



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

<i>C07D 233/88</i> (2006.01)	<i>C07D 405/14</i> (2006.01)
<i>C07D 239/22</i> (2006.01)	<i>C07D 407/14</i> (2006.01)
<i>C07D 401/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4168</i> (2006.01)
<i>C07D 401/10</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4178</i> (2006.01)
<i>C07D 401/12</i> (2006.01)	<i>A61P 9/00</i> (2006.01)
<i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>C07D 403/06</i> (2006.01)	<i>A61P 31/18</i> (2006.01)
<i>C07D 403/10</i> (2006.01)	
<i>C07D 403/14</i> (2006.01)	
<i>C07D 405/06</i> (2006.01)	

(12) **СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21)(22) Заявка: **2006125377/04**, 13.12.2004(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.12.2004

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.12.2003 US 60/529,535

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2008 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 10.12.2010

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (W1 C2)(48) Коррекция опубликована:
20.03.2011 Бюл. № 8(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 90/04917 A**, 17.05.1990. **RU 97110171 A**,
20.05.1999. **RU 2157368 C2**, 10.10.2000.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.07.2006(86) Заявка РСТ:
US 2004/041700 (13.12.2004)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2005/058311 (30.06.2005)Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, пат.пов.
В.П.Квашнину, рег.№ 4

(72) Автор(ы):

ЖУ Жаонинг (US),
МАККИТРИК Брайэн (US),
СУН Жонг-Ю (US),
ЙЕ Юанзан К. (US),
ФОЙГТ Йоханнес Х. (US),
СТРИКЛЭНД Кори (US),
СМИТ Элизабет М. (US),
СТЭМФОРД Эндрю (US),
ГРИНЛИ Уильям Дж. (US),
ВУ Юшенг (US),
ИЗЕРЛО Ульрих (US),
МАЦЦОЛА Роберт (US),
КОЛДУЭЛЛ Джон (US),
КАММИНГ Джаред (US),
ВАНГ Линьян (US),
ГУО Тао (US),
ЛЕ Тхуй Кс. Х. (US),
ЗАЙОНЦ Курт В. (US),
БАБУ Суреш Д. (US),
ХАНТЕР Рейчел К. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ШЕРИНГ КОРПОРЕЙШН (US),
Фармакопие Драг Дискавери, Инк. (US)

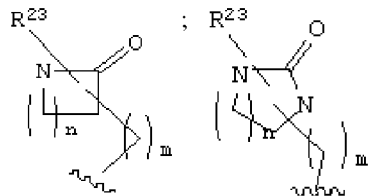
(54) **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ АСПАРТИЛПРОТЕАЗЫ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям формулы I или к их стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где W означает -C(=S)- или -C(=O); X означает -N(R⁵)-; U означает связь или -(C(R⁶)(R⁷))_b-, где b равно 1; R¹, R² и R⁵ независимо выбраны из группы, включающей H,

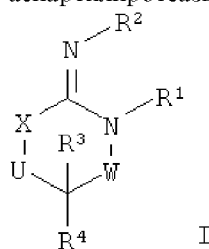
алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода и другие радикалы, представленные в п.1 формулы изобретения; R³, R⁴, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из группы, включающей H, алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, циклоалкилалкил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части и другие

радикалы, представленные в п.1 формулы изобретения; R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷, указанные ниже, независимо выбраны из группы, включающей H, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкинил с 2-4 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, циклоалкилалкил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части и другие радикалы, представленные в п.1 формулы изобретения; или R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ обозначают



где R²³ означает от 0 до 2 заместителей, m равно 0 и n равно 1 или 2; и где все алкильные, циклоалкильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арильные, арилалкильные, гетероарильные, гетероарилалкильные, алкенильные и алкинильные группы в R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ независимо могут быть замещены 1-3 группами R²¹, независимо выбранными из числа алкила с 1-6 атомами углерода, циклоалкила с 3-7 атомами углерода, галогена, арила с 6-10 атомами углерода, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-R¹⁵, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, -NO₂ и -S(O)₂R¹⁵; и где алкил с 1-6 атомами углерода, и циклоалкил с 3-7 атомами углерода независимо являются незамещенными или содержат в качестве заместителей от 1 до 5 групп R²², независимо выбранных из группы, включающей галоген, -CN или -OR¹⁵; R²³ означает алкил с 1-6 атомами углерода; при условии, что если W означает -C(O)- и U означает связь, то R¹ не означает при необходимости замещенный фенил,

