. Диастереомерные продукты не разделяют. После ВЭЖХ раствор концентрируют совместно с толуолом и метанолом с получением соединения 20 (28 мг, 34%).

Метод В.

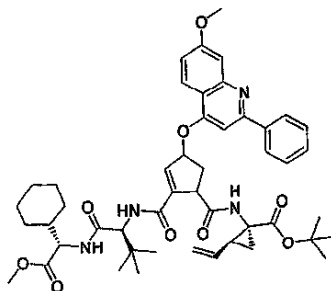
К ледяному раствору кислоты 11 (60 мг, 0,10 ммоль) и метилового эфира (2-амино-3,3-диметилбутириламино)циклогексилуксусной кислоты (42 мг, 0,15 ммоль) добавляют DIPEA (19 мг, 0,15 ммоль) и НАТО (62 мг, 0,16 ммоль). Через 2,5 ч смесь концентрируют и очищают хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 3:1). Диастереомерную смесь разделяют ВЭЖХ (90% MeOH+0,2% ТЭА). Это дает 20a (6 мг, 6%) и 20b (9 мг, 10%).

20a: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,82-0,90 (м, 3H), 1,01 (с, 9H), 1,05-1,40 (м, 7H), 1,46 (с, 9H), 1,50-1,80 (м, 8H), 2,20-2,35 (м, 1H), 3,07-3,25 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,11 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 4,38-4,52 (м, 3H), 6,03-6,12 (м, 1H), 6,24 (д, $J=8,79$ Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,82 (д, $J=9,06$ Гц, 1H), 7,07-7,27 (м, 2H), 7,36 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,41-7,55 (м, 4H), 8,01-8,10 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 14,0, 18,8, 26,1, 26,8, 28,2, 28,6, 29,6, 34,9, 35,6, 36,2, 40,9, 50,7, 52,4, 53,3, 55,7, 57,3, 60,8, 82,0, 82,7, 98,4, 105,2, 107,7, 115,2, 118,4, 123,2, 127,9, 129,0, 129,4, 131,1, 135,1, 138,4, 142,4, 153,3, 159,6, 161,6, 164,2, 170,1, 171,3, 172,2;

20b: ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,90-0,98 (м, 3H), 1,04 (с, 9H), 1,08-1,40 (м, 7H), 1,44 (с, 9H), 1,55-1,90 (м, 8H), 2,20-2,38 (м, 1H), 3,10-3,22 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,02-4,15 (м, 1H), 4,35-4,48 (м, 3H), 6,00-6,08 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,90 (д, $J=9,06$ Гц, 1H), 7,09-7,20 (м, 3H), 7,44-7,55 (м, 5H), 8,03-8,11 (м, 3H).

Пример 21. трет-Бутиловый эфир (1R,2S)-1-[[[(1R,4R) и (1S,4S))-2-{(S)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино]-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (21)



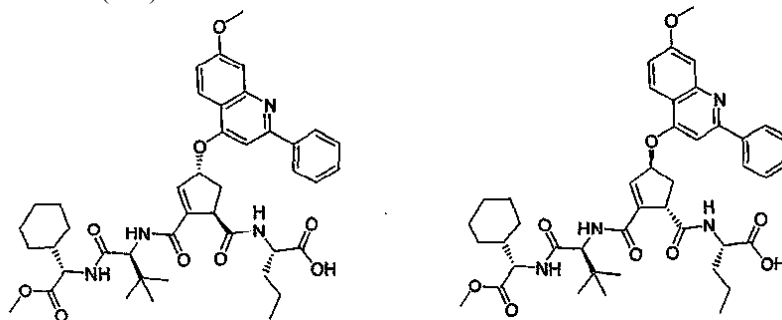
Кислоту 13 (35 мг, 0,060 ммоль) и метиловый эфир (2-амино-3,3-диметилбутириламино)-циклогексилуксусной кислоты (22 мг, 0,080 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (1,5 мл) и нагревают до температуры 50°C. Добавляют HOBt (11 мг, 0,080 ммоль) и DCC (31 мг, 0,15 ммоль). Через 1 ч смесь концентрируют совместно с толуолом и метанолом, затем очищают флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 1:1). Дальнейшую очистку проводят ВЭЖХ (80% MeOH+0,2% ТЭА). Диастереомерную смесь соединения 21 концентрируют с получением желтоватого масла (26,4 мг, 53%). После лиофилизации соединение 21 собирают в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ [(0,98 и 1,00), с, 9H], 1,01-1,38 (м, 5H), [(1,39 и 1,40) с, 9H], 1,52-1,63 (м, 4H), 1,65-1,80 (м, 4H), 1,90-2,05 (м, 1H), 2,20-2,40 (м, 1H), 3,02-3,20 (м, 1H), [(3,66 и 3,67) с, 3H], 3,98 (с, 3H), 3,99-4,02 (м, 1H), 4,30-4,45 (м, 2H), 5,05-5,11 (м, 1H), 5,20-5,30 (м, 1H), 5,60-5,81 (м, 1H), 6,03-6,17 (м, 1H), 6,77-6,82 (м, 1H), 6,95-7,22 (м, 5H), 7,40-7,50 (м, 4H), 8,01-8,10 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ 22,3, [25,7 и 25,8], [26,4 и 26,5], [28,0 и 28,4] 29,2, 32,7, 33,3, [35,3 и 35,4], 36,0, [40,2 и 40,3], 40,7, 52,0, 55,4, [57,2 и 57,4] [60,4 и 60,5], [87,6 и 87,7], [82,3 и 82,5], 98,4, 107,0, 114,9, [117,4 и 117,5], 118,1, 122,9, 127,6, 128,6, 128,9, 129,2, [133,6 и 133,8], 135,9, 136,9, 140,1, [141,4 и 141,6], 151,1, 159,6, [160,9 и 161,3], [164,2 и 164,6], 168,9, 170,3, [172,1 и 172,6];

MALDI-TOF m/z 859,77 $[(M+Na)^+]$ вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 859,43].

Пример 22. (S)-2-[[[(1R,4R)-2-[(R)-1-[(S)-Циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино]-пентановая кислота (22a) и (S)-2-[[[(1S,4S)-2-[(R)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино]-пентановая кислота (22b)



трет-Бутиловый эфир соединения 20 (28 мг, 0,043 ммоль), TES (8,7 мг, 0,075 ммоль), ДХМ (1 мл) и TFA (1 мл) смешивают в круглодонной колбе. Через 2 ч смесь концентрируют и диастереомеры разделяют ВЭЖХ с применением 65% MeOH+0,2% ТЭА в качестве подвижной фазы. Это дает соединение 22a (15 мг, 55%) и соединение 22b (12 мг, 45%) в виде желтоватых сиропов. После лиофилизации соединения собирают в виде белых порошков.

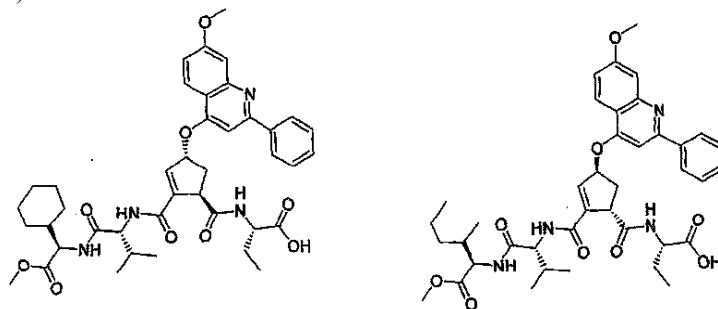
22a: $[\alpha]_D^{25} +155,8$; ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,90-0,97 (м, 3H), 1,03 (с, 9H), 1,05-1,50 (м, 7H), 1,50-1,80 (м, 8H), 2,43-2,55 (м, 1H), 2,77-2,90 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,20-4,30 (м, 2H), 4,31-4,40 (м, 1H), 4,45-4,50 (м, 1H), 6,03-6,11 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,12-7,19 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,50-7,60 (м, 3H), 8,03-8,10 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 13,1, 19,1, 26,1, 28,7, 28,9, 29,5, 34,3, 34,8, 35,9, 40,1, 50,8, 51,2, 54,8, 55,0, 57,9, 60,7, 83,5, 99,1, 106,0, 115,2, 118,2, 123,3, 127,8, 128,0, 128,7, 128,8, 129,7, 135,2, 139,8, 143,7, 150,6, 160,1, 162,2, 165,2, 171,7, 172,2, 173,4;

22b: $[\alpha]_D^{25} -72,3$; ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,90-0,97 (м, 3H), 1,02 (с, 9H), 1,07-1,35 (м, 7H), 1,53-1,90 (м, 8H), 2,46-2,61 (м, 1H), 2,76-2,88 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,15-4,35 (м, 2H), 4,37-4,41 (м, 1H), 4,42-4,47 (м, 1H), 6,02-6,12 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,16 (дд, $J=2,47$, 9,34 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,40 (д, $J=2,47$ Гц, 1H), 7,48-7,58 (м, 3H), 8,03-8,12 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 13,0, 18,8, 25,9, 26,0, 28,8, 29,4, 34,2, 34,8, 36,3, 39,9, 48,8, 50,5, 51,1, 54,8, 57,9, 60,5, 82,8, 99,0, 106,0, 115,1, 118,2, 123,1, 127,8, 127,9, 128,7, 129,0, 129,5, 136,7, 139,8, 142,8, 150,6, 160,1, 162,0, 162,2, 164,7, 172,1, 173,5.

Пример 23. (S)-2-[[[(1R,4R)-2-[(R)-1-[(S)-Циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино]-масляная кислота (23a) и (S)-2-[[[(1S,4S)-2-[(R)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино]-масляная кислота (23b)



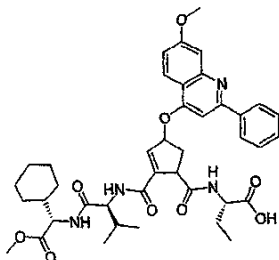
Соединение 23a (6,6 мг, 50%) и соединение 23b (1,3 мг, 10%) получают из соединения 15 (14 мг, 0,018 ммоль) по методике получения соединений 22a и 22b. Это дает указанные в заголовке соединения в виде белых порошков.

23a: ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): 0,88-1,02 (м, 9H), 1,02-1,40 (м, 7H), 1,55-1,97 (м, 6H), 2,01-2,10 (м, 1H), 2,38-2,52 (м, 1H), 2,88-3,00 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 4,08-4,20 (м, 1H), 4,22-4,40 (м, 3H), 6,03-6,18 (м, 1H), 6,86-6,99 (м, 1H), 7,08-7,20 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,45-7,70 (м, 3H), 8,02-8,20 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 9,0, 17,6, 18,2, 24,5, 25,3, 28,1, 28,8, 30,9, 35,4, 39,4, 49,6, 51,1, 54,7, 57,2, 58,0, 82,4, 98,5, 105,5, 114,5, 117,7, 122,7, 127,2, 127,3, 128,2, 129,0, 135,6, 136,4, 141,7, 149,9, 159,5, 161,2, 161,4, 164,0, 171,0, 171,7, 172,4;

23b: ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,9-1,20 (м, 9H), 1,21-1,53 (м, 7H), 1,55-1,93 (м, 6H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,41-2,50 (м, 1H), 2,96-3,05 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,05-4,40 (м, 4H), 6,05-6,18 (м, 1H), 6,90-6,95 (м, 1H), 7,05-7,22 (м, 2H), 7,50-7,65 (м, 4H), 8,01-8,16 (м, 3H).

Пример 24. (S)-2-{{{(1S,4S) и (1R,4R))-2-{{(S)-1-(((S)-Циклогексилметоксикарбонилметил)-карбамоил}-2-метилпропилкарбамоил}-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил}амино}масляная кислота (24)



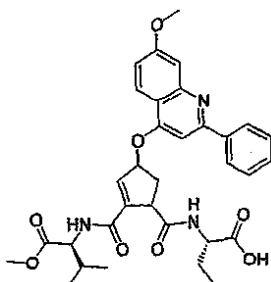
трет-Бутиловый эфир соединения 14 (13,4 мг, 0,017 ммоль), TES (4,83 мг, 0,042 ммоль), ДХМ (2 мл) и TFA (2 мл) смешивают в круглодонной колбе. Через 1 ч смесь концентрируют и очищают ВЭЖХ с применением 65% MeOH+0,2% ТЭА в качестве подвижной фазы. Это дает соединение 24 (4,3 мг, 34%) в виде желтоватого сиропа. После лиофилизации соединение 24 собирают в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,91-0,99 (м, 9H), 1,00-1,28 (м, 4H), 1,55-1,78 (м, 9H), 1,92-1,95 (м, 1H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,93-3,01 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,10-4,40 (м, 4H), 6,05-6,15 (м, 1H), 6,88-6,94 (м, 1H), 7,05-7,10 (м, 2H), 7,41-7,43 (м, 1H), 7,44-7,55 (м, 2H), 8,62-8,68 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 7,97-8,05 (м, 2H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 9,2, 18,5, 25,5, [29,0 и 29,2], [30,0 и 30,5], 35,3, 37,7, 39,7, 46,2, 50,0, [51,4 и 51,5], 53,6, 55,1, 57,1, 58,4, 83,1, 98,9, 104,9, 114,6, 118,3, 123,0, 123,4, 127,5, 128,4, 128,5, 129,7, 135,0, 142,1, 145,7, 146,2, 159,2, 161,9, 164,3, 171,5, 171,9, 172,2;

MALDI-TOF m/z 791,27 [(M+K) $^+$ вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{KN}_4\text{O}_9$ 791,31].

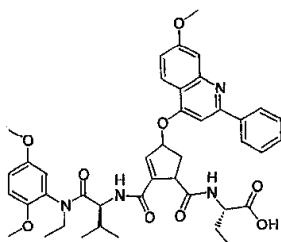
Пример 25. Метилловый эфир (S)-2-{{{(3R,5R) и (3S,5S))-5-((S)-карбоксипропилкарбамоил)-3-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-1-енкарбонил}амино}-3-метилмасляной кислоты (25)



Соединение 25 (8,0 мг, 60%) получают из соединения 16 (13,8 мг, 0,022 ммоль) по методике, описанной для получения соединения 24, что дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,83-1,02 (м, 9H), 1,68-1,80 (м, 1H), 1,82-2,02 (м, 1H), 2,10-2,22 (м, 1H), 2,40-2,60 (м, 1H), 2,81-2,95 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,18-4,22 (м, 1H), 4,27-4,40 (м, 2H), 6,05-6,12 (м, 1H), 6,99-7,02 (м, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,48-7,61 (м, 3H), 7,98-8,12 (м, 3H).

Пример 26. (S)-2-{{{(1R,4R) и (1S,4S))-2-{{(S)-1-[(2,5-Диметоксифенил)этилкарбамоил]-2-метилпропилкарбамоил}-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил}амино}-масляная кислота (26)



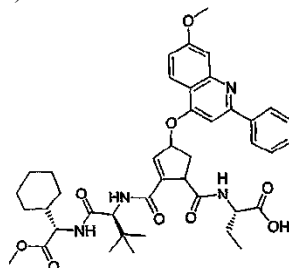
Соединение 26 (5,7 мг, 36%) получают из соединения 17 (16,7 мг, 0,021 ммоль) по методике получения соединения 24, что дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,75-0,81 (м, 6H), 0,82-0,98 (м, 3H), 1,00-1,10 (м, 3H), 1,60-2,00 (м, 3H), 2,40-2,56 (м, 1H), 2,80-2,88 (м, 1H), 3,18-3,24 (м, 1H), 3,40-3,46 (м, 1H), [3,67-3,80 (м, 6H)], 3,97 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,21-4,40 (м, 2H), 6,02-6,17 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 1H), 6,84-7,01 (м, 3H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 1H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,50-7,60 (м, 3H), 8,00-8,17 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 9,6, [11,8 и 12,0], [17,2 и 17,4], 18,9, 25,0, 32,3, 35,7, 43,3, 44,2, [50,3 и 50,5], [54,5 и 54,8 и 54,9 и 55,0], [55,1 и 55,2 и 55,3 и 56,0], 58,7, 83,6, 99,3, 105,5, [112,5 и 112,7], 114,3, [15,1 и 115,2], 115,7, 116,1, 118,4, [123,3 и 123,4], 125,2, [128,0 и 128,1, 128,8, 129,1, 129,8, [135,1 и 135,3], 139,2, [143,3 и 144,4], 149,2, [149,6 и 149,9], 153,8, 159,9, 162,4, [163,9 и 164,5], 172,1, 172,8, [173,6 и 173,7];

MALDI-TOF m/z 775,30 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 775,33].

Пример 27. (S)-2-{{{(1R,4R) и (1S,4S))-2-{{(S)-1-[(S)-Циклогексилметоксикарбонилметил]-карбамоил}-2,2-диметилпропилкарбамоил}-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил}амино}масляная кислота (27)



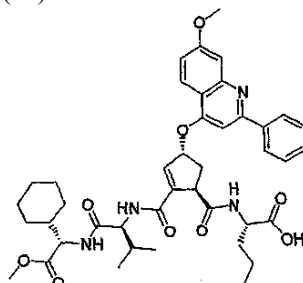
Соединение 27 (6,0 мг, 72%) получают из соединения 18 (8,6 мг, 0,011 ммоль) по методике получения соединения 24. Очистка ВЭЖХ (60% метанол+0,2% ТЭА) дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,88-0,95 (м, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,97-1,24 (м, 4H), 1,57-1,62 (м, 3H), 1,58-1,78 (м, 4H), 1,79-1,99 (м, 1H), 2,35-2,44 (м, 2H), 2,85-2,98 (м, 1H), [(3,67 и 3,69) с, 3H], 3,94 (с, 3H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,30-4,40 (м, 3H), 6,00-6,09 (м, 1H), [6,80-6,82 (м, 0,5H)] [6,85-6,87 (м, 0,5H)], 7,05-7,19 (м, 2H), 7,38-7,55 (м, 4H), 7,95-8,07 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ [9,1 и 9,2], [24,7 и 24,9], [25,4 и 25,5], [25,9 и 26,0], [28,3 и 28,4], 28,9, [34,8 и 34,9], [35,6 и 35,9], [39,6 и 39,7], [49,9 и 50,1], [51,4 и 51,2], [53,9 и 54,0] 55,0, [57,2 и 57,4], 60,0, [82,1 и 82,5], 98,6, 106,2, 114,7, 117,8, 122,7, 127,5, 127,7, [128,4 и 128,5], 129,1, 135,3, 136,3, 141,6, 142,0, 150,5, 159,8, [161,0 и 161,3] [164,0 и 164,1], [171,6 и 171,9], [172,2 и 172,3], [173,0 и 173,2];

MALDI-TOF m/z 779,43 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 779,36].

Пример 28. трет-Бутиловый эфир (S)-2-{{{(1R,4R)-2-{{(S)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил}-2-метилпропилкарбамоил}-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил}амино}пентановой кислоты (28)

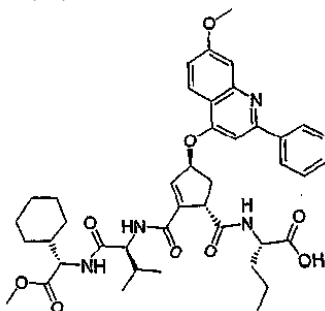


трет-Бутиловый эфир 19а (7,6 мг, 0,0094 ммоль) и TES (2,4 мг, 0,021 ммоль) растворяют в ДХМ (1 мл) и смесь охлаждают на ледяной бане. Добавляют TFA (1 мл). Через 2 ч смесь концентрируют и очищают ВЭЖХ с применением 60% MeOH+0,2% ТЭА в качестве подвижной фазы. Это дает соединение 28 (6,1 мг, 86%) в виде желтоватого сиропа. После лиофилизации указанное в заголовке соединение собирают в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ (1:1)): δ 0,90-1,00 (м, 9H), 1,00-1,30 (м, 7H), 1,50-1,90 (м, 8H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,40-2,50 (м, 1H), 2,85-2,98 (м, 1H), 3,65-3,72 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,15-4,22 (м, 1H), 4,24-4,35 (м, 2H), 4,38-4,44 (м, 1H), 6,10-6,20 (м, 1H), 6,95-6,96 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,42 (д, $J=2,47$ Гц, 1H), 7,53-7,72 (м, 3H), 7,97-8,16 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ (1:1)): δ 13,5, 18,3, 19,0, 26,0, 29,0, 29,7, 31,0, 34,1, 35,8, 40,2, 51,9, 55,9, 57,7, 58,9, 63,5, 68,4, 84,0, 99,6, 104,8, 105,7, 115,1, 119,0, 123,7, 128,1, 128,9, 129,1, 130,4, 131,3, 135,3, 138,0, 142,9, 159,5, 162,8, 164,8, 172,2, 172,2, 172,4.

Пример 29. трет-Бутиловый эфир (S)-2-{{[(1S,4S)-2-{{(S)-1-[[((S)-циклогексилметоксикарбонилметил)карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино} пентаановой кислоты (29)

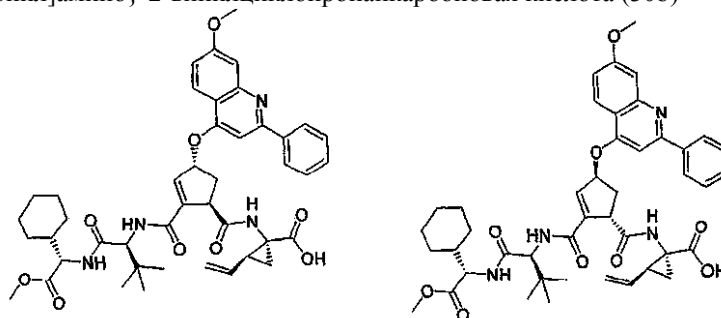


Соединение 29 (1,3 мг, 26%) получают из соединения 19b (5,3 мг, 0,065 ммоль) по методике получения соединения 28. Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,85-1,00 (м, 9H), 1,00-1,23 (м, 7H), 1,50-1,78 (м, 8H), 2,05-2,23 (м, 1H), 2,50-2,66 (м, 1H), 2,70-2,85 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,02-4,16 (м, 1H), 4,20-4,25 (м, 1H), 4,35-4,40 (м, 2H), 6,09 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,12-7,18 (дд, J=2,47, 2,19 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,40 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,48-7,74 (м, 3H), 8,03-8,10 (м, 3H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CDCl₃): δ 11,7, 16,5, 17,0, 24,4, 27,2, 27,9, 29,0, 29,1, 37,5, 41,8, 49,7, 50,5, 53,3, 56,3, 63,5, 66,5, 81,0, 100,3, 101,0, 105,7, 113,6, 121,6, 126,3, 127,1, 127,9, 130,1, 131,4, 135,6, 138,7, 141,1, 150,4, 160,2, 160,5, 165,3, 173,0, 173,6, 173,7.

Пример 30. (1R,2S)-1-{{[(1R,4R)-2-{{(S)-1-[[((S)-Циклогексилметоксикарбонилметил)карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}-2-винилциклопропанкарбоновая кислота (30a) и (1R,2S)-1-{{[(1S,4S)-2-{{(S)-1-[[((S)-циклогексилметоксикарбонилметил)карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопент-2-енкарбонил]амино}-2-винилциклопропанкарбоновая кислота (30b)



Соединение 30a (6,3 мг, 49%) и соединение 30b (5,6 мг, 43%) синтезируют из соединения 21 (13,8 мг, 0,0016 ммоль) по методике получения соединений 22 а и 22b. Получают белый порошок.

30a: ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,02 (с, 9H), 1,03-1,43 (м, 5H), 1,61-1,95 (м, 8H), 2,11-2,21 (м, 1H), 2,43-2,58 (м, 1H), 2,97-3,04 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 4,02-4,17 (м, 1H), 4,25-4,40 (м, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 5,27-5,40 (м, 1H), 6,77-6,94 (м, 1H), 6,10-6,20 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,18 (дд, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,46 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,52-7,65 (м, 3H), 8,00-8,18 (м, 3H);

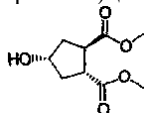
¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CD₃OD): δ 13,5, 25,3, 25,7, 28,3, 28,7, 29,0, 32,8, 34,6, 35,3, 39,3, 49,7, 51,1, 54,6, 57,2, 59,8, 82,1, 98,4, 105,8, 114,5, 116,3, 117,6, 122,6, 127,2, 128,1, 128,2, 128,8, 130,2, 133,7, 136,0, 139,5, 141,5, 150,3, 159,7, 161,0, 161,2, 163,4, 171,6, 172,5;

MALDI-TOF m/z 803,56 [(M+Na)⁺ вычислено для C₄₄H₅₂N₄NaO₉⁺ 803, 36];

30b: ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,03 (с, 9H), 1,04-1,42 (м, 5H), 2,60-2,90 (м, 8H), 2,17-2,22 (м, 1H), 2,40-2,55 (м, 1H), 2,96-3,10 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 4,05-4,16 (м, 1H), 4,30-4,40 (м, 2H), 5,15-5,20 (м, 1H), 5,25-5,40 (м, 1H), 5,78-5,95 (м, 1H), 6,10-6,20 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,17 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,46(д, J=2,5 Гц, 1H), 7,50-7,65 (м, 3H), 8,03-8,28 (м, 3H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CD₃OD): δ 13,7, 26,0, 26,3, 28,8, 29,4, 29,6, 34,0, 35,2, 35,8, 40,1, 50,6, 51,7, 55,3, 57,8, 60,6, 83,0, 99,1, 106,3, 115,2, 117,0, 118,3, 123,2, 127,9, 128,0, 128,8, 129,6, 130,6, 134,4, 136,1, 140,0, 142,5, 150,8, 160,3, 161,8, 162,0, 165,7, 172,3, 173,0.

Пример 31. транс-(3R,4R)-бис-(Метоксикарбонил)циклопентанол (31)



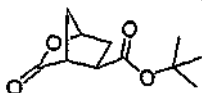
Боргидрид натрия (1,11 г, 0,029 моль) добавляют к перемешиваемому раствору диметилового эфира (1R,2S)-4-оксоциклопентан-1,2-дикарбоновой кислоты (4,88 г, 0,0244 моль) в метаноле (300 мл) при температуре 0°C. Через 1 ч реакцию останавливают добавлением 90 мл насыщенного раствора соли, концентрируют и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы отстаивают, сушат, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 1:1) с получением соединения 31 (3,73 г, 76%) в виде желтого масла.

Пример 32. 3-Оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновая кислота (32)



Гидроксид натрия (1 М, 74 мл, 0,074 моль) добавляют к перемешиваемому раствору соединения 31 (3,73 г, 0,018 моль) в метаноле (105 мл) при комнатной температуре. Через 4 ч реакцию смесь нейтрализуют 3 М HCl, выпаривают и затем выпаривают совместно с толуолом несколько раз. Добавляют пиридин (75 мл) и As₂O (53 мл) и реакцию смесь встряхивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь выпаривают совместно с толуолом и очищают флэш-хроматографией на колонке (этилацетат+1% уксусная кислота) с получением соединения 32 (2,51 г, 88%) в виде желтого масла.

Пример 33. трет-Бутиловый эфир 3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты (33)

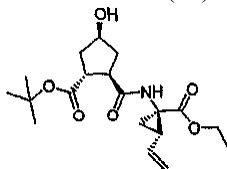


ДМАП (14 мг, 0,115 ммоль) и Вос₂O (252 мг, 1,44 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору соединения 32 (180 мг, 1,15 ммоль) в 2 мл CH₂Cl₂ в инертной атмосфере аргона при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат градиент 15:1, 9:1,6:1, 4:1, 2:1) с получением соединения 33 (124 мг, 51%) в виде белых кристаллов.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,45 (с, 9H), 1,90 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,10-2,19 (м, 3H), 2,76-2,83 (м, 1H), 3,10 (с, 1H), 4,99 (с, 1H);

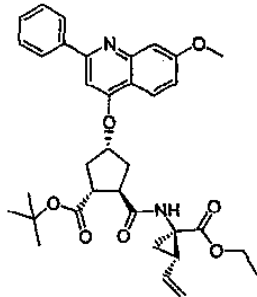
¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CD₃OD): δ 27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

Пример 34. трет-Бутиловый эфир (1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-этоксикарбонил-2-винилциклопропилкарбамоил)-4-гидроxicиклопентанкарбоновой кислоты (34)



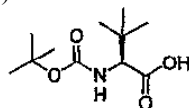
Соединение 33 (56 мг, 0,264 ммоль) растворяют в диоксане/воде 1:1 (5 мл) и смесь охлаждают до температуры 0°C. Добавляют 1 М гидроксид лития (0,52 мл, 0,520 ммоль) и смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 45 мин, после чего смесь нейтрализуют 1 М хлористо-водородной кислотой и выпаривают и затем выпаривают совместно с толуолом. Остаток растворяют в ДМФ (5 мл) и добавляют гидрохлорид этилового эфира (1R,2S)-1-амино-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (60 мг, 0,313 ммоль) и диизопропилэтиламин (DIEA) (138 мкл, 0,792 ммоль) и раствор охлаждают до температуры 0°C. Добавляют НАТУ (120 мг, 0,316 ммоль) и смесь перемешивают в течение 0,5 ч при температуре 0°C и в течение еще 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выпаривают и экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией на колонке (толуол/EtOAc 1:1) дает соединение 34 (86 мг, 89%) в виде бесцветного масла.

Пример 35. трет-Бутиловый эфир (1R,2R,4R)-2-((1R,2S)-1-этоксикарбонил-2-винилциклопропилкарбамоил)-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбоновой кислоты (35)



Соединение 34 (73 мг, 0,199 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (4 мл) и добавляют 2-фенил-7-метокси-4-хинолинол (86 мг, 0,342 ммоль) и трифенилфосфин (141 мг, 0,538 ммоль). Смесь охлаждают до температуры 0°C и по каплям добавляют DIAD (0,567 ммоль), растворенный в 1 мл ТГФ. Смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре. Затем растворитель выпаривают и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентом элюирования (толуол/ЕtОAc 9:1, 6:1, 4:1) с получением соединения 35 (81 мг, 68%).

Пример 36. Вос-L-трет-Лейцин-ОН (36)

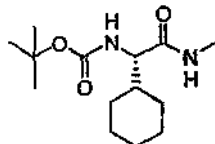


Триэтиламин (890 мкл, 6,40 ммоль) по каплям добавляют к перемешиваемому раствору L-трет-лейцина (300 мг, 2,29 ммоль) и ди-трет-бутилдикarbonата (599 мг, 2,74 ммоль) в диоксане/воде 1:1 (8 мл) и раствор перемешивают в течение ночи. Смесь экстрагируют петролейным эфиром (2×) и водную фазу охлаждают до температуры 0°C и осторожно подкисляют до pH 3 медленным добавлением 4 М NaHSO₄·H₂O. Подкисленную водную фазу экстрагируют EtOAc (3×) и объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (2×), затем сушат, фильтруют и концентрируют с получением соединения 36 (522 мг, 99%) в виде бесцветного порошка. Дальнейшая очистка не нужна.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,99 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 3,96 (с, 1H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CD₃OD): δ 27,1, 28,7, 34,9, 68,0, 80,5, 157,8, 174,7.

Пример 37. трет-Бутиловый эфир ((S)-циклогексилметилкарбамоилметил)карбаминовой кислоты (37)

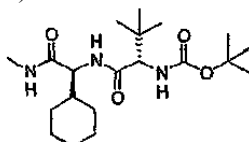


Вос-Chg-ОН (387 мг, 1,50 ммоль) сочетают с гидрохлоридом метиламина (111 мг, 1,65 ммоль) с применением таких же условий сочетания НАТУ, какие применяются в синтезе соединения 34. Неочищенный продукт экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором соли и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией на колонке (EtOAc) дает соединение 37 (307 мг, 76%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,91-1,13 (м, 2H), 1,14-1,31 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,61-1,80 (м, 6H), 2,80 (д, J=4,7 Гц, 3H), 3,91 (дд, J=7,1, 9,1 Гц, 1H), 5,23 (шир., 1H), 6,52 (шир.с, 1H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CDCl₃): δ 25,9, 26,0, 26,1, 28,3, 28,5, 29,6, 40,5, 59,5, 79,7, 155,9, 172,4.

Пример 38. трет-Бутиловый эфир {(S)-1-[(S)-циклогексилметилкарбамоилметил]карбамоил}-2,2-диметилпропил}карбаминовой кислоты (38)

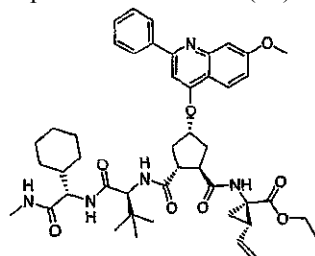


К раствору соединения 37 (98 мг, 0,362 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) добавляют триэтилсилан (115 мл, 0,742 ммоль) и TFA (3 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем выпаривают и затем выпаривают совместно с толуолом. Лишенный защиты амин растворяют в ДМФ (5 мл) и сочетают с соединением 36 (84 мг, 0,363 ммоль) с применением таких же условий сочетания НАТУ, какие применяются в синтезе соединения 34. Неочищенный продукт экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией на колонке (толуол/EtOAc 1:1) дает соединение 38 (128 мг, 92%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,99 (с, 9H), 1,02-1,30 (м, 5H), 1,44 (с, 9H), 1,58-1,77 (м, 4H), 1,78-1,89 (м, 2H), 2,79 (д, J=4,7 Гц, 3H), 4,11 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,33 (исч., т, J=8,5 Гц, 1H), 5,65 (шир., 1H), 7,25 (шир., 1H), 7,39 (шир., 1H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CDCl₃): δ 25,9, 25,9, 26,0, 26,2, 26,8, 28,4, 29,0, 29,7, 34,5, 39,7, 58,4, 62,4, 79,4, 156,0, 171,4, 171,8.

Пример 39. Этиловый эфир (1R,2S)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[(S)-циклогексилметилкарбамоилметил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино]-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (39)



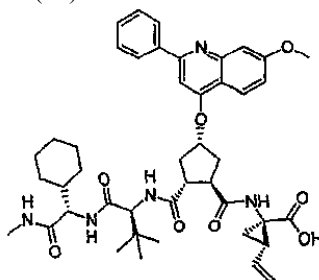
К раствору соединения 35 (30 мг, 0,050 ммоль) в метиленхлориде (1,5 мл) добавляют триэтилсилан (21 мкл, 0,132 ммоль) и TFA (1,5 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем выпаривают и затем выпаривают совместно с толуолом. Снятие защитной группы с амина 38 (1,3 экв.) проводится так же, как описано для соединения 35, затем его сочетают с лишенным защиты соединением 35 с применением таких же условий сочетания HATU, какие применяются в синтезе соединения 34. Неочищенный продукт экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют и концентрируют. Очистка ВЭЖХ (MeOH/вода 9:1+0,2% триэтиламин) дает соединение 39 (30 мг, 74%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,81-1,14 (м, 4H), 0,99 (с, перекрывание, 9H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,35-1,51 (м, 4H), 1,52-1,65 (м, 3H), 1,66-1,72 (м, 2H), 2,03-2,20 (м, 2H), 2,24-2,39 (м, 1H), 2,46-2,56 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,72-2,85 (м, 1H), 3,39-3,48 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,03-4,15 (м, 3H), 4,44 (с, 1H), 5,09 (дд, J=1,9, 10,3 Гц, 1H), 5,19-5,27 (м, 1H), 5,25 (дд, перекрывание, 1H), 5,79 (ддд, J=8,8, 10,3, 17,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,07 (дд, J=2,5, 9,1, Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,43-7,52 (м, 3H), 7,86-7,98 (м, 2H), 8,05 (д, J=9,3 Гц, 1H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CD₃OD): δ 14,7, 23,4, 26,0, 26,9, 27,1, 27,3, 30,1, 30,7, 35,0, 35,4, 38,3, 38,8, 40,9, 41,0, 47,9, 55,9, 59,6, 62,0, 62,4, 79,8, 99,9, 107,3, 116,4, 118,0, 119,1, 124,4, 128,9, 129,8, 130,5, 135,3, 141,3, 152,1, 161,1, 162,4, 163,0, 171,6, 172,5, 173,7, 175,2, 176,8;

MALDI-TOF-спектр: (M+H)⁺ вычислено: 810,4, найдено: 810,5; (M+Na)⁺: 832,4, найдено: 832,4; (M+K)⁺ вычислено: 848,5, найдено: 848,4.