при условии, что ни R¹, ни R⁵ не означает алкил, дизамещенный группами -CO(O)R¹⁵ или -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶) и (-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) или -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶); при условии, что если R¹ означает метил, R² означает H, W означает C(O)- и U означает связь, то (R³, R⁴) не означает (H, H), (фенил, фенил), (H, фенил), (бензил, H), (бензил, фенил), (изобутил, H), (изобутил, фенил), (ОН-фенил, фенил), (галогенфенил, фенил) или (CH₃O-фенил, NO₂-фенил); при условии, что если R¹ и R⁵ оба означают H, W означает -C(O)- и U означает связь, то (R³, R⁴) не означает (при необходимости замещенный фенил, при необходимости замещенный бензил), (при необходимости замещенный фенил, гетероарилалкил) или (гетероарил, гетероарилалкил); при условии, что, если R¹ означает R²¹-арил или R²¹-арилалкил, где R²¹ означает -OCF₃, -S(O)₂CF₃, -S(O)₂алкил, -S(O)₂CHF₂, -S(O)₂CF₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -OCHF₂, -OCH₂CF₃ или -S(O)₂NR¹⁵R¹⁶; где R¹⁵ и R¹⁶ независимо выбраны из группы, включающей H, указанные выше алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, R¹⁸-алкил, R¹⁸-циклоалкил, R¹⁸-гетероциклоалкил и R¹⁸-арил, и U означает связь; то R⁵ означает H, где R¹⁸ имеет значения, указанные в п.1 формулы изобретения. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединения формулы I, применению соединения формулы I для изготовления лекарственного средства. Технический результат: получены новые гетероциклические производные формулы I, обладающие свойствами ингибитора аспартилпротеазы. 4 н. и 12 з.п. ф-лы.



I



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

<i>C07D 233/88</i> (2006.01)	<i>C07D 405/14</i> (2006.01)
<i>C07D 239/22</i> (2006.01)	<i>C07D 407/14</i> (2006.01)
<i>C07D 401/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4168</i> (2006.01)
<i>C07D 401/10</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4178</i> (2006.01)
<i>C07D 401/12</i> (2006.01)	<i>A61P 9/00</i> (2006.01)
<i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>C07D 403/06</i> (2006.01)	<i>A61P 31/18</i> (2006.01)
<i>C07D 403/10</i> (2006.01)	
<i>C07D 403/14</i> (2006.01)	
<i>C07D 405/06</i> (2006.01)	

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21)(22) Application: **2006125377/04, 13.12.2004**(24) Effective date for property rights:
13.12.2004

Priority:

(30) Priority:
15.12.2003 US 60/529,535(43) Application published: **27.01.2008 Bull. 3**(45) Date of publication: **10.12.2010**(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C2)(48) Corrigendum issued on:
20.03.2011 Bull. 8(85) Commencement of national phase: **17.07.2006**(86) PCT application:
US 2004/041700 (13.12.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/058311 (30.06.2005)Mail address:
**105064, Moskva, a/ja 88, pat.pov. V.P.Kvashninu,
reg.№ 4**

(72) Inventor(s):

**ZhU Zhaoning (US),
MAKKITRIK Brajehn (US),
SUN Zhong-Ju (US),
JE Juanzan K. (US),
FOJGT Jokhannes Kh. (US),
STRIKLEhND Kori (US),
SMIT Ehlizabet M. (US),
STEHMFORD Ehndrju (US),
GRINLI Uil'jam Dzh. (US),
VU Jusheng (US),
IZERLO Ul'rikh (US),
MATsTsOLA Robert (US),
KOLDUEhLL Dzhon (US),
KAMMING Dzhared (US),
VANG Lin'jan (US),
GUO Tao (US),
LE TkhuJ Ks. Kh. (US),
ZAJONTs Kurt V. (US),
BABU Suresh D. (US),
KhANTER Rejchel K. (US)**

(73) Proprietor(s):