Пример 40. (1R,2S)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[(S)-Циклогексилметилкарбамоилметил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино]-2-винилциклопропанкарбоновая кислота (40)



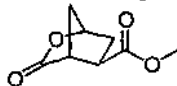
К раствору соединения 39 (20 мг, 0,025 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде 2:1:1 (2 мл) при температуре 0°C добавляют 1 М LiOH (175 мкл, 0,175 ммоль) и раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 48 ч. Раствор подкисляют до pH 3 1 М HCl и затем выпаривают совместно с толуолом. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ (MeOH/вода 6:4+0,5% TFA далее MeOH/вода 4:1+0,2% TFA) с получением соединения 40 (13 мг, 67%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,82-0,98 (м, 1H), 1,01 (с, 9H), 1,05-1,26 (м, 3H), 1,34-1,43 (м, 1H), 1,49-1,77 (м, 8H), 2,10-2,21 (м, 1H), 2,28-2,42 (м, 2H), 2,50-2,61 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,68-2,81 (м, 1H), 3,36-3,45 (м, 2H), 4,04-4,11 (м, 1H), 4,06 (с, перекрывание, 3H), 4,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=1,8, 10,3 Гц, 1H), 5,28 (дд, J=1,8, 17,2 Гц, 1H), 5,59-5,68 (м, 1H), 5,82 (ддд, J=9,1, 10,3, 17,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=2,5, 11,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,53 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,69-7,78 (м, 3H), 8,02-8,07 (м, 2H), 8,39 (д, J=9,3 Гц, 1H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CD₃OD): δ 23,5, 26,0, 26,9, 27,2, 27,3, 30,0, 30,7, 34,7, 35,3, 37,0, 38,7, 41,0, 41,3, 47,4, 56,9, 59,4, 62,7, 83,9, 100,4, 102,2, 116,2, 117,7, 121,7, 126,7, 129,8, 130,8, 133,4, 133,9, 135,6, 143,5, 158,0, 166,6, 168,6, 172,5, 173,4, 173,6, 175,4, 176,4;

MALDI-TOF-спектр: $(M+H)^+$ вычислено: 782,4, найдено: 782,2; $(M+Na)^+$: 804,4, найдено: 804,2; $(M+K)^+$ вычислено: 820,5, найдено: 820,2.

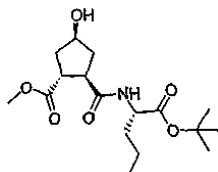
Пример 41. Метилловый эфир 3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты (41)



Соединение 32 (1,014 г, 6,50 ммоль) растворяют в ацетоне (35 мл), затем добавляют метилиодид (13,68 г, 96,4 ммоль) и оксид серебра(I) (1,61 г, 6,95 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч смесь фильтруют через целит и фильтрат выпаривают, затем очищают флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 4:1) с получением метилового эфира соединения 41 (702 мг, 64%) в виде белых кристаллов.

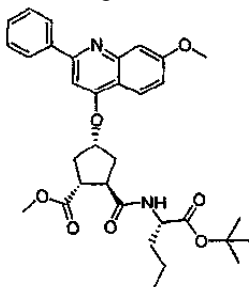
^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,96 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,21-2,25 (м, 3H), 2,91-2,95 (м, 1H), 3,16 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,98 (исч., с, 1H).

Пример 42. Метилловый эфир (1R,2R,4S)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)-4-гидроксициклопентанкарбоновой кислоты (42)



Соединение 41 (263 мг, 1,55 ммоль) и H-Nva-OtBu (420 мг, 2,42 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (20 мл). Добавляют DIEA (530 мкл, 3,04 ммоль) и 2-гидроксипиридин (260 мг, 2,73 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 дней. Растворитель выпаривают и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке (толуол/EtOAc 1:2) с получением соединения 42 (510 мг, 96%).

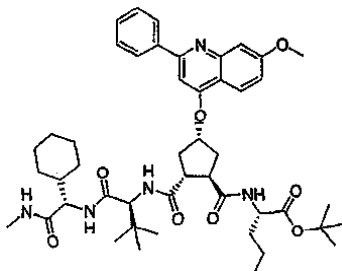
Пример 43. Метилловый эфир (1R,2R,4S)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбоновой кислоты (43)



Соединение 42 (249 мг, 0,725 ммоль), 2-фенил-7-метокси-4-хинолинол (310 мг, 1,23 ммоль) и PPh_3 (580 мг, 2,21 ммоль) растворяют в сухом ТГФ и температуру понижают до 0°C . DIAD (435 мкл, 2,21 ммоль), растворенный в сухом ТГФ, добавляют к смеси в течение 5 мин. Через 2 ч температуру повышают до комнатной и раствор перемешивают в течение ночи.

Выпаривание и очистка флэш-хроматографией на колонке (толуол/EtOAc градиент от 6:1 до 4:1) дает соединение 43 (324 мг, 78%).

Пример 44. трет-Бутиловый эфир (S)-1-{[(1R,2R,4S)-2-{(S)-1-[(S)-циклогексилметилкарбамоил-метил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил}-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино}пентановой кислоты (44)



Соединение 43 (38 мг, 0,066 ммоль) растворяют в диоксане/воде 1:1 (4 мл) и раствор охлаждают до температуры 0°C и добавляют 1 М LiOH (132 мкл, 0,132 ммоль). Температуру поднимают до комнатной, и раствор перемешивают в течение 2 ч, после чего его нейтрализуют добавлением 1 М HCl, выпаривают и затем выпаривают совместно с толуолом. Остаток и лишенный защиты амин 38 (1,1 экв.) растворяют в ДМФ и сочетают с применением таких же условий сочетания HATU, какие применяются в синтезе соединения 34. Неочищенный продукт экстрагируют EtOAc, промывают насыщенным раствором соли,

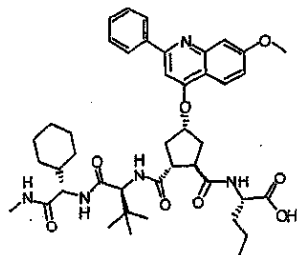
сушат, фильтруют и концентрируют. Очистка ВЭЖХ (MeOH/вода 9:1+0,3% ТЭА) дает соединение 44 (44 мг, 81%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) ротамеры (5:1): δ 0,7 9 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,85-1,19 (м, 3H), 0,93 (с, перекрывание, 9H), 1,20-1,35 (м, 2H), 1,39 (с, 1,5 H), 1,43 (с, 7,5 H), 1,54-1,79 (м, 6H), 2,06-2,28 (м, 3H), 2,39-2,51 (м, 2H), 2,66-2,78 (м, 1H), 2,74 (д, перекрывание, $J=4,7$ Гц, 3H), 3,42-3,68 (м, 2H), 3,84 (с, 2,5 H), 3,88 (с, 0,5 H), 4,19 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,39-4,59 (м, 1H), 4,68 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,04-5,14 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,88-7,06 (м, 2H), 7,26-7,47 (м, 6H), 7,53 (шир., 1H), 7,85-7,97 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3) δ 13,7, 18,7, 25,6, 25,7, 26,0, 26,7, 28,0, 28,9, 29,7, 34,5, 34,7, 37,7, 38,0, 39,2, 46,6, 47,7, 52,7, 55,3, 58,5, 60,3, 77,9, 81,7, 98,0, 107,4, 115,0, 117,9, 122,8, 127,4, 128,6, 129,0, 140,2, 151,2, 158,9, 160,6, 161,1, 170,9, 171,6, 171,8, 172,7, 173,3;

MALDI-TOF-спектр: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено: 828,5, найдено: 828,6; $(\text{M}+\text{Na})^+$: 850,5, найдено: 850,6; $(\text{M}+\text{K})^+$ вычислено: 866,6, найдено: 866,6.

Пример 45. (S)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[[[(S)-Циклогексилметилкарбамоилметил]карбамоил]-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино}-пентановая кислота (45)



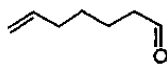
Соединение 44 (21 мг, 0,025 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (1,5 мл) и добавляют триэтилсилан (10 мкл, 0,063 ммоль) и TFA (1,5 мл). Раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего растворители выпаривают и затем выпаривают совместно с толуолом с получением соединения 45 (20 мг, 100%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,93 (т, перекрывание, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,99-1,25 (м, 4H), 1,30-1,49 (м, 3H), 1,50-1,90 (м, 8H), 2,25-2,39 (м, 2H), 2,54-2,62 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,72-2,87 (м, 1H), 3,34-3,57 (м, 3H), 4,02-4,13 (м, 1H), 4,06 (с, перекрывание, 3H), 4,27-4,36 (м, 1H), 4,37-4,47 (м, 1H), 5,57-5,66 (м, 1H), 7,45 (дд, $J=2,3$, 9,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,54 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,69-7,79 (м, 3H), 8,01-8,07 (м, 2H), 8,42 (д, $J=9,3$ Гц, 1H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 14,0, 20,2, 26,0, 26,9, 27,2, 30,1, 30,7, 34,6, 35,3, 37,2, 39,1, 41,2, 47,7, 53,7, 56,9, 59,4, 59,5, 62,5, 83,7, 100,4, 101,3, 102,2, 116,2, 121,7, 126,7, 129,8, 130,8, 133,3, 133,9, 143,5, 157,9, 166,6, 168,5, 172,5, 173,6, 175,3, 175,4, 175,5;

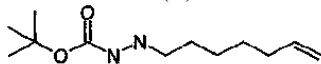
MALDI-TOF-спектр: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено: 772,4, найдено: 772,6; $(\text{M}+\text{Na})^+$ вычислено: 794,4, найдено: 794,6; $(\text{M}+\text{K})^+$ вычислено: 810,5, найдено: 810,6.

Пример 46. Гепт-6-енал (46)



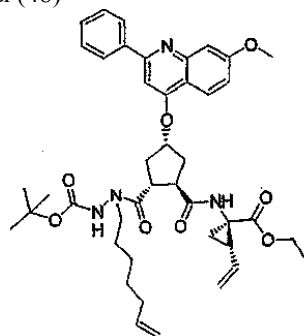
К раствору гепт-6-ен-1-ола (1 мл, 7,44 ммоль) и N-оксида N-метилморфолина (1,308 г, 11,17 ммоль) в ДХМ (17 мл) добавляют измельченные молекулярные сита (3,5 г, 4Å). Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре в атмосфере азота, затем добавляют перрутат тетрапропиламмония (ТРАР) (131 мг, 0,37 ммоль). После перемешивания в течение еще 2,5 ч раствор фильтруют через целит. Растворитель осторожно выпаривают и оставшуюся жидкость очищают флэш-хроматографией на колонке (ДХМ) с получением летучего альдегида 46 (620 мг, 74%) в виде масла.

Пример 47. трет-Бутиловый эфир N'-гепт-6-ен-(Е)-илиденгидразинкарбоновой кислоты (47)



К раствору соединения 46 (68 мг, 0,610 ммоль) и трет-бутилкарбазата (81 мг, 0,613 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют измельченные молекулярные сита (115 мг, 3Å). Смесь перемешивают в течение 3 ч, после чего ее фильтруют через целит и выпаривают. Остаток растворяют в сухом ТГФ (3 мл) и AcOH (3 мл). Добавляют NaBH_3CN (95 мг, 1,51 ммоль) и раствор перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют насыщенным раствором NaHCO_3 (6 мл) и EtOAc (6 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, насыщенным NaHCO_3 , насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и выпаривают. Продукт присоединения цианоборана гидролизуют обработкой MeOH (3 мл) и 2 М NaOH (1,9 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч и MeOH выпаривают. Добавляют H_2O (5 мл) и ДХМ (5 мл) и водную фазу 3 раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фазы сушат и выпаривают. Очистка флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 9:1 с 1% триэтиламина и толуол/этилацетат 6:1 с 1% триэтиламина) дает соединение 47 (85 мг, 61%) в виде масла.

Пример 48. Этиловый эфир (1R,2S)-1-{[(1R,2R,4R)-2-(N'-трет-бутоксикарбонил-N-гепт-6-енилгидразинокарбонил)-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино}-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (48)

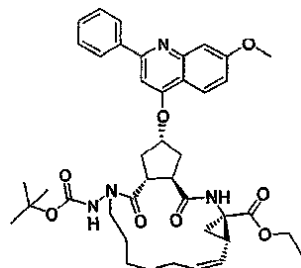


Каркасную молекулу 35 (135 мг, 0,225 ммоль) и триэтилсилан (71 мкл, 0,447 ммоль) растворяют в ДХМ (2 мл), после чего добавляют трифторуксусную кислоту (TFA) (2 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч и затем выпаривают совместно с толуолом для удаления TFA. Остаток растворяют в ДМФ (3 мл) и добавляют соединение 47 (60 мг, 0,263 ммоль) и DIEA (110 мкл, 0,677 ммоль). Температуру понижают до 0°C и добавляют сочетающий агент гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HATU) (94 мг, 0,247 ммоль). Холодный раствор перемешивают в течение 1 ч, затем в течение еще 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют нагреванием реакционной колбы в водяной бане при пониженном давлении. Затем остаток растворяют в этилацетате и органическую фазу трижды промывают насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют и выпаривают. Очистка ВЭЖХ (MeOH/H₂O 90:10 с 0,2% триэтиламина) дает соединение 48 (140 мг, 82%) в виде масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 40°C): δ 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,28-1,42 (м, 6H), 1,46 (с, 9H), 1,52-1,62 (м, 2H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,96-2,16 (м, 3H), 2,18-2,34 (м, 2H), 2,42-2,56 (м, 1H), 2,58-2,72 (м, 1H), 3,42 (исч., шир.с, 3H), 3,66-3,84 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,15 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,88-5,02 (м, 2H), 5,07-5,18 (м, 2H), 5,20-5,32 (м, 1H), 5,63-5,84 (м, 2H), 6,62 (шир.с, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,09 (дд, J=2,6, 9,2 Гц, 1H), 7,36-7,51 (м, 4H), 7,99-8,10 (м, 3H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CDCl₃): δ 14,3, 23,0, 26,4, 26,6, 28,3, 28,6, 33,2, 33,5, 35,6, 37,6, 40,6, 44,7, 47,1, 48,6, 55,5, 61,5, 81,9, 98,4, 107,9, 114,5, 115,6, 118,1, 123,2, 127,6, 128,3, 128,7, 129,1, 133,5, 138,7, 140,7, 151,5, 154,5, 159,2, 160,9, 161,5, 170,5, 174,2, 176,3.

Пример 49. Этиловый эфир (Z)-(1R,4R,6S,16R,18R)-14-трет-бутоксикарбониламино-18-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-2,15-диоксо-3,14-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-4-карбоновой кислоты (49)



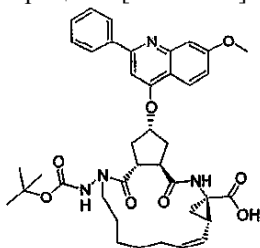
Раствор соединения 48 (158 мг, 0,209 ммоль) в сухом ДХМ (25 мл) барботируют аргоном в течение 5 мин. К перемешиваемому раствору в атмосфере аргона добавляют раствор катализатора Говейда-Граббса 2 поколения (11 мг, 0,018 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл). Смесь перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и очистка ВЭЖХ (MeOH/H₂O 90:10 с 0,2% триэтиламина) дает соединение 49 (107 мг, 70%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,03-1,22 (м, 1H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,32-1,44 (м, 4H), 1,49 (с, 9H), 1,55-1,73 (м, 2H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,04-2,28 (м, 3H), 2,30-2,52 (м, 3H), 2,53-2,70 (м, 1H), 2,86-3,00 (м, 1H), 3,34-3,44 (м, 1H), 3,46-3,62 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,19 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,32-4,48 (м, 1H), 5,20-5,33 (м, 1H), 5,34 (шир.с, 1H), 5,58-5,70 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,14 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,45-7,55 (м, 3H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,17 (д, J=9,3 Гц, 1H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CD₃OD): δ 14,6, 23,4, 27,5, 27,7, 28,0, 28,5, 30,7, 36,1, 38,1, 42,5, 45,6, 56,0, 62,7, 79,9, 82,8, 100,2, 107,4, 116,6, 119,1, 124,5, 126,5, 128,9, 129,8, 130,5, 135,8, 141,5, 152,2, 156,4, 161,3, 162,5, 163,1, 171,9, 175,8, 179,0;

MALDI-TOF-спектр: (M+H)⁺ вычислено: 727,4, найдено: 727,5.

Пример 50. (Z)-(1R,4R,6S,16R,18R)-14-трет-Бутоксикарбониламино-18-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-2,15-диоксо-3,14-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-4-карбоновая кислота (50)

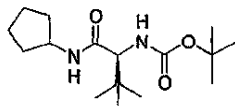


К раствору соединения 49 (27 мг, 0,037 ммоль) в ТГФ/МеОН/Н₂О 2:1:1 (5 мл) добавляют 1 М LiOH (300 мкл, 0,300 ммоль). Раствор перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре и 1 ч при температуре кипения с обратным холодильником. После подкисления до pH 3-4 добавлением 1 М HCl и выпаривания остаток очищают ВЭЖХ (МеОН/Н₂О 80:20 и МеОН/Н₂О 90:10) с получением соединения 50 (12 мг, 46%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,06-1,24 (м, 1H), 1,26-1,42 (м, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,52-1,73 (м, 3H), 1,80-1,90 (м, 1H), 2,02-2,15 (м, 1H), 2,15-2,40 (м, 4H), 2,43-2,54 (м, 1H), 2,54-2,68 (м, 1H), 2,88-3,00 (м, 1H), 3,35-3,48 (м, 1H), 3,49-3,66 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 4,32-4,48 (м, 1H), 5,25-5,42 (м, 2H), 5,56-5,68 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,17 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,46-7,58 (м, 3H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,19 (д, J=9,1 Гц, 1H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CD₃OD): δ 23,6, 26,8, 27,8, 28,3, 28,5, 30,5, 35,8, 38,1, 43,0, 45,5, 56,0, 80,2, 82,7, 100,4, 106,9, 116,6, 119,2, 124,7, 127,4, 129,0, 129,8, 130,7, 134,8, 140,9, 151,6, 156,5, 161,1, 163,0, 163,4, 173,8, 175,7, 179,3.

Пример 51. трет-Бутиловый эфир ((S)-1-циклопентилкарбамоил-2,2-диметилпропил)карбаминовой кислоты (51)

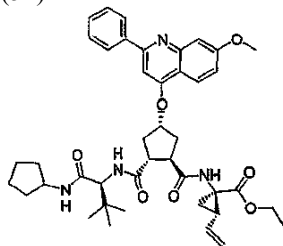


К холодному раствору соединения 36 (133 мг, 0,575 ммоль), цикlopentиламина (64 мкл, 0,648 ммоль) и DIEA (301 мкл, 1,73 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют сочетающий реагент HATU (240 мг, 0,631 ммоль). Смесь перемешивают в течение 0,5 ч и затем еще 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют нагреванием реакционной колбы на водяной бане при пониженном давлении и остаток растворяют в этилацетате, после чего органическую фазу трижды промывают насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют и выпаривают. Очистка флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 4:1) дает соединение 51 (140 мг, 82%) в виде бесцветных кристаллов.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,95 (с, 9H), 1,28-1,48 (м, перекрывание, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,49-1,71 (м, 4H), 1,86-2,01 (м, 2H), 3,76 (шир., 1H), 4,09-4,23 (м, 1H), 5,32 (шир., 1H), 5,91 (шир., 1H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CDCl₃): δ 23,6, 23,7, 26,5, 28,3, 32,6, 33,1, 34,5, 51,0, 62,2, 79,4, 155,9, 170,3.

Пример 52. Этиловый эфир (1R,2S)-1-[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-циклопентилкарбамоил-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино}-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (52)



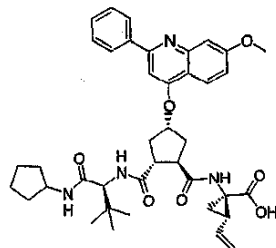
С соединения 51 (298 г, 0,048 ммоль) и соединения 35 (16 мг, 0,054 ммоль) снимают защиту и их сочетают по методике получения соединения 39. Очистка ВЭЖХ (МеОН/Н₂О 90:10 с 0,2% триэтиламина) дает соединение 52 (22 мг, 63%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,97 (с, 9H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,26-1,37 (м, 1H), 1,38-1,46 (м, 2H), 1,48-1,58 (м, 4H), 1,78-1,85 (м, 1H), 1,86-2,02 (м, 3H), 2,03-2,19 (м, 1H), 2,28-2,40 (м, 2H), 2,41-2,54 (м, 1H), 2,64-2,78 (м, 1H), 3,10-3,24 (м, 1H), 3,30-3,44 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,04-4,21 (м, 3H), 5,12 (дд, J=1,7, 10,3 Гц, 1H), 5,14-5,22 (м, 1H), 5,28 (дд, J=1,7, 17,0 Гц, 1H), 5,59 (шир., 1H), 5,75 (ддд, J=8,8, 10,3, 17,0 Гц, 1H), 6,66-6,82 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 7,09 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,41-7,55 (м, 4H), 7,99-8,09 (м, 3H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ 14,3, 22,9, 23,6, 23,6, 26,7, 32,7, 33,2, 33,7, 34,8, 35,9, 36,6, 40,2, 46,4, 47,5, 51,3, 55,5, 61,1, 61,4, 78,0, 98,4, 107,1, 115,2, 117,9, 118,2, 123,1, 127,6, 128,8, 129,3, 133,5, 159,1, 161,4, 169,4, 169,9, 173,1, 174,0;

MALDI-TOF-спектр: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено: 725,4, найдено: 725,6; $(\text{M}+\text{Na})^+$ вычислено: 747,4, найдено: 747,6; $(\text{M}+\text{K})^+$ вычислено: 763,3, найдено: 763,5.

Пример 53. (1R,2S)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-Циклопентилкарбамоил-2,2-диметилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино]-2-винилциклопропанкарбонная кислота (53)



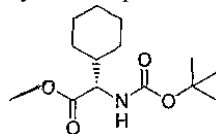
К раствору соединения 52 (14 мг, 0,019 ммоль) в диоксане/ H_2O 1:1 (4 мл) добавляют 1 М LiOH (115 мкл, 0,115 ммоль). Раствор перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем добавляют еще LiOH (75 мкл, 0,075 ммоль) и раствор перемешивают в течение еще 24 ч. После подкисления до приблизительно pH 3 добавлением 1 М HCl и выпаривания совместно с толуолом остаток очищают ВЭЖХ ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 70:30 с 0,2% TFA) с получением соединения 53 (8 мг, 60%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,98 (с, 9H), 1,28-1,48 (м, 3H), 1,49-1,76 (м, 5H), 1,78-1,94 (м, 2H), 2,10-2,24 (м, 1H), 2,26-2,45 (м, 2H), 2,50-2,62 (м, 1H), 2,66-2,79 (м, 1H), 3,35-3,48 (м, 2H), 3,94-4,03 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 4,16-4,24 (м, 1H), 5,10 (дд, $J=1,8$, 10,3 Гц, 1H), 5,29 (дд, $J=1,8$, 17,2 Гц, 1H), 5,62 (шир., 1H), 5,82 (ддд, $J=9,1$, 10,3, 17,2 Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=2,5$, 9,3 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,50-7,69 (дд, перекрывание, 1H), 7,67-7,80 (м, 3H), 8,01-8,11 (м, 2H), 8,39 (д, $J=9,3$ Гц, 1H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 24,7, 24,7, 27,3, 33,1, 33,6, 34,7, 35,4, 36,9, 38,7, 41,0, 47,4, 52,3, 56,9, 62,3, 83,9, 100,4, 102,3, 116,2, 117,7, 121,6, 126,7, 129,8, 130,8, 133,4, 133,8, 135,6, 143,5, 158,0, 166,5, 168,6, 171,9, 173,4, 175,2, 176,4;

MALDI-TOF-спектр: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено: 697,4, найдено: 697,3; $(\text{M}+\text{Na})^+$: 718,7, найдено: 719,3; $(\text{M}+\text{K})^+$ вычислено: 735,3, найдено: 735,3.

Пример 54. Метилвый эфир (S)-трет-бутоксикарбониламиноциклогексилуксусной кислоты (54)

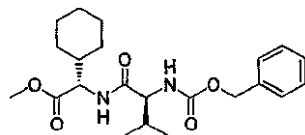


К раствору Вос-Chg-OH (53 мг, 0,206 ммоль) в ацетоне (3 мл) добавляют метилиодид (195 мкл, 3,1 ммоль) и оксид серебра(I) (53 мг, 0,229 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи в реакционной колбе, накрытой алюминиевой фольгой. Затем раствор фильтруют через целит и выпаривают. Очистка флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 15:1) дает метилвый эфир 54 (56 мг, 100%) в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,00-1,34 (м, 5H), 1,44 (с, 9H), 1,54-1,82 (м, 6H), 3,73 (с, 3H), 4,20 (дд, $J=2,8$, 5,0 Гц, 1H), 5,05 (шир.с, 1H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ 26,0, 28,2, 28,3, 29,5, 41,1, 52,0, 58,3, 79,7, 155,6, 172,9.

Пример 55. Метилвый эфир (S)-((S)-2-бензилоксикарбониламино-3-метилбутириламино)циклогексилуксусной кислоты (55)

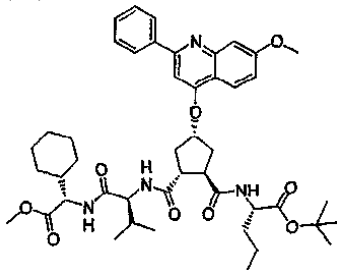


С соединения 54 (93 мг, 0,343 ммоль) снимают защиту и его сочетают с Z-Val-OH (95 мг, 0,378 ммоль) по методике получения соединения 39. Флэш-хроматографией на колонке (толуол/этилацетат 4:1) дает соединение 55 (131 мг, 94%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,92-1,30 (м, 11H), 1,54-1,88 (м, 6H), 2,02-2,18 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 4,05-4,18 (м, 1H), 4,52 (дд, $J=3,0$, 5,5 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 5,49 (шир.с, 1H), 6,52 (шир.с, 1H), 7,34 (с, 5H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CDCl_3): δ 17,8, 19,0, 25,8, 28,2, 29,3, 31,2, 40,5, 51,9, 56,8, 60,0, 66,8, 127,7, 127,9, 128,1, 128,3, 136,2, 156,3, 171,3, 172,2.

Пример 56. трет-Бутиловый эфир (S)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[(S)-циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино]пентановой кислоты (56)



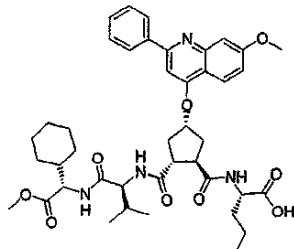
К раствору соединения 55 (40 мг, 0,099 ммоль) в этаноле (95%) (7,5 мл) добавляют палладий на активированном угле (10%, 40 мг) и смесь гидрируют под давлением при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтруют через целит и выпаривают. Соединение 43 (38 мг, 0,083 ммоль) растворяют в диоксане/Н₂O 1:1 (3 мл) и смесь охлаждают до температуры 0°C, затем к перемешиваемому раствору добавляют 1 М LiOH (140 мкл, 0,140 ммоль). Через 1 ч смесь нейтрализуют 1 М хлористо-водородной кислотой и растворитель выпаривают и затем выпаривают совместно с толуолом. Остаток сочетают с лишним защитным соединением 55 с применением таких же условий сочетания HATU, какие применяются в синтезе соединения 48. Очистка ВЭЖХ (MeOH/Н₂O 90:10 с 0,2% триэтиламина) дает соединение 56 (56 мг, 88%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,82-0,96 (м, 9H), 0,82-1,22 (м, перекрывание, 6H), 1,23-1,40 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,50-1,69 (м, 4H), 1,71-1,87 (м, 2H), 1,95-2,06 (м, 1H), 2,07-2,22 (м, 1H), 2,28-2,54 (м, 3H), 2,60-2,75 (м, 1H), 3,08-3,28 (м, 1H), 3,30-3,49 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,28-4,38 (м, 1H), 4,41-4,57 (м, 2H), 5,17 (шир., 1H), 6,54-6,70 (м, 2H), 6,74 (шир., 1H), 6,95 (с, 1H), 7,09 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,39-7,55 (м, 5H), 7,98-8,10 (м, 3H);

¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CDCl₃): δ 13,7, 18,1, 18,6, 19,2, 25,9, 28,0, 28,2, 29,6, 30,7, 34,6, 36,5, 37,6, 40,8, 47,4, 47,5, 52,1, 52,8, 55,5, 56,8, 58,9, 77,8, 82,0, 98,3, 107,5, 115,3, 118,1, 123,1, 127,5, 128,7, 129,1, 140,5, 151,4, 159,2, 160,7, 161,3, 171,0, 171,5, 172,3, 172,8, 173,0;

MALDI-TOF-спектр: (M+H)⁺ вычислено: 815,5, найдено: 815,7; (M+Na)⁺: 837,4, найдено: 837,6; (M+K)⁺ вычислено: 853,4, найдено: 853,6.

Пример 57. (S)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[(S)-Циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино]-пентановая кислота (57)



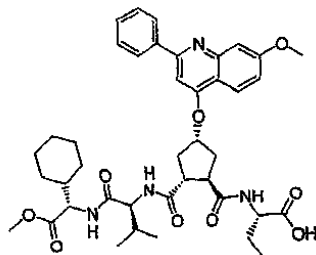
трет-Бутиловый эфир 56 (28 мг, 0,034 ммоль) и триэтилсилан (14 мкл, 0,088 ммоль) растворяют в ДХМ (2 мл), после чего добавляют трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивают в течение 2 ч. Выпаривание совместно с толуолом дает соединение 57 (26 мг, 100%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 0,86-1,00 (м, 9H), 1,01-1,24 (м, 4H), 1,36-1,46 (м, 2H), 1,48-1,75 (м, 8H), 1,70-1,89 (м, перекрывание, 1H), 1,96-2,12 (м, 1H), 2,22-2,40 (м, перекрывание, 2H), 2,49-2,64 (м, 1H), 2,72-2,91 (м, 1H), 3,26-3,40 (м, перекрывание, 1H), 3,50-3,68 (м, перекрывание, 1H), 3,62 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 4,09-4,17 (м, 1H), 4,17-4,25 (м, 1H), 4,35-4,45 (м, 1H), 5,62 (шир., 1H), 7,44 (дд, J=2,2, 9,3 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,53 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,65-7,78 (м, 3H), 7,98-8,06 (м, 2H), 8,41 (дд, J=2,8, 9,3 Гц, 1H);

¹³C-ЯМР (CD₃OD, 75,5 МГц): δ 13,9, 18,8, 19,7, 20,2, 27,0, 29,7, 30,5, 31,8, 34,6, 37,7, 38,9, 41,1, 47,8, 52,3, 53,6, 56,9, 58,8, 58,9, 60,3, 83,8, 100,4, 102,2, 116,2, 121,6, 126,7, 129,8, 130,8, 133,3, 133,8, 143,5, 157,9, 166,5, 168,5, 173,3, 173,9, 175,5, 175,5, 175,6;

MALDI-TOF-спектр: (M+H)⁺ вычислено: 759,4, найдено: 759,7; (M+Na)⁺ вычислено: 781,4, найдено: 781,7; (M+K)⁺ вычислено: 797,4, найдено: 797,7.

Пример 58. (S)-2-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[[[(S)-Циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино}масляная кислота (58)



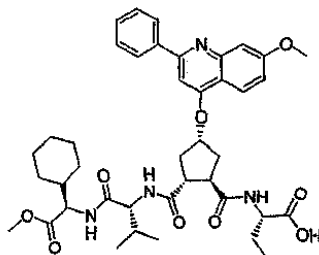
Применяют методику получения соединения 42, но с использованием трет-бутилового эфира L-2-амино-N-масляной кислоты вместо H-Nva-OtBu. Полученное соединение затем обрабатывают по методике примера 43, что дает метиловый эфир (1R,2R,4R)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонической кислоты. Сочетание этого соединения с соединением 55 по методике примера 56 с последующим гидролизом сложного эфира по методике примера 57 дает соединение 58 в виде бесцветного твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 0,82-0,99 (м, 9H), 0,82-1,40 (м, перекрывание, 6H), 1,48-1,78 (м, 6H), 1,80-1,95 (м, 1H), 1,97-2,12 (м, 1H), 2,22-2,40 (м, перекрывание, 2H), 2,51-2,64 (м, 1H), 2,71-2,90 (м, 1H), 3,16-3,39 (м, перекрывание, 1H), 3,49-3,59 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,12-4,23 (м, 2H), 4,28-4,38 (м, 1H), 5,31 (шир., 1H), 7,43 (дд, $J=2,2, 9,3$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,66-7,89 (м, 3H), 7,99-8,07 (м, 2H), 8,42 (д, $J=9,1$ Гц, 1H);

^{13}C -ЯМР (75,5 МГц, CD_3OD): δ 10,7, 18,8, 19,7, 25,8, 27,0, 27,0, 29,7, 30,5, 31,8, 37,7, 38,9, 41,2, 47,9, 52,3, 55,3, 56,9, 58,8, 60,6, 83,6, 100,7, 102,2, 116,3, 121,5, 126,7, 129,8, 130,8, 133,7, 133,8, 143,9, 158,2, 166,4, 168,3, 173,3, 173,8, 175,2, 175,5, 175,6;

MALDI-TOF-спектр: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено: 745,4, найдено: 744,9; $(\text{M}+\text{Na})^+$ вычислено: 767,4, найдено: 766,9; $(\text{M}+\text{K})^+$ вычислено: 783,5, найдено: 782,9.

Пример 59. (S)-2-[[[(1R,2R,4S)-2-[(R)-1-[[[(R)-Циклогексилметоксикарбонилметил]карбамоил]-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино}масляная кислота (59)



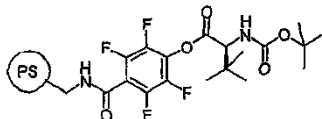
Применяют методику, описанную в примере 54, но с использованием Вос-D-циклогексилглицина вместо Вос-L-циклогексилглицина. Полученное соединение обрабатывают по методике примера 55 с последующим сочетанием с метиловым эфиром (1R,2R,4R)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонилпентилкарбамоил)-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонической кислоты по методике примера 56. Удаление группы сложного эфира по методике примера 57 дает соединение 59 в виде бесцветного твердого вещества.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 0,82-1,02 (м, 9H), 1,04-1,42 (м, 6H), 1,52-1,80 (м, 6H), 1,80-1,96 (м, перекрывание, 1H), 2,00-2,14 (м, 1H), 2,29-2,46 (м, 2H), 2,51-2,65 (м, 1H), 2,68-2,84 (м, 1H), 3,24-3,39 (м, перекрывание, 1H), 3,47-3,60 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 4,18-4,27 (м, 2H), 4,28-4,38 (м, 1H), 5,64 (исч., шир.с, 1H), 7,44 (д, $J=2,3, 6,9$ Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,67-7,81 (м, 3H), 8,04 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,41 (д, $J=9,1$ Гц, 1H);

^{13}C -ЯМР (CD_3OD , 75,5 МГц): δ 10,8, 18,5, 19,6, 25,7, 27,1, 27,1, 30,1, 30,6, 31,9, 37,3, 38,2, 41,1, 47,8, 52,3, 55,4, 56,9, 59,0, 59,1, 60,2, 83,8, 100,5, 102,2, 116,3, 121,6, 126,8, 129,8, 130,8, 133,6, 133,8, 143,7, 158,1, 166,5, 168,5, 173,4, 173,8, 175,4, 175,7, 175,7;

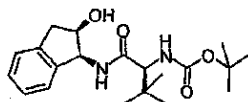
MALDI-TOF-спектр: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено: 745,4, найдено: 745,4; $(\text{M}+\text{Na})^+$ вычислено: 767,4, найдено: 767,4; $(\text{M}+\text{K})^+$ вычислено: 783,5, найдено: 783,3.

Пример 60. Связанная со смолой 2-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилмасляная кислота (60)



К смоле Argonaut PS-TFP (1,38 ммоль/г, 10 г) и 2-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилмасляной кислоте (4,5 г, 20,7 ммоль) добавляют дихлорметан (40 мл) и ДМФ (10 мл). К этой смеси добавляют ДМАП (1 г, 8,28 ммоль) и затем DIC (9,5 мл, 60,7 ммоль). Через 3 ч перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют и промывают последовательно ДМФ, ТГФ, ДХМ, ТГФ, ДХМ и простым эфиром, затем сушат в вакууме.

Пример 61. трет-Бутиловый эфир [1-(2-гидроксииндан-1-илкарбамоил)-2,2-диметилпропил]-карбаминовой кислоты (61)



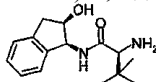
К части соединения 60 (200 мг) в ДХМ добавляют амининданол (0,14 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч. Жидкость фильтруют и смолу промывают 2× ДХМ. Объединенные жидкие фазы объединяют и концентрируют досуха с получением указанного в заголовке соединения (20,5 мг, 0,055 ммоль). Чистота >95% по ВЭЖХ.