**ShERING KORPOREJShN (US),
Farmakopie Drag Diskaveri, Ink. (US)**

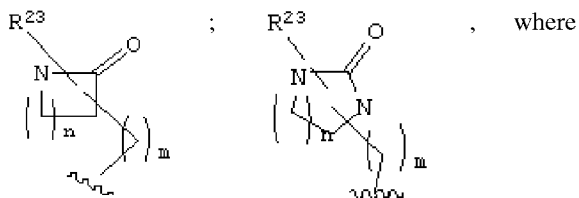
(54) **HETEROCYCLIC ASPARTYL PROTEASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

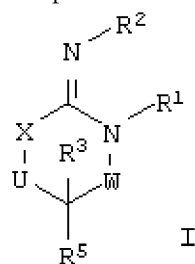
SUBSTANCE: present invention relates to heterocyclic compounds of formula I or their stereo isomer, tautomer or pharmaceutically acceptable salt or solvate, where W denotes -C(=S)- or -C(=O); X denotes -N(R⁵)-; U denotes a bond or -(C(R⁶)(R⁷))_b- where b equals 1; R¹, R² and R⁵ are independently selected from a group comprising H, alkyl with 1-6 carbon atoms, alkenyl with 2-6 carbon atoms, cycloalkyl with 3-7 carbon atoms and other radicals given in claim 1 of the formula of invention; R³, R⁴, R⁶ and R⁷ are independently selected from a group

comprising H, alkyl with 1-6 carbon atoms, cycloalkyl with 3-7 carbon atoms, cycloalkylalkyl with 3-7 carbon atoms in the cycloalkyl part and 1-6 carbon atoms in the alkyl part and other radicals given in claim 1 of the formula of invention; R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ indicated below are independently selected from a group comprising H, alkyl with 1-6 carbon atoms, alkenyl with 2-6 carbon atoms, alkynyl with 2-4 carbon atoms, cycloalkyl with 3-7 carbon atoms, cycloalkylalkyl with 3-7 carbon atoms in the cycloalkyl part and 1-6 carbon atoms in the alkyl part and other radicals given in claim 1 of the formula of invention; or R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ denote



R^{23} denotes 0-2 substitutes, m equals 0 and n equals 1 or 2, and where all alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 can be independently substituted with 1-3 R^{21} groups independently selected from alkyl with 1-6 carbon atoms, cycloalkyl with 3-7 carbon atoms, halogen, aryl with 6-10 carbon atoms; $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-R}^{15}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}^{15})\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ and $-\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$; and where alkyl with 1-6 carbon atoms and cycloalkyl with 3-7 carbon atoms are independently substituted or contain substitutes in form of 1-5 R^{22} groups, independently selected from a group comprising halogen, $-\text{CN}$ or $-\text{OR}^{15}$; R^{23} denotes alkyl with 1-6 carbon atoms; provided that if W denotes $-\text{C(O)-}$ and U denotes a bond, then R^1 does not denote, if needed, a substituted phenyl, provided that neither R^1 nor R^5 denotes alkyl disubstituted with $-\text{CO(O)R}^{15}$ or $-\text{C(O)N(R}^{15})(\text{R}^{16})$ and $(-\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16}))$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$ or $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)OR}^{16}$ groups; provided that if R^1 denotes methyl,

R^2 denotes H, W denotes C(O)- and U denotes a bond, then (R^3, R^4) does not denote (H, H), (phenyl, phenyl), (H, phenyl), (benzyl, H), (benzyl, phenyl), (isobutyl, H), (isobutyl, phenyl), (OH-phenyl, phenyl), (halogenphenyl, phenyl) or (CH₃O-phenyl, NO₂-phenyl); provided that if R^1 and R^5 both denote H, W denotes $-\text{C(O)-}$ and U denotes a bond, then (R^3, R^4) does not denote (substituted phenyl if needed, substituted benzyl if needed), (substituted phenyl if needed, heteroarylalkyl) or (heteroaryl, heteroarylalkyl); provided that if R^1 denotes R^{21} -aryl or R^{21} arylalkyl, where R^{21} denotes $-\text{OCF}_3$, $-\text{S(O)}_2\text{CF}_3$, $-\text{S(O)}_2\text{alkyl}$, $-\text{S(O)}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ or $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; where R^{15} and R^{16} are independently selected from a group comprising H, said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, R^{18} -alkyl, R^{18} -cycloalkyl, R^{18} -heterocycloalkyl and R^{18} -aryl, and U denotes a bond; then R^5 denotes H, where R^{18} is as defined in claim 1 of the formula of invention. The present invention also relates to a pharmaceutical composition based on the compound of formula



preparing a medicinal agent.