$M+H^+$ 363,15;

^{13}C -ЯМР (100 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si): δ_C 27,0, 28,5, 34,2, 39, 8, 50,8, 57,9, 68,2, 73,7, 124,8, 125,6, 127,4, 128,5, 140,4, 171,6;

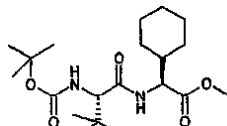
1H -ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si): δ_H 1,07 (9H, с, CCH_3), 1,44 (9H, с, $OCCH_3$), 2,93 (1H, дд, $J_{gem}=16,4$ Гц, $J_{3,2}=2,3$ Гц, CH_2), 3,15 (1H, дд, $J_{gem}=16,4$ Гц, $J_{3,2}=5,2$ Гц, CH_2).

Пример 62. 2-Амино-N-(2-гидроксииндан-1-ил)-3,3-диметилбутирамид (62)



Соединение 61 выдерживают в ДХМ-TFA 2:1 (2 мл) в течение 60 мин при комнатной температуре. Раствор выпаривают совместно с толуолом досуха.

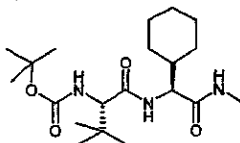
Пример 63. Метилловый эфир (2-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилбутирамино)циклогексилуксусной кислоты (63)



К раствору 2-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилмасляной кислоты (500 мг, 2,16 ммоль), метилового эфира аминциклогексилуксусной кислоты (444 мг, 2,59 ммоль) и НАТУ (2 г, 5,40 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют диизопропилэтиламин (1,88 мл, 10,8 ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и разбавляют дихлорметаном (40 мл). Раствор промывают водным $NaHCO_3$ (насыщ.) и водой (2×), сушат и концентрируют. Продукт имеет чистоту >95%.

$M+H^+$ 385,4.

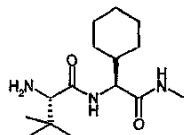
Пример 64. трет-Бутиловый эфир {1-[(циклогексилметилкарбамоилметил)карбамоил]-2,2-диметилпропил}карбаминовой кислоты (64)



К соединению 63 в EtOH-ТГФ 1:2 добавляют большой избыток метиламина (30% в воде) и выстаивают при комнатной температуре в течение 2 недель. Раствор концентрируют досуха и остаток обрабатывают на короткой колонке с силикагелем, элюируя 2% MeOH в дихлорметане, с получением чистого (>95%) продукта.

$M+H^+$ 384,5.

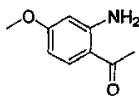
Пример 65. 2-Амино-N-(циклогексилметилкарбамоилметил)-3,3-диметилбутирамид (65)



Соединение 64 выстаивают в дихлорметане-трифторуксусной кислоте 2:1 в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрируют досуха. Остаток сушат в вакууме в течение 16 ч. С18 ВЭЖХ с обращенной фазой показала чистоту >95%.

$M+H^+$ 283,1.

Пример 66. 1-(2-Амино-4-метоксифенил)этанон (66)



м-Анизидин (10,0 г, 82 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (50 мл) и раствор охлаждают до температуры $-50^\circ C$. Медленно добавляют BCl_3 (1 М в CH_2Cl_2 , 82 мл, 82 ммоль) в течение 20 мин, после чего смесь перемешивают при температуре $-50^\circ C$ в течение 30 мин с последующим добавлением $AcCl$ (6,0 мл, 84 ммоль) и $AlCl_3$ (11 г, 82 ммоль). Смесь перемешивают при температуре $-50^\circ C$ в течение 1 ч, затем нагревают до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор нагревают до температуры $40^\circ C$ в течение 4 ч, после чего смесь выливают в лед. Водную смесь подщелачивают добавлением 10% $NaOH$ (мас./об.) и экстрагируют $EtOAc$ (4×200 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают с получением черного твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией на колонке (простой эфир/ CH_2Cl_2 20:80). Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из простого эфира/гексана с получением соединения 93 в виде блестящих рыжевато-коричневых хлопьев (5,6 г, 42%).

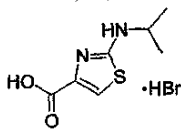
Пример 67. N-(трет-Бутил)-N'-изопропилтиомочевина (67).

К раствору трет-бутилизоцианата (5,0 мл, 39 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляют изопропиламин (4,0 мл, 47 ммоль) и диизопропилэтиламин (DIEA) (6,8 мл, 39 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют $EtOAc$, промывают 10% лимонной кислотой (2 \times), насыщенным $NaHCO_3$ (2 \times), H_2O (2 \times) и насыщенным раствором соли (1 \times). Органический слой сушат ($MgSO_4$) и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 52%) в виде белого твердого вещества, которое применяют без дальнейшей очистки.

Пример 68. N-Изопропилтиомочевина (68).

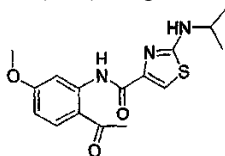
Соединение 67 (3,3 г, 20 ммоль) растворяют в конц. HCl (45 мл) и раствор кипятят с обратным холодильником в течение 40 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем охлаждают на ледяной бане и подщелачивают до pH 9,5 добавлением твердого и насыщенного $NaHCO_3$, после чего продукт экстрагируют $EtOAc$ (3 \times). Объединенные органические фазы промывают H_2O (2 \times) и насыщенным раствором соли (1 \times), сушат ($MgSO_4$) и выпаривают с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,1 г, 90%), которое применяют без дальнейшей очистки.

Пример 69. Гидробромид 2-(изопропиламино)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (69)



Суспензию соединения 68 (2,1 г, 18 ммоль) и 3-бромпирииноградной кислоты (3,0 г, 18 ммоль) в диоксане (180 мл) нагревают до температуры $80^\circ C$. При достижении температуры $80^\circ C$ смесь становится прозрачной, и вскоре после этого продукт начинает оседать в виде белого твердого вещества. Через 2 ч нагревания реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и осадок отфильтровывают и собирают. Это дает чистое указанное в заголовке соединение (4,4 г, 94%).

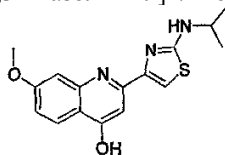
Пример 70. N-(2-Ацетил-5-метоксифенил)-2-(изопропиламино)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (70)



Смесь соединения 69 (4,4 г, 16,5 ммоль) и производного анилина 66 (2,75 г, 16,5 ммоль) в пиридине (140 мл) охлаждают до температуры $-30^\circ C$ (при охлаждении прозрачный раствор становится частично суспензией). Медленно добавляют $POCl_3$ (3,3 мл, 35 ммоль) в течение 5 мин. Смесь перемешивают при температуре $-30^\circ C$ в течение 1 ч, затем нагревают до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч реакционную смесь выливают в лед и pH доводят до около 9-10 добавлением твердого и насыщенного $NaHCO_3$. Неочищенный продукт экстрагируют в CH_2Cl_2 (3 \times) и

объединенные органические фазы сушат (MgSO_4) и выпаривают. Неочищенное темно-бежевое твердое вещество очищают флэш-хроматографией на колонке (гексан/ EtOAc 55:45) с получением соединения 70 (5,6 г, 76%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

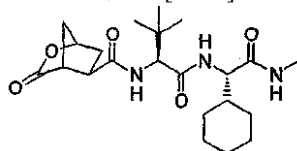
Пример 71. 2-[2-(Изопропиламино)-1,3-тиазол-4-ил]-7-метоксихинолин-4-ол (71)



Раствор tBuOK (2,42 г, 21 ммоль) в безводном tBuOH (40 мл) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником. Порциями добавляют соединение 70 (1,8 г, 5.4 ммоль) в течение 5 мин и полученный темно-красный раствор перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение еще 20 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют HCl (4 М в диоксане, 8,0 мл, 32 ммоль), после чего реакционную смесь концентрируют в вакууме. Для того чтобы убедиться в удалении всего HCl и диоксана, неочищенный продукт повторно растворяют в CH_2Cl_2 , дважды и тщательно выпаривают с получением соли HCl соединения 71 с незначительными примесями (1,62 г) в виде коричневого твердого вещества. Продукт растворяют в CH_2Cl_2 и промывают насыщенным NaHCO_3 , после чего водную фазу несколько раз экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушат (MgSO_4) и выпаривают с получением соединения 71 (1,38 г, 81%) в виде светло-коричневого твердого вещества (>95% чистый согласно ВЭЖХ).

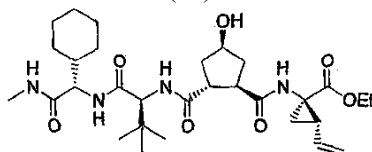
^1H -ЯМР (MeOH-d_4 , 400 МГц): δ 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 3,93 (с, 3H), 3,95-4,07 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,99 (дд, $J=2,4$, 9,2 Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 8,10 (д, $J=9,2$ Гц, 1H).

Пример 72. (1R,4R,5R)-N-[(1S)-1-[[[(1S)-1-Циклогексил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]амино]-карбонил]-2,2-диметилпропил]-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксамид (72)



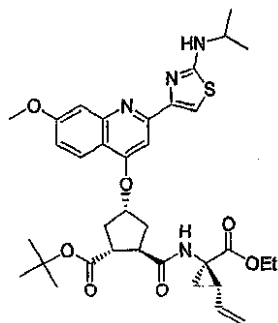
К раствору соединения 32 (53 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (9 мл) добавляют соединение 65 (80 мг, 0,28 ммоль) и DIEA (290 мкл, 1,66 ммоль). Этот раствор охлаждают до температуры 0°C и добавляют HATU (127 мг, 0,33 ммоль). После перемешивания при температуре 0°C в течение 1 ч и комнатной температуре в течение 1 ч растворитель выпаривают и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке (EtOAc /толуол 2:1) с получением соединения 72 (110 мг, 92%) в виде белого твердого вещества.

Пример 73. Этиловый эфир (1R)-1-[[[(1R,2R,4R)-2-[[[(1S)-1-[[[(1S)-1-циклогексил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]амино]карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]карбонил]-4-гидроксициклопентил]карбонил]-амино]-2-этилциклопропанкарбоновой кислоты (73)



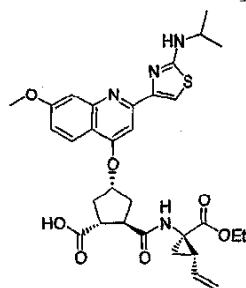
Соединение 72 (60 мг, 0,14 ммоль) растворяют в диоксане (3,5 мл) и H_2O (2,5 мл) и раствор охлаждают до температуры 0°C . По каплям добавляют LiOH (1 М, 280 мкл, 0,28 ммоль) в течение 5 мин, после чего реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 40 мин. pH доводят до 7 добавлением 1 М HCl и растворители выпаривают. Остаток суспендируют в ДМФ (5 мл) и добавляют этиловый эфир 1-амино-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (32 мг, 0,17 ммоль) и DIEA (146 мкл, 0,84 ммоль). После охлаждения до температуры 0°C добавляют HATU (64 мг, 0,17 ммоль) и смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 1 ч и комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривают и продукт очищают флэш-хроматографией на колонке (EtOAc/MeOH 9:1) с получением соединения 73 (67 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

Пример 74. трет-Бутил (1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(этоксикарбонил)-2-винилциклопропил]амино]карбонил]-4-[[2-[2-(изопропиламино)-1,3-тиазол-4-ил]-7-метоксихинолин-4-ил]окси]циклопентанкарбоксилат (74)



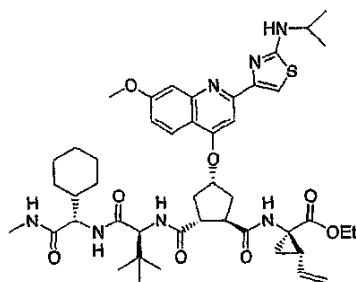
Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 76, метод А, но применяя соединение 34 вместо соединения 73. (Примечание: применяют 4 экв. Ph_3P и DIAD. Элюент хроматографии: толуол/ EtOAc 1:1).

Пример 75. (1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(Этоксикарбонил)-2-винилциклопропил]амино]карбонил]-4-[[2-[2-(изопропиламино)-1,3-тиазол-4-ил]-7-метоксихинолин-4-ил]окси]циклопентанкарбоновая кислота (75)



К раствору соединения 74 (20 мг, 30 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют TFA (2 мл) и Et_3SiH (10 мкл, 63 мкмоль). Через 2 ч летучие вещества выпаривают, и продукт применяют без дальнейшей очистки. Соединение 75: 18 мг, количественный выход, в виде белого твердого вещества.

Пример 76. Этиловый эфир (1R)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[[[(1S)-1-[[[(1S)-1-циклогексил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]амино]карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]карбонил]-4-[[7-метокси-2-[2-[(1-метилэтил)-амино]-4-тиазолил]-4-хинолинил]окси]циклопентил]карбонил]амино]-2-этилциклопропанкарбоновой кислоты (77)



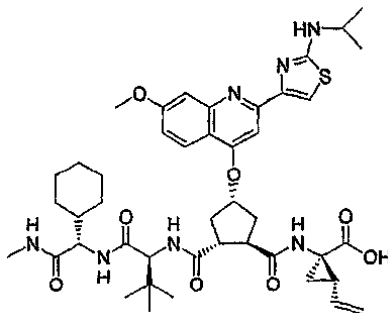
Метод А.

К раствору соединения 73 (59 мг, 0,10 ммоль) в сухом ТГФ 94 мл) добавляют хинолин 71 (49 мг, 0,16 ммоль) и Ph_3P (65 мг, 0,25 ммоль). После охлаждения до температуры 0°C по каплям добавляют DIAD (50 мкл, 0,25 ммоль) в течение 5 мин. Раствор перемешивают при температуре 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают флэш-хроматографией на колонке (CHCl_3 , 2 М NH_3 в MeOH 95:5) с получением соединения 76 (9 мг, 10%) в виде белого твердого вещества.

Метод В.

Соединение 75 сочетают с соединением 65 по методике, описанной в примере 72, что дает указанное в заголовке соединение (82%).

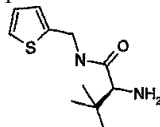
Пример 77. (1R)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[[[(1S)-1-[[[(1S)-1-Циклогексил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-амино]карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]карбонил]-4-[[7-метокси-2-[2-[(1-метилэтил)амино]-4-тиазолил]-4-хинолинил]окси]циклопентил]карбонил]амино]-2-этилциклопропанкарбоновая кислота (77)



Соединение 76 (8 мг, 9 мкмоль) растворяют в смеси MeOH (150 мкл) и ТГФ (100 мкл). Добавляют раствор LiOH (1 мг, 42 мкмоль) в H₂O и смесь перемешивают при температуре 50°C в течение ночи. Раствор нейтрализуют HOAc и выпаривают. Остаток суспендируют в CH₂Cl₂ и промывают H₂O. Органическую фазу выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

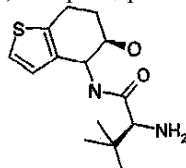
¹H-ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц) (смесь ротамеров): δ 0,60-1,33 (м, 21 H), 1,35-1,73 (м, 12H), 1,90-2,42 (м, 2H), 2,51-2,75 (м, 6H), 3,20-3,38 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,95-4,28 (м, 1H), 4,91-5,02 (м, 1H), 5,12-5,23 (м, 1H), 5,64-5,83 (м, 1H), 7,01-7,11 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 1H), 7,42-7,57 (м, 1H), 7,85-8,08 (м, 1H).

Пример 78. 2-Амино-3,3-диметил-N-тиофен-2-илметилбутирамид (78)



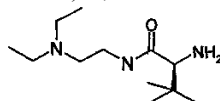
Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 61, но с применением тиофен-2-метиламина вместо амидоинданола, с последующим удалением Вос-группы, как описано в примере 62.

Пример 79. 2-Амино-N-(6-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-5-ил)-3,3-диметилбутирамид (79)



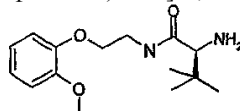
Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 61, но с применением 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-5-ола вместо амидоинданола, с последующим удалением Вос-группы, как описано в примере 62.

Пример 80. 2-Амино-N-(2-диэтиламиноэтил)-3,3-диметилбутирамид (80)



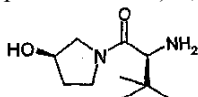
Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 61, но с применением N,N-диэтилэтилендиамина вместо амидоинданола, с последующим удалением Вос-группы, как описано в примере 62.

Пример 81. 2-Амино-N-[2-(2-метоксифенокси)этил]-3,3-диметилбутирамид (81)



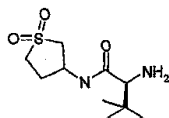
Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 61, но с применением 2-метоксифеноксиэтиламина вместо амидоинданола, с последующим удалением Вос-группы, как описано в примере 62.

Пример 82. 2-Амино-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-3,3-диметилбутан-1-ол (82)



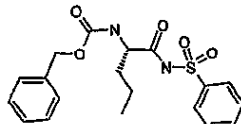
Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 61, но с применением (R)-3-пирролидинона вместо амидоинданола, с последующим удалением Вос-группы, как описано в примере 62.

Пример 83. 2-Амино-N-(1,1-диоксотетрагидро-1-тиофен-3-ил)-3,3-диметилбутирамид (83)



Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 61, но с применением 2-метоксифеноксиэтиламина вместо амидоинданола, с последующим удалением Вос-группы, как описано в примере 62.

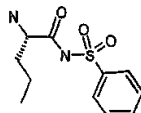
Пример 84. Карбаминовая кислота, [(1S)-1-[[фенилсульфонил)амино]карбонил]бутил]фенил-метилловый эфир (84)



К перемешиваемому раствору Z-Nva-OH (150 мг, 0,59 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляют CDI (400 мг, 2,4 ммоль). Суспензию перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре с последующим добавлением DBU (200 мкл, 1,3 ммоль) и раствора бензолсульфонамида (250 мг, 1,59 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивают при температуре 60°C в течение 48 ч, затем концентрируют досуха. Остаток растворяют в MeOH и очищают ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (118,5 мг, 0,304 ммоль). Чистота >95% по ВЭЖХ.

$M+H^+$ 389,0, $+Na$ 412,96.

Пример 85. (2S)-2-Амино-N-(фенилсульфонил)пентанамид (85)

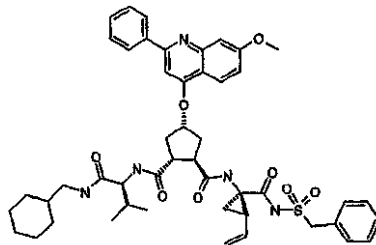


Соединение 84 растворяют в MeOH (5 мл) с последующим добавлением Pd/C и гидрируют в течение 2 ч. Суспензию фильтруют через целит, промывают MeOH и концентрируют досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Выход 100%.

$M+H^+$ 257,3.

Пример 86. 1-{[1-(Циклогексилметилкарбамоил)-2-метилпропил]амид}-2-[(1-фенилметансульфониламинокарбонил-2-винилциклопропил)амид]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентан-1,2-дикарбоновой кислоты (86)



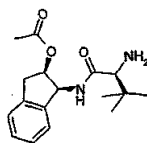
N-(трет-Бутоксикарбонил)-L-валин присоединяют к смоле Argonaut PS-FTP, как описано в примере 60, с последующим взаимодействием с циклогексанметиламином как описано в примере 61 и удалением Вос-группы, как описано в примере 62. Полученный амин применяют в реакции сочетания с соединением 35, как описано в примере 39, с последующим гидролизом этилового эфира, как описано в примере 40, что дает 1-{[2-[1-(циклогексилметилкарбамоил)-2-метилпропилкарбамоил]-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино}-2-винилциклопропанкарбоновую кислоту. Полученную кислоту затем обрабатывают, как описано в примере 94, но с применением толуолсульфонамида вместо циклопропилсульфонамида, что дает указанное в заголовке соединение.

Выход 6%.

Чистота >95% по ВЭЖХ.

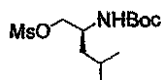
$M+H^+$ 864,32.

Пример 87. (1S,2R)-1-((2S)-2-Амино-3,3-диметилбутириламино)индан-2-иловый эфир уксусной кислоты (87)



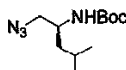
Раствор соединения 61 (4 г) выстаивают в пиридинуксусном ангидриде 2:1 в течение 30 мин. Добавляют ДХМ и раствор промывают лимонной кислотой (водн.) и NaHCO_3 (водн.). Органический слой концентрируют досуха, что дает ацетилированный продукт >90% чистоты по ВЭЖХ. Полученное соединение затем выстаивают в растворе 30% TFA в ДХМ в течение 1,5 ч, затем концентрируют досуха. Двукратное выпаривание совместно из толуола дает указанное в заголовке соединение > 90% чистоты по ВЭЖХ.

Пример 88. 2-трет-Бутоксикарбониламино-4-метилпентиловый эфир (2S)-метансульфоновой кислоты (88)



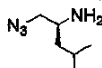
К раствору трет-бутилового эфира ((1S)-1-гидроксиметил-3-метилбутил)карбаминовой кислоты (25 г, 115 ммоль) в дихлорметане (500 мл), охлажденному на бане лед-вода, последовательно добавляют диизопропилэтиламин (35,7 г, 276 ммоль) и метансульфонилхлорид (15,81 г, 138 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение ночи, одновременно постепенно нагревая смесь до температуры окружающей среды. Смесь последовательно промывают водой, 10% лимонной кислотой (водн.), водой и насыщенным NaHCO_3 (водн.), затем сушат с Na_2SO_4 и концентрируют до коричневого твердого вещества (32,6 г, 96%), которое применяют в следующей реакции без дальнейшей очистки.

Пример 89. ii) трет-Бутиловый эфир ((1S)-1-азидометил-3-метилбутил)карбаминовой кислоты (89)



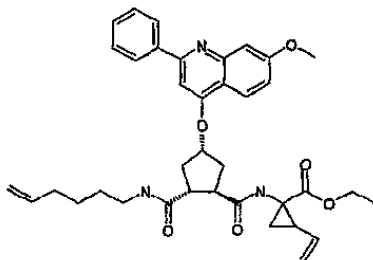
Мезилат из примера 88 (32,6 г, 110 ммоль) обрабатывают азидом натрия (21,45 г, 330 ммоль) в ДМФ при температуре 80°C в течение 24 ч. Растворитель выпаривают, остаток помещают в ДХМ, фильтруют и промывают насыщенным NaHCO_3 (водн.). Раствор сушат с Na_2SO_4 и концентрируют до коричневого масла, которое очищают флэш-хроматографией с применением градиента этилацетата и гексана с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,55 г, 73%).

Пример 90. (1S)-1-Азидометил-3-метилбутиламин (90)



трет-Бутиловый эфир ((1S)-1-азидометил-3-метилбутил)карбаминовой кислоты (9,64 г, 39,78 ммоль) обрабатывают TFA (30 мл) в ДХМ (150 мл) в течение 3 ч, смесь выпаривают при пониженном давлении и остаток растворяют в этилацетате и промывают водным 1 М K_2CO_3 , сушат с Na_2SO_4 и концентрируют с получением желтой жидкости (4,55 г, 80%).

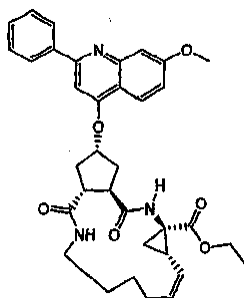
Пример 91. Этиловый эфир 1-{[2-гекс-5-енилкарбамоил-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил]амино}-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (91)



трет-Бутиловый эфир соединения 35 превращают обработкой триэтилсиланом, как описано в примере 39. Полученную кислоту (724 мг, 1,33 ммоль), гидрохлорид гекс-5-ениламина (271 мг, 2 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,85 мл, 10,65 ммоль) растворяют в ДМФ (20 мл) и охлаждают до температуры 0°C. Через 30 мин добавляют HATU (608 мг, 1,6 ммоль) и колбу удаляют из ледяной бани. Реакцию отслеживают ЖХ-МС. Через 3 ч реакцию смесь экстрагируют EtOAc (100 мл) и водным гидрокарбонатом натрия (15 мл). Фазу EtOAc сушат над сульфатом магния, выпаривают и очищают хроматографией на колонке с силикагелем (25% EtOAc в гексане → 50% EtOAc в гексане) с получением чистого указанного в заголовке соединения (726 мг, 87%).

МС (M+H)⁺: 525,8.

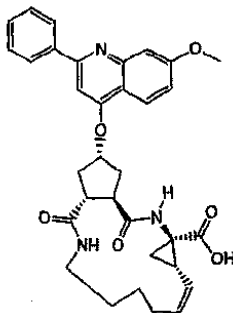
Пример 92. Этиловый эфир 17-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбоновой кислоты (92)



Соединение 91 (363 мг, 0,58 ммоль) растворяют в дегазированном дихлорметане (100 мл). Добавляют катализатор Говейда-Граббса 2 поколения (26 мг, 0,041 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают на двуокиси кремния и очищают хроматографией на колонке с силикагелем (50% EtOAc в гексане → 70% EtOAc в гексане) с получением чистого указанного в заголовке соединения (111 мг, 32%).

МС (M+H)⁺: 597,7.

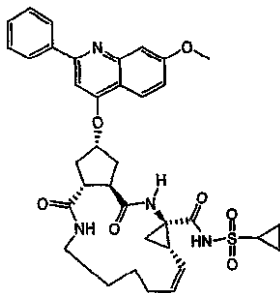
Пример 93. 17-(7-Метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбоновая кислота (93)



Соединение 92 (95 мг, 0,159 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл), метаноле (5 мл) и воде (4 мл). Гидроксид лития (40 мг, 1,67 ммоль) растворяют в воде (1 мл) и добавляют. Реакционную смесь нагревают до температуры 65°C. Через 3 ч реакцию смесь охлаждают, подкисляют водной HCl (pH 5), выпаривают на двуокиси кремния и очищают хроматографией на колонке с силикагелем (10% MeOH в дихлорметане → 15% MeOH в дихлорметане) с получением чистого указанного в заголовке соединения (65 мг, 72%).

МС (M+H)⁺: 569,8.

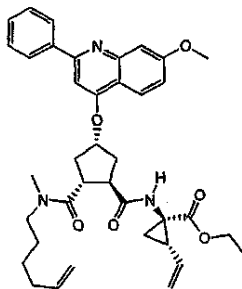
Пример 94. [17-(7-Метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбонил]амид циклопропансульфоновой кислоты (94)



Соединение 93 (65 мг, 0,12 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,17 ммоль) и EDAC (44 мг, 0,23 ммоль) растворяют в ДМФ (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре, затем добавляют циклопропилсульфонамид (69 мг, 0,57 ммоль) и DBU (80 мкл, 0,57 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакцию смесь экстрагируют между EtOAc (80 мл) и водной лимонной кислотой (10%, 2×15 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄, выпаривают на двуокиси кремния и дважды очищают хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH в дихлорметане → 15% MeOH в дихлорметане), что дает сироп. Этот сироп растворяют в небольшом объеме ацетонитрила и осаждают этиловым эфиром с получением чистого указанного в заголовке соединения (19 мг, 23%).

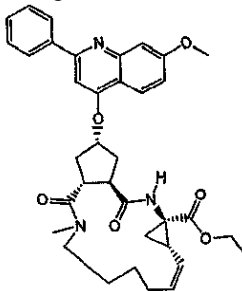
МС (M+H)⁺: 673,2.

Пример 95. Этиловый эфир 1-{{2-гекс-5-енилметилкарбамоил}-4-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)циклопентанкарбонил}амино-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (95)



трет-Бутиловый эфир соединения 35 превращают по методике, описанной в примере 39. Полученную кислоту (850 мг, 1,56 ммоль), гидрохлорид N-метилгекс-5-ениламина (380 мг, 2,5 ммоль) и диизо-пропилэтиламин (2,3 мл, 13,4 ммоль) растворяют в ДМФ (60 мл) и охлаждают до температуры 0°C. Через 30 мин добавляют НАТУ (0,76 мг, 2,0 ммоль) и колбу удаляют из ледяной бани. Реакцию отслеживают ТСХ. Через 2 ч реакционную смесь добавляют к 5% лимонной кислоте и трижды экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем, что дает указанное в заголовке соединение (820 мг, 82%).

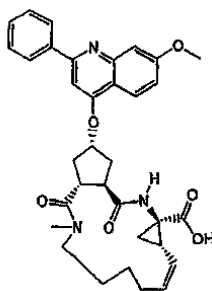
Пример 96. Этиловый эфир 17-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбоновой кислоты (96)



Соединение 95 (648 мг, 1,01 ммоль) растворяют в дегазированном дихлорметане (500 мл). Добавляют катализатор Говейда-Граббса 2 поколения (35 мг, 0,055 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают на двуокиси кремния и очищают хроматографией на колонке с силикагелем (30% EtOAc в толуоле → 50% EtOAc в толуоле) с получением чистого указанного в заголовке соединения (230 мг, 37%).

МС (М+Н)⁺: 612,8.

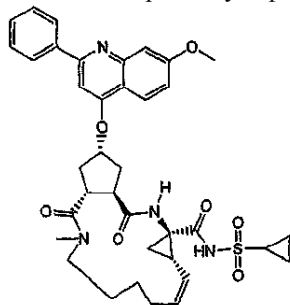
Пример 97. Этиловый эфир 17-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбоновой кислоты (97)



Соединение 96 (260 мг, 0,42 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (20 мл), добавляют 1,0 М гидроксид лития (6,0 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем в течение 6 ч при температуре 60°C. Смесь добавляют к 5% лимонной кислоте и 3 раза экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с ДХМ и 5% MeOH, что дает указанное в заголовке соединение (130 мг, 53%).

МС (М+Н): 584,7.

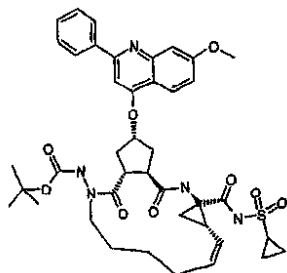
Пример 98. [17-(7-Метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло-[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбонил]амид циклопропансульфоновой кислоты (98)



Соединение 97 (58,3 мг, 0,1 ммоль), ДМАП (18,3 мг, 0,15 ммоль) и EDAC (38,7 мг, 0,2 ммоль) растворяют в ДМФ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляют циклопропилсульфонамид (60,5 мг, 0,5 ммоль) и DBU (76 мкг, 0,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь добавляют к 5% лимонной кислоте и трижды экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Полученный остаток дважды очищают хроматографией на колонке с силикагелем, что дает указанное в заголовке соединение (20 мг).

МС (M+H): 687,8.

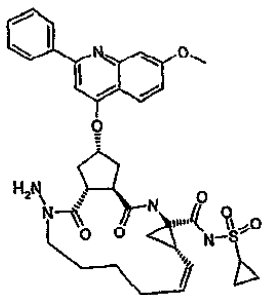
Пример 99. трет-Бутиловый эфир [4-циклопропансульфониламинокарбонил-17-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло-[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-13-ил]карбаминной кислоты (99)



трет-Бутиловый эфир N'-гекс-5-ен-(E)-илиденгидразинкарбоновой кислоты получают по методике примеров 46 и 47, но начиная с гекс-5-енола вместо гепт-6-енола. Соединение 35 обрабатывают, как описано в примере 48, но с применением указанного выше трет-бутилового эфира N'-гекс-5-ен-(E)-илиденгидразинкарбоновой кислоты вместо соответствующего производного гепт-6-ена, с последующей макроциклизацией, как описано в примере 49, и гидролизом этилового эфира как описано в примере 50, с получением кислоты. Полученную кислоту (58 мг, 0,0846 ммоль) растворяют в ДМФ (7 мл) и по каплям добавляют DIEA в течение 1 мин. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляют раствор, содержащий циклопропилсульфонамид (41 мг, 0,338 ммоль), ДМАП (41,3 мг, 0,338 ммоль) и DBU (50 мкл, 0,338 ммоль) в сухом ДМФ (1,5 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 дней. Раствор разбавляют EtOAc (50 мл) и промывают насыщ. NaHCO₃. Водную фазу экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат, концентрируют и очищают ВЭЖХ, что дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (14,3 мг, 0,018 ммоль). Чистота по ВЭЖХ >95%.

M+H⁺ 788,3.

Пример 100. Соль трифторуксусной кислоты [13-амино-17-(7-метокси-2-фенилхинолин-4-илокси)-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло-[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбонил]амида циклопропансульфоновой кислоты (100)

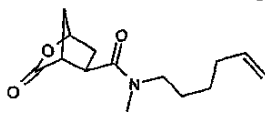


Соединение 99 (2,4 мг, 0,00304 ммоль) выстаивают в TFA-ДХМ 1:2 (3 мл) при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляют толуол (3 мл). Образец выпаривают совместно досуха с получением

указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 0,0026 ммоль). Чистота по ВЭЖХ >95%.

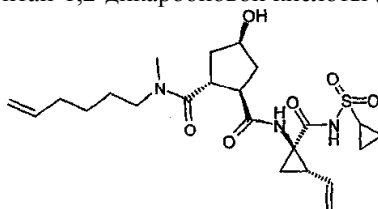
$M+H^+$ 688,3.

Пример 101. Гекс-5-енилметиламид 3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты (101)



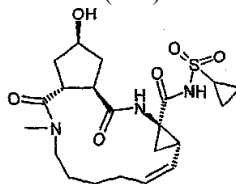
К НАТУ (2,17 г, 5,7 ммоль) и гидрохлориду N-метилгекс-5-ениламина (6,47 ммоль) в 5 мл ДМФ, в атмосфере аргона, на ледяной бане добавляют 1R,4R,5R-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновую кислоту (835,6 мг, 5,35 ммоль) в 11 мл ДМФ с последующим добавлением DIEA (2,80 мл, 16 ммоль). После перемешивания в течение 40 мин смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель выпаривают, остаток растворяют в EtOAc (70 мл) и промывают насыщенным NaHCO_3 (10 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (2×25 мл). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным NaCl (20 мл), сушат над Na_2SO_4 и выпаривают. Флэш-хроматографией на колонке (150 г силикагеля, 2/1 EtOAc - петролейный эфир (ПЭ)), ТСХ определение с применением водного KMnO_4 , Rf 0,55 в 4/1 EtOAc - ПЭ) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (1,01 г, 75%).

Пример 102. 1-[(1-Циклопропансульфониламинокарбонил-2-винилциклопропил)амид]-2-(гекс-5-енилметиламид) 4-гидроксициклопентан-1,2-дикарбоновой кислоты (102)



Раствор LiOH (0,15 M, 53 мл, 8 ммоль) добавляют к амиду лактона 101 (996 мг, 3,96 ммоль) на ледяной бане и перемешивают в течение 1 ч. Смесь подкисляют до pH 2-3 добавлением 1н. HCl и выпаривают, выпаривают совместно с толуолом несколько раз и сушат в вакууме в течение ночи. Добавляют гидрохлорид (1-амино-2-винилциклопропанкарбонил)амида (1R,2S)-циклопропансульфоновой кислоты (4,21 ммоль) и НАТУ (1,78 г, 4,68 ммоль). Смесь охлаждают на ледяной бане в атмосфере аргона, добавляют ДМФ (25 мл), затем DIEA (2,0 мл, 11,5 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. После выпаривания растворителя остаток растворяют в EtOAc (120 мл), последовательно промывают 0,5н. HCl (20 мл) и насыщенным NaCl (2×20 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Флэш-хроматография на колонке (200 г YMC силикагель, 2-4% MeOH в CH_2Cl_2) дает белое твердое вещество (1,25 г, 66%).

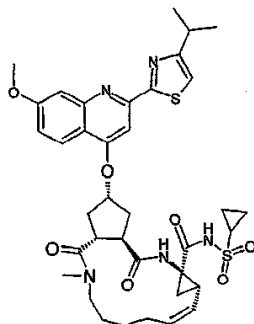
Пример 103. (17-Гидрокси-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбонил)амид циклопропансульфоновой кислоты (103)



Циклопентанол 102 (52,0 мг, 0,108 ммоль) растворяют в 19 мл 1,2-дихлорэтана (барботированного аргоном перед применением). Катализатор Говейда-Граббса 2 поколения (6,62 мг, 10% моль.) растворяют в DCE (2×0,5 мл) и добавляют. Зеленый раствор барботируют Ag в течение 1 мин. Аликвоты (4 мл каждая) переносят в пять 2-5-мл пробирок для микроволновой печи. В последнюю пробирку добавляют 0,8 мл промывки с растворителем.