EFFECT: novel heterocyclic derivatives of formula I, having aspartyl protease inhibiting properties, are obtained.

16 cl, 1 tbl

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область изобретения

5 Настоящее изобретение относится к гетероциклическим ингибиторам аспартилпротеазы, фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, к их применению для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, нару-
10 шения познавательной способности и нейродегенеративных заболеваний, и к их применению в качестве ингибиторов вируса иммунодефицита человека, плазмепсинов, катепсина D и протозойных ферментов.

15

Предшествующий уровень техники

В настоящее время известны 8 аспартатпротеаз человека группы A1 (пепсиноподобных): пепсин A и C, ренин, BACE, BACE 2, напсин A, катепсин D, прояв-
20 ляющиеся при патологических состояниях.

20

Роль системы ренин-ангиотензин (САР) в регуляции артериального давления и
25 водно-солевого баланса надежно установлена (Opamil, S, et al. N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57). Октапептид ангиотензин-II, активное сосудорасширяющее вещество и стимулятор выделения альдостерона из надпочечников,
30 превращается из предшественника, декапептида ангиотензина-I, который, в свою очередь, превращается из ангиотензиногена с помощью фермента ренина. Обнаружено, что ангиотензин-II участвует в росте клеток гладких мышц со-
35 судов, воспалении, генерации содержащих кислород реакционноспособных частиц и тромбозе, влияет на атерогенез и повреждение сосудов. В клинике хорошо известно преимущество прерывания генерации ангиотензина-II посредством антагонизма превращения ангиотензина-I и в продаже имеется целый ряд ле-
40 карственных препаратов, ингибирующих ацетилхолинэстеразу. Блокирование раннего превращения ангиотензиногена в ангиотензин-I, т. е. ингибирование фермента ренина предположительно приведет к сходным, но не идентичным
45 эффектам. Поскольку ренин является аспартилпротеазой, единственным природным субстратом которого является ангиотензиноген, предполагается, что

50

его ингибирование приведет к менее частым побочным эффектам при снижении высокого артериального давления и родственных симптомах, регулируемых ангиотензином-II.

Другая протеаза, катепсин-D, участвует в лизосомальном биогенезе и воздействии на белки и также может участвовать в процессинге антигенов и представлении пептидных фрагментов. Она была связана с многочисленными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера, заболевание соединительной ткани, мышечную дистрофию и рак молочной железы.

Болезнь Альцгеймера (БА) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, которое в конечном счете является летальным. Прогрессирование заболевания сопровождается постепенным ослаблением познавательной способности, связанной с памятью, рассуждением, ориентацией и способностью к оценке. По мере прогрессирования заболевания проявляются изменения поведения, включающие спутанность сознания, депрессию и агрессивность.

Предполагается, что нарушения познавательной способности и поведения обусловлены изменениями функции нейронов и гибелью нейронов в гиппокампе и коре головного мозга. Имеющиеся в настоящее время способы лечения БА являются паллиативными и, хотя они ослабляют нарушения познавательной способности и поведения, но не могут остановить прогрессирование заболевания. Поэтому необходимы способы лечения БА, которые останавливают прогрессирование заболевания.

Патологическими проявлениями БА являются отложение внеклеточных β -амилоидных ($A\beta$) бляшек и внутриклеточная нейрофибриллярная спутанность, включающая аномально фосфорилированный тау-белок. У лиц, страдающих БА, обнаруживаются отложения $A\beta$ в областях головного мозга, для которых известно, что они важны для памяти и познавательной способности. Предполагается, что $A\beta$ является фундаментальным агентом, вызывающим гибель нервных клеток и нарушений, которые связаны с ухудшением познавательной способности и поведения. Амилоидные бляшки в основном состоят из пептидов $A\beta$, включающих 40 – 42 аминокислотных остатка, которые образуются при процессинге амилоидного белка-предшественника (АБП). АБП подвергается

5 процессингу с помощью множества различных воздействий протеаз. Пептиды Аβ образуются при расщеплении АБП β-секретазой в положении, соответствующем N-концу в Аβ, и по C-концу вследствие воздействия γ-секретазы. АБП также расщепляется α-секретазой, что приводит к выработке неамилоидогенного фрагмента, известного, как растворимый АБП.

10 Установлено, что аспартилпротеаза, известная как BACE-1, является β-секретазой, обуславливающей расщепление АБП в положении, соответствующем N-концу пептидов Аβ.

15 Полученные биохимические и генетические данные свидетельствуют в пользу центральной роли Аβ в этиологии БА. В частности, показано, что Аβ является токсичным для нервных клеток *in vitro* и при введении в головной мозг грызунов. Кроме того, известны наследственные формы рано проявляющейся БА, при которых проявляются отчетливо выраженные мутации АБП или пресенилины. Эти мутации усиливают продуцирование Аβ и считаются причиной БА.

20 Поскольку пептиды Аβ образуются вследствие воздействия β-секретазы, ингибирование BACE-1 должно ингибировать образование пептидов Аβ. Таким образом, ингибирование BACE-1 является терапевтическим подходом к лечению БА и других нарушений познавательной способности и нейродегенеративных заболеваний, вызванных отложением бляшек Аβ.

35 Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является причиной синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). В клинических условиях показано, что такие соединения, как индинавир, ритонавир и саквинавир, которые являются ингибиторами аспартилпротеазы ВИЧ, приводят к ослаблению вирусной нагрузки. Как таковые, соединения, описанные в настоящем изобретении, предположительно применимы для лечения СПИД. Традиционно основным объектом исследования является протеаза ВИЧ-1, аспартилпротеаза, относящаяся к ренину.

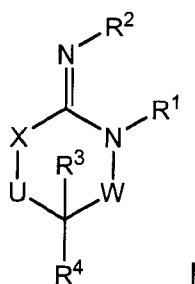
45 Кроме того, вирус Т-клеточного лейкоза человека типа I (ВТЛЧ-I) является ретровирусом человека, который клинически связан с Т-клеточным лейкозом взрослых и другими хроническими заболеваниями. Как и для других ретровиру-

сов, для ВТЛЧ-I необходима аспартилпротеаза для процессинга белков-предшественников вируса, которые продуцируют зрелые вирионы. Это делает протеазу привлекательным объектом для исследования ингибитора. Moore, et al. Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, US November 16-19, 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004:137641 CAPLUS.

Плазмепсины являются важными аспартилпротеазными ферментами паразитов, переносящих малярию. Соединения для ингибирования плазмепсинов аспартилпроетаз, в особенности I, II, IV и HAP, исследуются применительно к лечению малярии. Freire, et al. WO 2002074719. Na Byoung-Kuk, et al. Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates Korean Journal of Prasitology (2004 June), 42(2) 61-6. Journal code: 9435800. Кроме того, соединения, применяющиеся для воздействия на плазмепсины аспартилпротеаз (например, I, II, IV и HAP), применяются для уничтожения паразитов, переносящих малярию, и тем самым для лечения подвергающихся их воздействию пациентов. Некоторые соединения также проявляют ингибирующую активность по отношению к катепсину D.

Краткое содержание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим структурной формулой I



или к их стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, в которой

W означает связь, $-C(=S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-C(R^6)(R^7)-$, $-N(R^5)-$ или $-C(=N(R^5))-$;

5 X означает $-O-$, $-N(R^5)-$ или $-C(R^6)(R^7)-$; при условии, что, если X означает $-O-$, то U не означает $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$ или $-C(=NR^5)-$;

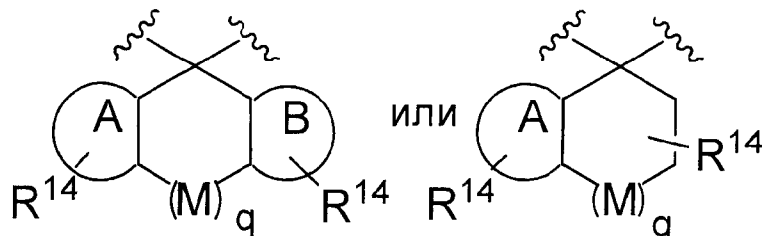
10 U означает связь, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-P(O)(OR^{15})-$, $-C(=NR^5)-$, $-(C(R^6)(R^7))_b-$ или $-N(R^5)-$; где b равно 1 или 2; при условии, что, если W означает $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, или $-N(R^5)-$, то U не означает $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, или $-N(R^5)-$;
15 при условии, что, если X означает $-N(R^5)-$ и W означает $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, или $-N(R^5)-$, то U не означает связь;