Каждую пробирку нагревают в микроволновой печи (от комнатной температуры до 160°C за 5 мин). Все аликвоты объединяют и растворитель выпаривают. Флэш-хроматография на колонке (силикагель, 3-7: MeOH в CH_2Cl_2) дает 24,39 мг твердого вещества (Rf 0,28 в 10% MeOH- CH_2Cl_2 с двумя пробами). Твердое вещество объединяют с 9,66-мг образцом и подвергают второй хроматографии (2-8% MeOH в EtOAc) с получением кремового твердого вещества (23 мг) с 80% желаемого соединения (выход 26%).

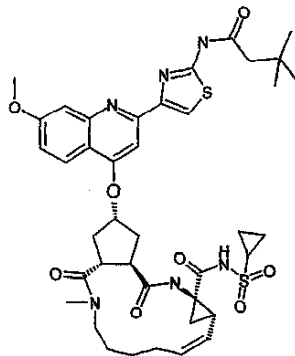
Пример 104. {17-[2-(4-Изопропилтиазол-2-ил)-7-метоксихинолин-4-илокси]-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбонил)амид циклопропансульфоновой кислоты (104)



DIAD (22 мкл, 0,11 ммоль) добавляют к смеси продукта реакции обмена 103 (23 мг), 2-(4-изопропил-1,3-тиазол-2-ил)-7-метоксихинолин-4-ола (24 мг, 0,08 ммоль) и PPh_3 (30 мг, 0,11 ммоль) в 1 мл сухого ТГФ на ледяной бане. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем выпаривают. Остаток (1,2 мл 1,5-мл раствора MeCN) очищают преп-ВЭЖХ (Nupercarb 7 мкл 100×21,2 мм, от 40% до 99% водный MeCN за 10 мин) с получением 3,18 мг MV062308 в виде кремового твердого вещества (выход 13%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ м.д.: основной ротамер 0,99 (м, 2H), 1,11 (м, 2H), 1,20-1,30 (м, 2H), 1,37 и 1,38 (д, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,46-1,58 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,90 (дд, $J=8,5, 6,0$ Гц, 1H), 2,06 (шир., 1H), 2,26 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,52-2,62 (м, 3H), 2,90-2,97 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,21 (м, 1H), 3,40-3,56 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 4,60 (м, 1H), 5,04 (м, 1H), 5,41 (шир., 1H), 5,66 (м, 1H), 7,16 (м), 7,58 (шир.), 8,02 (м), 10, 92 (с, 1H).

Пример 105. N-{4-[4-(4-Циклопропансульфониламинокарбонил-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-17-илокси)-7-метоксихинолин-2-ил]тиазол-2-ил}-3,3-диметилбутирамид (105)

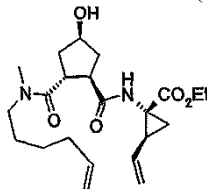


Обработка соединения 103 4-гидрокси-7-метокси-2-[2-(2,2-диметилбутаноил)аминотиазол-4-ил]хинолином, как описано в примере 104, дает указанное в заголовке соединение.

ЖХМС: время удержания 2,30 мин, градиент 30-80% В за 3 мин (поток: 0,8 мг/мин, УФ 220 нм, ACE C8 3×50 мм; подвижная фаза А 10 mM NH_4Ac в 90% H_2O , В 10 mM NH_4Ac в 90% ACN).

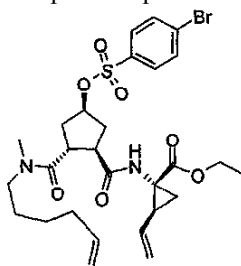
$(\text{M}+1)^+=807$.

Пример 106. Этиловый эфир 1-{[2-гекс-5-енилметилкарбамоил)-4-гидроксициклопентанкарбонил]амино}-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (106)



Взаимодействие соединения 101 по методике примера 102, но с применением этилового эфира 1-амино-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты вместо (1-амино-2-винилциклопропанкарбонил)амида (1R,2S)-циклопропансульфоновой кислоты дает указанное в заголовке соединение.

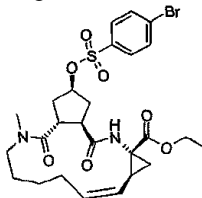
Пример 107. Этиловый эфир 1-{{4-(4-бромбензолсульфонилокси-2-(гекс-5-енилметилкарбамоил)-циклопентанкарбонил)амино}-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты (107)



Соединение 106 (115 мг, 0,286 ммоль) растворяют в 5 мл толуола и 1 мл дихлорметана. К раствору добавляют DABCO (2,2,2-диазобисциклооктан) (96 мг, 0,857 ммоль, 3 экв.), затем добавляют BsCl (109 мг, 0,428 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, разбавляют толуолом (+10% этилацетат), промывают насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Желаемый продукт получают хроматографией на колонке (элюент EtOAc) R_f 0,25. Превращение 80%.

Выход 106 мг.

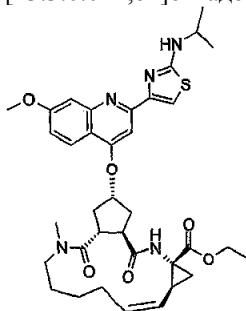
Пример 108. Этиловый эфир 17-(4-бромбензолсульфонилокси)-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбоновой кислоты (108)



Соединение 107 (106 мг, 0,169 ммоль) растворяют в дихлорметане (40 мл) и дегазируют барботированием азота через раствор в течение 20 мин. Затем добавляют катализатор Говейда-Граббса 1 поколения (10 мг, 0,017 ммоль, 10 мол.%) и смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют МР-ТМТ палладиевый поглотитель (около 100 мг) и перемешивают в течение 2,5 ч. Поглотитель удаляют фильтрацией и промывают 50 мл дихлорметана. Полученный раствор концентрируют выпариванием на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (EtOAc) с получением 61 мг продукта.

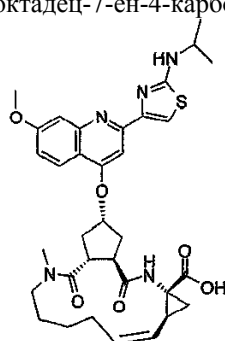
Выход 60%.

Пример 109. Этиловый эфир 17-[2-(2-изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-илокси]-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбоновой кислоты (109)



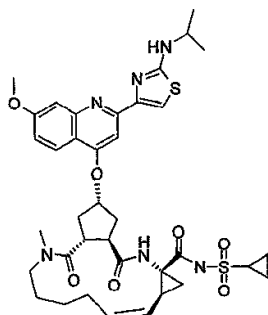
2-(Изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-он (220 мг, 0,7 ммоль) (получен, как описано в WO 00/59929) растворяют в 7 мл NMP (N-метилпирролидинон), добавляют одну ложку Cs_2CO_3 , перемешивают при температуре 60°C в течение 1,5 ч. Затем добавляют соединение 108 (150 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи. Разбавляют хлороформом и промывают бикарбонатом натрия, насыщенным раствором соли. Водные фазы обратно экстрагируют хлороформом. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (Gilson) ($\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 65%) с получением 21 мг продукта (выход 13%), а также 12 мг изомера.

Пример 110. 17-[2-(2-Изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-илокси]-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0^{4,6}]октадец-7-ен-4-карбоновая кислота (110)



К раствору сложного эфира 109 (21 мг, 0,031 ммоль) в смеси ТГФ (0,2 мл) и метанола (0,3 мл) добавляют раствор LiOH (4 мг, 0,17 ммоль) в 0,15 мл воды. Полученную смесь перемешивают при температуре 60°C в течение 3,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляют уксусную кислоту (30 экв.). Смесь выпаривают совместно с толуолом. Остаток распределяют между хлороформом и водой, водную фазу экстрагируют хлороформом 3 раза, органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия и дважды выпаривают с получением 20 мг чистого продукта (выход 99%).

Пример 111. {17-[2-(2-Изопропиламинотиазол-4-ил)-7-метоксихинолин-4-илокси]-13-метил-2,14-диоксо-3,13-дiazатрицикло[13.3.0.0^{4,6}]октадец-7-ен-4-карбонил}амид циклопропансульфоновой кислоты (111)



Кислоту 110 (20 мг, 0,15 ммоль), ДМАП (28 мг, 0,225 ммоль) и EDAC (58 мг, 0,3 ммоль) растворяют в ДМФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляют циклопропилсульфонамид (91 мг, 1,125 ммоль) и DBU (114 мкл, 0,75 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь добавляют к 5% лимонной кислоте и трижды экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Полученный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг) (выход 24%).

Тестирование.

Соединения в соответствии с данным изобретением соответствующим образом тестируют для определения активности против NS-3 протеазы флавивируса, такого как HCV, с применением подходящих *in vitro* (ферментных) анализов или анализов клеточных культур.

Полезным анализом является анализ репликона по Bartenschlager, описанный в EP 1043399. Альтернативный анализ репликона описан в WO 03064416.

Подходящий ферментный анализ включает ингибирование полной NS-3 гепатита С так, как описано у Poliakov, 2002, Prot. Expression & Purification, 25, 363-371.

Кратко, гидролиз субстрата депептида, Ac-DED(Edans)EEAbuΨ[COO]ASK(DabcyI)-NH₂ (AnaSpec, San Jose, USA) измеряют спектрофотометрически в присутствии кофактора пептида, KKGSVVIVGRIVLSGK, как описано у Landro, 1997, Biochem. 36, 9340-9348. Фермент (1 нМ) инкубируют в буфере, таком как 50 мМ HEPES, pH 7,5, 10 мМ DTT, 40% глицерин, 0,1% н-октил-β-D-глюкозид, с 25 мкМ кофактора и ингибитора при температуре 30°C в течение 10 мин, где реакцию инициируют добавлением субстрата, обычно 0,5 мкМ субстрата. Ингибиторы обычно растворяют в ДМСО, обрабатывают ультразвуком в течение 30 с и встряхивают с перемешиванием. Растворы обычно хранят при температуре -20°C между измерениями.

Альтернативный ферментный анализ описан в WO 0399316, в нем применяется анализ FRET пептида комплекса NS-3/4A протеазы HCV. Целью данного *in vitro* анализа является измерение ингибирования комплексов NS-3 протеазы HCV, полученных из штаммов BMS, H77C или J416S, как описано ниже, соединениями в соответствии с данным изобретением. Этот анализ позволяет увидеть, насколько эффективными являются соединения в соответствии с данным изобретением при ингибировании протеолитической активности HCV.

Сыворотку берут у пациента, зараженного HCV.

Сконструированный образец полной кДНК генома HCV (штамм BMS) конструируют из фрагментов ДНК, полученных обратной транскрипцией-PCR (RT-PCR) РНК сыворотки и с применением праймеров, выбранных на основе гомологии между другими штаммами генотипа 1a. Из определения полной последовательности генома генотип 1a назначается изоляту HCV согласно классификации по Simmonds et al. (см. P. Simmonds, K.A. Rose, S. Graham, S.W. Chan, F. McOmish, B.C. Dow, E.A. Follett, P.L. Yap and H. Marsden, *J. Clin. Microbiol.*, 31(6), 1493-1503 (1993)). Аминокислотная последовательность неструктурной области, NS2-5B, как показано, на >97% идентична 1a генотипу HCV (H77C) и на 87% идентична 1b генотипу (J4L6S). Инфекционные клоны, H77C (1a генотип) и J4L6S (1b генотип) могут быть получены от R. Purcell (NIH) и последовательности опубликованы в Genbank (AAB67036, см. Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. and Bukh. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94 (16), 8738-8743 (1997); AF054247, см. Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. and Bukh, *J. Virol.* 72 (1), 161 (1998)).

Штаммы BMS, H77C и J4L6S являются обычными для получения рекомбинантных комплексов NS-3/4A протеазы. ДНК, кодирующую рекомбинантный комплекс NS-3/4A протеазы HCV (аминокислоты 1027-1711) для этих штаммов, обрабатывают, как описано у P. Gallinari et al. (см. Gallinari P., Paolini C., Brennan D., Nardi C., Steinkuhler C., De Francesco R. *Biochemistry*. 38(17):562032 (1999)). Коротко, трилизинсолубилизирующий хвост добавляют на 3'-конец 30 NS4A кодирующей области. Цистеин в положении P1 NS4A-NS4B места расщепления (аминокислота 1711) заменяют на глицин для избежания протеолитического расщепления лизинового хвоста. Далее, мутация цистеин-серин может быть введена с помощью PCR в положение аминокислоты 1454 для предотвращения аутолитического расщепления в домене геликазы NS-3. Меняющийся фрагмент ДНК может быть клонирован в pET21b бактериальный вектор экспрессии (Novagen) и комплекс NS-3/4A может быть экспрессирован в штамм *Escherichia coli* BL21 (DE3) (Invitrogen) по протоколу, описанному P. Gallinari et al. (см. Gallinari P., Brennan D., Nardi C., Brunetti M., Tomei L., Steinkuhler C., De Francesco R., *J. Virol.* 72 (8):6758-69 (1998)) с модификациями. Кратко, экспрессия NS-3/4A может быть вызвана применением 0,5 мМ изопропил-бета-D-тиогалактопиранозидом (IPTG) в течение 22 ч при температуре 20°C. Типовая ферментация (10l) дает приблизительно 80 г влажной пасты клеток. Клетки ресуспендируют в лизисном буфере (10 мл/г), состоящем из 25 мМ N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-(2-этансульфоновой кислоты) (HEPES), pH 7,5, 20% глицерина, 500 мМ хлорида натрия (NaCl), 0,5% Triton-X100, 1 мкг/мл Lysozyme, 5 мМ хлорида магния (MgCl₂), 1 мкг/мл DnaseI, 5 мМ бета-меркаптоэтанол (BME), не содержащем ингибитор протеазы-этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТК) (Roche), гомогенизируют и инкубируют в течение 20 мин при 4°C. Гомогенат обрабатывают ультразвуком и очищают ультрацентрифугированием при 235000 g в течение 1 ч при температуре 4°C.

К надосадочной жидкости добавляют имидазол до конечной концентрации 15 мМ и pH доводят до 8. Неочищенный экстракт белка загружают в колонку с никель-нитрилотриуксусной кислотой (Ni-NTA), предварительно уравновешенную буфером В (25 мМ 20 HEPES, pH 8, 20% глицерин, 500 мМ NaCl, 0,5% Triton-X100, 15 мМ имидазола, 5 мМ BME). Образец загружают со скоростью потока 1 мл/мин. Колонку промывают 15 объемами колонки буфера С (такой же, как буфер В, за исключением 0,2% Triton-X100). Белок элюируют 5 объемами колонки буфера D (такой же, как буфер С, за исключением 200 мМ имидазола).

Фракции, содержащие комплекс NS-3/4A протеазы, объединяют и загружают в обессоливающую колонку Superdex-S200, предварительно уравновешенную буфером D (25 мМ HEPES, pH 7,5, 20% глицерин, 300 мМ NaCl, 0,2% Triton-X100, 10 мМ BME). Образец загружают со скоростью потока 1 мл/мин. Фракции, содержащие комплекс NS-3/4A протеазы, отстаивают и концентрируют приблизительно до 0,5 мг/мл. Чистота комплексов NS-3/4A протеазы, полученных из штаммов BMS, H77C и J5L6S, обычно считается более чем 90% по результатам анализов SDS-PAGE и масс-спектрометрии.

Фермент обычно хранят при температуре -80°C, оттаивают на льду и разбавляют перед применением в аналитическом буфере. Субстратом, применяемым для анализа NS-3/4A протеазы, обычно является RET S1 (Resonance Energy Transfer Dipeptide Substrate; AnaSpec, Inc., кат. № 22991) (пептид FRET), описанный Taliani et al. *Anal. Biochem.* 240(2):6067 (1996). Последовательность этого пептида свободно основана на природном месте расщепления NS4A/NS4B, за исключением того, что имеется эфирная связь вместо амидной связи в месте расщепления. Пептидный субстрат инкубируют с одним-трем комплексами рекомбинантной NS-3/4A при отсутствии или в присутствии соединения в соответствии с данным изобретением и образование флуоресцентного продукта реакции отслеживают в режиме реального времени с применением Cytofluor Series 4000. Полезными реагентами являются HEPES и глицерин (ультрачистый), которые могут быть получены от GIBCO-BRL. Диметилсульфоксид (ДМСО) получают от Sigma. Бета-меркаптоэтанол получают от Bio Rad.

Аналитический буфер: 50 мМ HEPES, pH 7,5; 0,15 М NaCl; 0,1% Triton; 15% глицерин; 10 мМ BME. Субстрат: 2 мМ конечная концентрация (из 2 мМ исходного раствора в ДМСО, хранимого при температуре -20°C). NS-3/4A HCV тип 1a (1b), 2-3 нМ конечная концентрация (из 5 мМ исходного раствора в 25 мМ HEPES, pH 7,5, 20% глицерина, 300 мМ NaCl, 0,2% Triton-X100, 10 мМ BME).

Для соединений с эффективностью, достигающей предел анализа, анализ может быть сделан более чувствительным добавлением 50 мкг/мл АБС к аналитическому буферу и/или снижением конечной концентрации протеазы до 300 пМ.

Анализ обычно проводят в 96-ячеечном полистироловом черном планшете от Falcon. Каждая ячейка содержит 25 мкл комплекса NS-3/4A протеазы в аналитическом буфере, 50 мкл соединения в соответствии с данным изобретением в 10% ДМСО/аналитическом буфере и 25 мкл субстрата в аналитическом буфере. Контроль (без соединения) также получают в том же аналитическом планшете. Ферментный комплекс смешивают с соединением или контрольным раствором обычно в течение 1 мин перед иницированием ферментативной реакции добавлением субстрата. Аналитический планшет обычно считывают сразу же с помощью спектрофотометра, такого как Cytofluor Series 4000 (Perspective Biosystems). Прибор обычно устанавливают на считывание при эмиссии 340 нм и возбуждении 490 нм при температуре 25°C. Реакции обычно проводят приблизительно в течение 15 мин.

Процент ингибирования может быть рассчитан согласно следующему уравнению:

$$100 - [(dF_{inh}/dF_{con}) \times 100],$$

где dF означает изменение флуоресценции выше линейного участка кривой.

Подогнанную нелинейную кривую применяют к данным ингибирование-концентрация и 50% эффективную концентрацию (IC₅₀) рассчитывают с применением программного обеспечения, такого как Excel XI-fit с применением уравнения

$$y=A + ((B - A)/(1 + ((C/x)^D))).$$

В ферментных анализах обычно применяют принцип переноса энергии резонанса флуоресценции (FRET) для создания спектроскопического ответа на факт расщепления NS4A/4B, катализируемого NS-3 серинпротеазой HCV. Активность обычно измеряют в непрерывном флуориметрическом анализе с применением длины волны возбуждения 355 нм и длины волны эмиссии 500 нм. Исходная скорость может быть определена при 10-минутном непрерывном считывании повышенной интенсивности флуоресценции в результате факта расщепления, катализируемого NS-3 протеазой.