20 R^1 , R^2 и R^5 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, арилциклоалкил, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ и $-N(R^8)_2$, при условии, что R^1 и R^5 оба не выбраны из группы, включающей $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ и $-N(R^8)_2$;

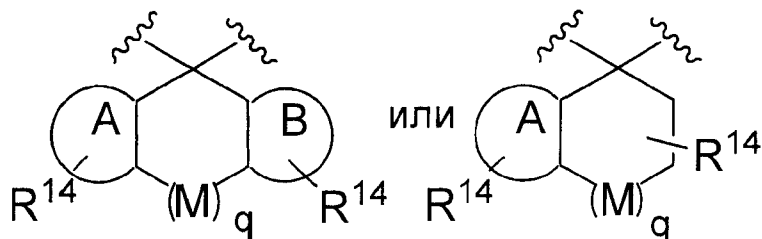
30 R^3 , R^4 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, галоген, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ и $-C(=NOH)R^8$; при условии, что, если U означает $-O-$ или $-N(R^5)-$, то R^3 , R^4 , R^6 и R^7 не означают галоген, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, или $-N(R^{11})C(O)OR^9$;
40 при условии, что, если W означает $-O-$ или $-N(R^5)-$, то R^3 и R^4 не означают галоген, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, или $-N(R^{11})C(O)OR^9$;
45 и при условии, что, если X означает $-N(R^5)-$, то W означает $-C(O)-$ и U означает связь, R^3 , R^4 , R^6 и R^7 не означают галоген, $-CN$, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ или $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$; или R^3 , R^4 , R^6 и R^7 , совместно с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют 3- – 7-членную циклоалкильную группу, при необходимости замещенную с помощью R^{14} или 3- – 7-членный простой циклический алкиловый эфир, при необходимости замещенный с помощью R^{14} ;

или R^3 и R^4 или R^6 и R^7 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием полициклических групп, таких как



где M означает $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ или O, A и B независимо означают арил или гетероарил, и q равно 0, 1 или 2 при условии, что если q равно 2, один из M должен означать атом углерода, и если q равно 2, M необязательно означает двойную связь; и при условии, что если R^3 , R^4 , R^6 и R^7 образуют указанные полициклические группы



то соседние группы R^3 и R^4 или R^6 и R^7 не могут быть объединены с образованием указанных полициклических групп;

R^8 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ и $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

R^9 независимо выбран из группы, включающей H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

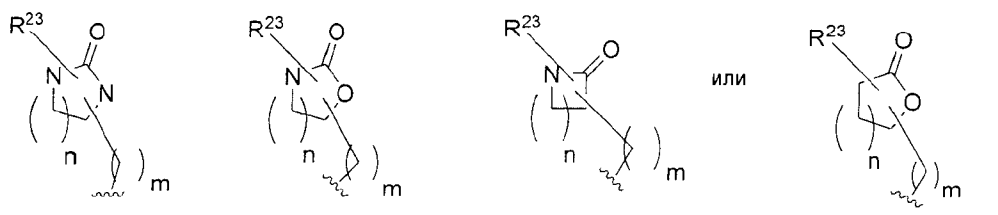
R^{10} независимо выбран из группы, включающей H, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил и $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ и $-CN$;

R^{14} означает 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, галоген, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ и $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} и R^{17} независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, арилциклоалкил, арилгетероциклоалкил, R^{18} -алкил, R^{18} -циклоалкил, R^{18} -циклоалкилалкил, R^{18} -гетероциклоалкил, R^{18} -гетероциклоалкилалкил, R^{18} -арил, R^{18} -арилалкил, R^{18} -гетероарил и R^{18} -гетероарилалкил; или

R^{15} , R^{16} и R^{17} означают

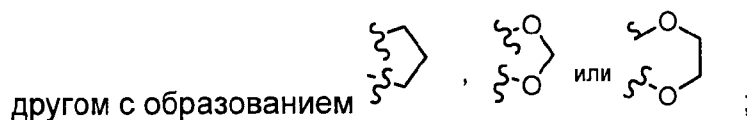


где R^{23} означает от 0 до 5 заместителей, m равно от 0 до 6 и n равно от 1 до 5;

R^{18} означает 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, $-NO_2$, галоген,

гетероарил, HO-алкилоксиалкил, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, алкил- CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})(\text{гетероарил})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})(\text{алкил})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{алкил})(\text{арил})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O}$ -гетероциклоалкил, $-\text{O}$ -циклоалкилалкил, $-\text{O}$ -гетероциклоалкилалкил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{N}(\text{арилалкил})_2$, $-\text{N}(\text{арилалкил})-(\text{гетероарилалкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})(\text{алкил})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{алкил})(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{алкил})$ и $-\text{N}(\text{алкил})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{алкил})(\text{алкил})$;

или два фрагмента R^{18} у соседних атомов углерода могут быть связаны друг с



R^{19} означает алкил, циклоалкил, арил, арилалкил или гетероарилалкил;

R^{20} означает алкил, циклоалкил, арил, замещенный галогеном арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил;

и где все алкильные, циклоалкильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арильные, арилалкильные, гетероарильные, гетероарилалкильные, алкенильные и алкинильные группы в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо являются незамещенными или содержат в качестве заместителей от 1 до 5 групп R^{21} , независимо выбранных из группы, включающей алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{алкил}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$; $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-$

$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $=NOR^{15}$,
 $-N_3$, $-NO_2$ и $-S(O)_2R^{15}$; и где все алкильные, циклоалкенильные, циклоалкильные,
 5 циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные,
 арильные, арилалкильные, гетероарильные, гетероарилалкильные, алкениль-
 ные и алкинильные группы в R^{21} независимо являются незамещенными или
 10 содержат в качестве заместителей от 1 до 5 групп R^{22} , независимо выбранных
 из группы, включающей алкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил,
 арил, гетероарил, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, алкил-
 $C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, -
 15 $C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, алкил- $N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$,
 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -
 $N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-$
 20 $N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $=NOR^{15}$, $-NO_2$,
 $-S(O)R^{15}$ и $-S(O)_2R^{15}$;

или два фрагмента R^{21} или два фрагмента R^{22} у соседних атомов углерода мо-

25 гут быть связаны друг с другом с образованием
 
 ;

30 и когда R^{21} или R^{22} выбраны из группы, включающей $-C(=NOR^{15})R^{16}$, -
 $N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-$
 $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -
 35 $N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ и $-CH_2-$
 $N(R^{15})C(O)OR^{16}$, R^{15} и R^{16} совместно могут означать цепь от C_2 до C_4 , в которой
 при необходимости 1, 2 или 3 кольцевых атома углерода могут быть заменены
 40 на $-C(O)-$ или $-N(H)-$, и R^{15} и R^{16} совместно с атомами, к которым они присое-
 единены, образуют 5- – 7-членное кольцо, при необходимости замещенное с по-
 мощью R^{23} ;

45 R^{23} означает от 1 до 5 групп, независимо выбранных из группы, включающей
 алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкенил, гетеро-
 циклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероари-
 50 лалкил, галоген, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, -
 $S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, -

$N(R^{24})(R^{25})$, -алкил- $N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ и $-S(O)_2R^{24}$; и где все алкильные, циклоалкильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арильные, арилалкильные, гетероарильные, гетероарилалкильные, алкенильные и алкинильные группы в R^{23} независимо являются незамещенными или содержат в качестве заместителей от 1 до 5 групп R^{27} , независимо выбранных из группы, включающей алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, алкил- $C(O)OR^{24}$, $C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, -алкил- $N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ и $-S(O)_2R^{24}$;

R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, арилциклоалкил, R^{27} -алкил, R^{27} -циклоалкил, R^{27} -циклоалкилалкил, R^{27} -гетероциклоалкил, R^{27} -гетероциклоалкилалкил, R^{27} -арил, R^{27} -арилалкил, R^{27} -гетероарил и R^{27} -гетероарилалкил;

R^{27} означает 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей алкил, арил, арилалкил, $-NO_2$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, алкил- CN , $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)N(алкил)_2$, $-C(O)N(алкил)(арил)$, $-C(O)N(алкил)(гетероарил)$, $-SR^{28}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(алкил)$, $-S(O)N(алкил)(алкил)$, $-S(O)NH(арил)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{28}$, $-S(O)_2NH(арил)$, $-S(O)_2NH(гетероциклоалкил)$, $-S(O)_2N(алкил)_2$, $-S(O)_2N(алкил)(арил)$, $-OH$, $-OR^{29}$, $-O$ -гетероциклоалкил, $-O$ -циклоалкилалкил, $-O$ -гетероциклоалкилалкил, $-NH_2$, $-NHR^{29}$, $-N(алкил)_2$, $-N(арилалкил)_2$, $-N(арилалкил)(гетероарилалкил)$, $-NHC(O)R^{29}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(алкил)$, $-NHC(O)N(алкил)(алкил)$, $-N(алкил)C(O)NH(алкил)$, $-N(алкил)C(O)N(алкил)(алкил)$, $-NHS(O)_2R^{29}$, -