Альтернативный ферментный анализ может проводиться следующим образом.

Материалы.

Рекомбинантный полный фермент NS-3 HCV может быть получен, как показано у Poliakov et al. Protein Expression & purification. 25 (2002), 363-371. Кофактор NS4A, обычно имеющий последовательность аминокислот KKGSVVIVGRIVLSGK (коммерчески доступен), обычно готовят как 10 мМ исходный раствор в ДМСО. FRET-субстрат (Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-Ψ-[COO)Ala-Ser-Lys(DABCYL)-NH₂, мол.вес 1548,60 может быть получен от AnaSpec RET SI, CA, USA) и его обычно готовят как 1,61 мМ исходный раствор в ДМСО. Аликвоты (50 мкл/пробирку) должны быть обернуты алюминиевой фольгой для защиты от прямого света и хранятся при температуре -20°C.

Ссылочное соединение-1, N-1725, с последовательностью AcAsp-D-Gla-Leu-Ile-Cha-Cys, мол.вес 830,95, может быть получено от BACHEM< Switzerland и обычно его готовят как 2 мМ исходный раствор в ДМСО и хранят в аликвотах при температуре -20°C.

1 М HEPES буфер может быть получен от Invitrogen Corporation, хранится при температуре 20°C. Глицерин может быть получен от Sigma, 99% чистота.

CHAPS, 3-[(3-хлорамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат может быть получен от Research Organics, Cleveland, OH44125, USA, мол.вес 614,90.

DTT, DL-дитиотретиол (Cleland Reagent: DL-DTT) 99% чистота, мол.вес 154,2, хранение при температуре °C.

ДМСО может быть получен от SDS, 13124 Peyrin, France, чистота 99,5%.

TRIS, ультрачистый (трис-(гидроксиметиламинометан)), может быть получен от ICN Biomedicals Inc.

Хлорид натрия может быть получен от KEBOLab AB.

N-Додецил-β-D-мальтозид, минимум 98%, может быть получен от Sigma, хранение при температуре -20°C.

Оборудование.

Титровальные микропланшеты (белый клинипланшет, ThermoLab Systems, кат. № 9502890).

Пипетки Eppendorf.

Пипетка Biohit, мультидозировочная.

Флуориметр Ascent, фильтровальная пара возб. 355 нм, эмисс. 500 нм.

Метод.

Методика эксперимента.

10 мМ исходные растворы соединений готовят в ДМСО. Исходные растворы хранят при комнатной температуре при тестировании и при температуре -20°C при долговременном хранении.

Аналитический буфер А.

50 mM HEPES буфер, pH=7,5, 40% глицерин, 0,1% CHAPS.

Хранение: комнатная температура.

10 mM DTT (хранят в аликвотах при температуре -20°C и добавляют свежий при каждом эксперименте).

Аналитический буфер В.

25 mM TRIS pH 7,5, 0,15 M NaCl, 10% глицерин, 0,05% н-додецид-β-D-мальтозид.

5 mM DTT (хранят в аликвотах при температуре -20°C и добавляют свежий при каждом эксперименте).

Последовательность анализа.

Получение реакционного буфера (для одного планшета, 100 реакций) (буфер А).

1. Получают 9500 мкл аналитического буфера (HEPES, pH 7,5, 40% глицерин и 0,1% CHAPS в деионизированной воде). Добавляют DTT с получением конечной концентрации 10 mM (свежий для каждой партии).

2. Быстро оттаивают NS-3 протеазу.

3. Добавляют 13,6 мкл NS-3 протеазы и 13,6 мкл NS4A пептида и тщательно смешивают. Оставляют смесь на 15 мин при комнатной температуре.

4. Помещают ферментный исходный раствор обратно в жидкий азот или замораживают до температуры -80°C по возможности скорее.

Получение реакционного буфера (для одного планшета, 100 реакций) (буфер В).

5. Получают 9500 мкл аналитического буфера (TRIS, pH 7,5, 0,15 M NaCl, 0,5 mM ЭДТК, 10% глицерин и 0,05% н-додецид-β-D-мальтозида в деионизированной воде). Добавляют DTT с получением конечной концентрации 5 mM (свежий для каждой партии).

6. Быстро оттаивают NS-3 протеазу.

7. Добавляют 27,2 мкл NS-3 протеазы и 13,6 мкл NS4A пептида и тщательно смешивают. Оставляют смесь на 15 мин при комнатной температуре.

8. Помещают ферментный исходный раствор обратно в жидкий азот или замораживают до температуры -80°C по возможности скорее.

Получение ингибитора/ссылочного соединения.

Проводят ряд разбавлений ингибиторов в ДМСО до 100× конечных концентраций 10, 1, 0,1, 0,01 и 0,001 мкМ. Конечная концентрация ДМСО в 100 мкл общего объема реакции составляет 1%.

Проводят ряд разбавлений ссылочного соединения, N-1725, в ДМСО до 100× конечных концентраций 120, 60, 30, 15, 7,5 и 3,75 нМ.

Для каждого анализа необходимы восемь ячеек с ферментным контролем.

Пустые ячейки содержат 95 мкл буфера (без NS-3 протеазы), 1 мкл ДМСО и 5 мкл субстрата.

Получение FRET субстрата.

Разбавляют исходный раствор субстрата (1,61 mM) аналитическим буфером до 40 мкМ рабочего раствора. Избегать попадания света.

Последовательность анализа.

Применяют 96-ячеечный клинпланшет, общий аналитический объем на ячейку составляет 100 мкл.

1. Добавляют 95 мкл аналитического буфера в каждую ячейку.

2. Добавляют 1 мкл ингибитора/ссылочного соединения.

3. Прединкубируют в течение 30 мин при комнатной температуре.

4. Начинают реакцию добавлением 5 мкл 40 мкл раствора субстрата (конечная концентрация 2 мкМ).

5. Непрерывно считывают в течение 20 мин при возб. 355 нм и эмис. 500 нм, контролируя повышенные флуоресценции в минуту.

6. Строят кривую прогрессии (в линейном участке, 8-10 временных точек) и определяют наклон как исходную скорость к каждой отдельной концентрации ингибитора.

7. Рассчитывают % ингибирования по отношению к ферментному контролю.

Обработка результатов.

Результаты выражают в % ингибирования при определенной концентрации (экран) или как значение K_i (в нМ или мкМ).

Расчет % ингибирования.

Исходную скорость определяют в течение 10 мин непрерывного считывания повышенной интенсивности флуоресценции в результате факта расщепления, катализируемого NS-3 протеазой. Изменение наклона для ингибитора по сравнению с ферментным контролем дает % ингибирования при определенной концентрации.

Расчет K_i .

Все ингибиторы обрабатывают, принимая во внимание, что все они следуют правилам конкурентного ингибирования. Значение IC_{50} рассчитывают из значений ингибирования для ряда концентраций ингибитора. Рассчитанное значение применяют в следующем уравнении:

$$K_i = IC_{50} / (1 + S/K_m).$$

Построение графика осуществляют с помощью двух расчетных программ: Grafit и Graphpad.

Различные соединения в соответствии с данным изобретением, представленные выше, демонстрируют IC_{50} в интервале от 1 нМ до 6,9 мкмоль и ED_{50} в субмикромольном-микромольном интервале в указанных выше анализах.

Форма и степень устойчивости "избегания лекарственного средства".

Культуры репликонов в титровальных микропланшетах могут применяться для определения степени развития устойчивости и для отбора мутантов, "избегающих лекарственное средство". Тестируемые соединения добавляют в концентрациях около их ED_{50} , применяя, например, 8 дубликатов на концентрацию. После соответствующего периода инкубирования репликона измеряют активность протеазы в надосадочной жидкости или лизированных клетках.

Следующую методику применяют при дальнейших пассажах культур. Вирус, полученный при концентрации тестируемого соединения, показывающей $>50\%$ активности протеазы необработанных инфицированных клеток (SIC , исходная ингибирующая концентрация), переносят в свежие культуры репликона. Аликвоту, например 15 мкл надосадочной жидкости из каждого из восьми дубликатов, переносят в клетки репликона без тестируемого соединения (контроль) и в клетки с тестируемым соединением в той же концентрации и дополнительно в двух соответственно пятикратных концентрациях (см. таблицу ниже). Когда вирусный компонент воспроизведения репликона (например, измеренный с помощью активности протеазы HCV) разрешается при более высоких нетоксичных концентрациях (5-40 мкМ), 2-4 параллельные ячейки собирают и увеличивают в объеме с получением материала для анализа последовательности и перекрестной устойчивости.

Ключ.

Разрешенный вирусный рост.

Ингибирование образования вируса.

				125×SIC
			125×SIC	<u>25×SIC</u> →
			25×SIC	<u>5×SIC</u>
		25×SIC	<u>5×SIC</u> →	<u>Без</u>
				<u>соединения</u>
	25×SIC	<u>5×SIC</u> →	<u>Без</u>	
			<u>соединения</u>	
	5×SIC	<u>SIC</u>		
	<u>SIC</u> →	<u>Без</u>		
		<u>соединения</u>		
<u>SIC</u> →	<u>Без</u>			
	<u>соединения</u>			
Пассаж 1	Пассаж 2	Пассаж 3	Пассаж 4	Пассаж 5

Альтернативные методы оценки активности мутантов, "избегающих лекарственное средство", включают получением мутантного фермента, имеющего характерную мутацию, для применения при стандартных определениях K_i , как показано выше. Например, в WO 04/039970 описаны конструкции, разрешающие доступ к протеазам HCV, имеющим 15, 156 и/или 168 мутанты, "избегающие лекарственное средство", возникающие при селективном давлении BILN-2061 и VX-950. Такие конструкторы затем могут быть встроены в векторы репликона вместо протеазы дикого типа, тем самым позволяя легкую оценку в клеточных анализах или оценку того, является ли данное соединение активным против данного мутанта, "избегающего лекарственное средство".

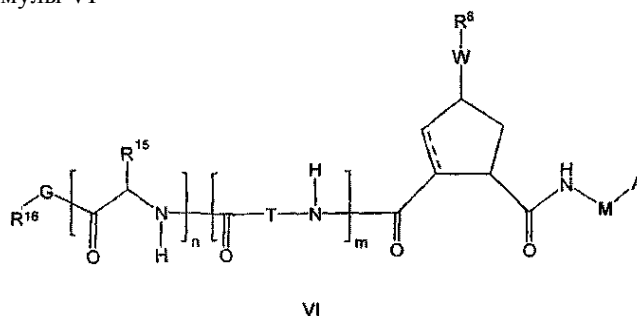
Метаболизм P450.

Метаболизм соединений в соответствии с данным изобретением в основных изоформах человеческой цитохромной системы P450 обычно определяется в клетках насекомых, зараженных бакуловирусом, трансфицированных кДНК человеческого цитохрома P450 (суперсомы) Gentest Corp. Woburn USA.

Тестируемые соединения в концентрациях 0,5, 5 и 50 мкМ инкубируют в двух повторах в присутствии суперсом, сверхэкспрессирующих различные изоформы цитохрома P450, включая CYP1A2+P450 редуктазу, CYP2A6+P450 редуктазу, CYP2C9-Arg 144+P450 редуктазу, CYP2C19+P450 редуктазу, CYP2D6-Val 374+P450 редуктазу и CYP3A4+P450 редуктазу. Инкубаты содержат фиксированные концентрации цитохрома P450 (например, 50 пмоль) и инкубирование проводят в течение 1 ч. Вовлечение данной изоформы в метаболизм тестируемого соединения определяют с помощью УФ ВЭЖХ, хроматографически измеряя исчезновение исходного соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы VI



где - - - представляет необязательную двойную связь;

A является C(=O)OR¹ или C(=O)NHSO₂R²;

R¹ является водородом или C₁-C₆-алкилом;

R² является C₁-C₆-алкилом или циклопропил, необязательно замещенным метилом;

M является CR⁷R^{7'}, где R⁷ является C₁-C₆-алкилом; R^{7'} является H или взятый вместе с R⁷ образует циклопропил, необязательно замещенный винилом или группой J;

W является -O-, -OC(=O)NH- или -OC(=O)-;

R⁸ представляет собой хинолинил, изохинолинил, бензопиримидил, фенил, индолил, изоиндолил, бензоморфолинил; причем любая из R⁸ групп может быть необязательно моно-, ди- или тризамещена группой R⁹, где

R⁹ представляет собой фенил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиперазинил, морфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил, галоген, трифторметил, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкиламино, C₁-C₂-алкокси, пиридинил; где указанная группа R⁹ необязательно замещена группой R¹⁰, где

R¹⁰ является C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкиламино, циклопропил;

T является -CHR¹¹-;

R¹¹ является C₁-C₆-алкилом;

J, если присутствует, является C₅-C₆-алкиленовой или C₅-C₆-алкениленовой цепью, идущей от M до Ry с образованием макроцикла;

m=n=0 или m=n=1;

R¹⁵ является циклогексил;

G является -O-, -NRy-;

Ry является H, C₁-C₃-алкилом или Ry является J;

R¹⁶ является C₁-C₆-алкилом;

или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где m=0 и n=0.

3. Соединение по п.1, где Ry является J, тем самым определяя макроциклическое соединение.

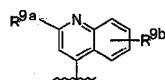
4. Соединение по п.1, где m=1 и n=1.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где W является -O-.

6. Соединение по п.1, где R¹⁰ является метилом, этилом, изопропилом, трет-бутилом, C₁-C₃-алкиламино.

7. Соединение по п.1, где R⁸ является хинолинилом, который является незамещенным, моно- или дизамещенным группой R⁹.

8. Соединение по п.7, где R⁸ является



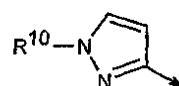
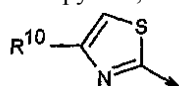
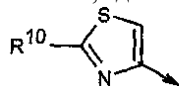
где R^{9a} является C₁-C₆-алкилом; C₁-C₆-алкокси; C₁-C₄-алкиламино; amino, фенилом или тиазолилом, необязательно замещенным группой R¹⁰;

R¹⁰ является C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкиламино и

R^{9b} является C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, amino, ди(C₁-C₄-алкил)амино.

9. Соединение по п.8, где R^{9a} является фенилом или тиазолилом, любой из которых необязательно замещен группой R¹⁰, таким как определен выше.

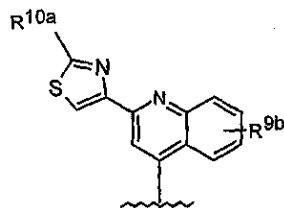
10. Соединение по п.9, где R^{9a} выбирают из группы, включающей



где R¹⁰ является H, C₁-C₄-алкилом, amino, необязательно моно- или дизамещенным C₁-C₄-алкилом.

11. Соединение по п.8, где R^{9a} является фенилом, необязательно замещенным C₁-C₄-алкилом; C₁-C₆-алкокси или галогеном.

12. Соединение по п.7, где R^8 является



где R^{10a} является H, C_1 - C_4 -алкилом, amino, необязательно моно- или дзамещенным C_1 - C_4 -алкилом и R^{9b} является C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_4 -алкокси, amino, ди(C_1 - C_4 -алкил)амино.

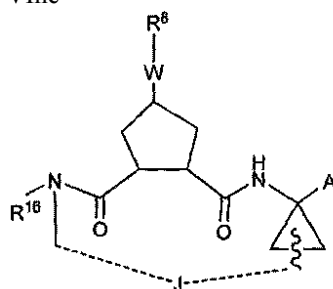
13. Соединение по п.8, где R^{9b} является метокси.

14. Соединение по п.1, где A является $C(=O)NHSO_2R^2$.

15. Соединение по п.14, где R^2 является метилом или циклопропилом.

16. Соединение по п.1, где J является мононенасыщенной.

17. Соединение по п.1 формулы VIhe



VIhe

где R^{16} является H или C_1 - C_6 -алкилом;

J является одиночной 5- или 6-членной насыщенной или частично ненасыщенной алкиленовой цепью, образуя, таким образом, макроцикл с 14 или 15 атомами в кольце;

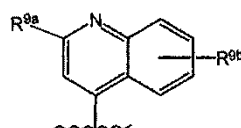
A является $C(=O)OR^1$ или $C(=O)NHSO_2R^2$,

W является -O- или $-OC(=O)NH-$;

R^1 , R^2 , R^8 , R^9 и R^{10} являются такими, как определено выше.

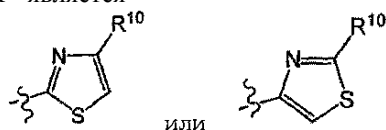
18. Соединение по п.17, где J содержит одну двойную связь, расположенную через один атом углерода от функциональной группы R^7 циклоалкила.

19. Соединение по п.17, где R^8 является



где R^{9a} и R^{9b} имеют значения, определенные в п.8.

20. Соединение по п.19, где R^{9a} является

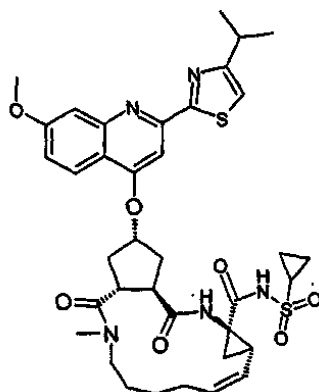


где R^{10} является H, C_1 - C_4 -алкилом, amino; amino, моно- или дзамещенным C_1 - C_4 -алкилом.

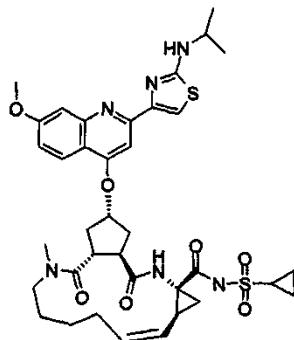
21. Соединение по п.19, где A является $C(=O)NHSO_2R^2$.

22. Соединение по п.21, где R^2 является метилом или циклопропилом, замещенным метилом.

23. Соединение по п.1 формулы



24. Соединение по п.1 формулы



25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-24 и фармацевтически приемлемый носитель.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, также содержащая дополнительный HCV антивирусный агент, выбранный из ингибиторов полимеразы на основе нуклеозидного аналога, ингибиторов протеазы, рибавирина и интерферона.

27. Применение соединения по любому из пп.1-24 при изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения флавивирусных инфекций, включая HCV.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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