NHS(O)₂NH(алкил), -NHS(O)₂N(алкил)(алкил), -N(алкил)S(O)₂NH(алкил) и –
N(алкил)S(O)₂N(алкил)(алкил);

5

R²⁸ означает алкил, циклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил; и

10

R²⁹ означает алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероари-
лалкил;

15

при условии, что если W означает –C(O)- и U означает связь, то R¹ не означает
при необходимости замещенный фенил, и что если U означает –C(O)- и W оз-
начает связь, то R⁵ не означает при необходимости замещенный фенил;

20

при условии, что ни R¹, ни R⁵ не означает –C(O)-алкил-азетидинон или алкил,
дизамещенный с помощью (–COOR¹⁵ или –C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)) и (-N(R¹⁵)(R¹⁶), -
N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -
N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), или -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶);

25

при условии, что если R¹ означает метил, X означает –N(R⁵)-, R² означает H, W
означает –C(O)- и U означает связь, то (R³, R⁴) не означает (H, H), (фенил, фе-
нил), (H, фенил), (бензил, H), (бензил, фенил), (изобутил, H), (изобутил, фенил),
30 (ОН-фенил, фенил), (галогенфенил, фенил), или (CH₃O-фенил, NO₂-фенил); и,
если W означает связь и U означает –C(O)-, то (R³, R⁴) не означает (H, H), (фе-
нил, фенил), (H, фенил), (бензил, H), (бензил, фенил), (изобутил, H), (изобутил,
35 фенил), (ОН-фенил, фенил), (галогенфенил, фенил), или (CH₃O-фенил, NO₂-
фенил);

40

при условии, что если X означает –N(R⁵)-, R¹ и R⁵ оба означают H, то W означа-
ет –C(O)- и U означает связь, то (R³, R⁴) не означает (при необходимости заме-
щенный фенил, при необходимости замещенный бензил), (при необходимости
замещенный фенил, гетероарилалкил) или (гетероарил, гетероарилалкил);

45

при условии, что если U означает связь, то W означает –C(O)-, и R³ и R⁴ обра-
зуют кольцо с атомом углерода, к которому они присоединены, R¹ не означает
50 2-CF₃-3-CN-фенил;

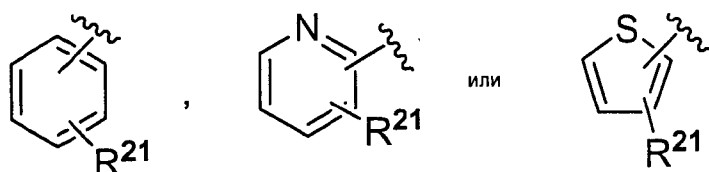
при условии, что если X означает $-N(R^5)-$, U означает $-O-$ и W означает связь или $-C(R^6)(R^7)-$, то (R^3, R^4) не означает (H, $-NHC(O)$ -алкилгетероарил) или (H, алкил- $NHC(O)$ -алкилгетероарил); и

при условии, что если X означает $-N(R^5)-$, то R^1 и R^5 не означают – алкилариларил- $SO_2-N(R^{15})(R^{16})$, где R^{15} означает H, и R^{16} означает гетероарил;

при условии, что если R^1 означает R^{21} -арил или R^{21} -арилалкил, где R^{21} означает $-OCF_3$, $-S(O)CF_3$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)$ алкил, $-S(O)_2$ алкил, $-S(O)_2CHF_2$, $-S(O)_2CF_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-SF_5$ или $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$; где R^{15} и R^{16} независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, R^{18} -алкил, R^{18} -циклоалкил, R^{18} -гетероциклоалкил, R^{18} -арил и R^{18} -гетероарил; U означает связь или $-CH_2$; и X означает $-N(R^5)-$; то R^5 означает H;

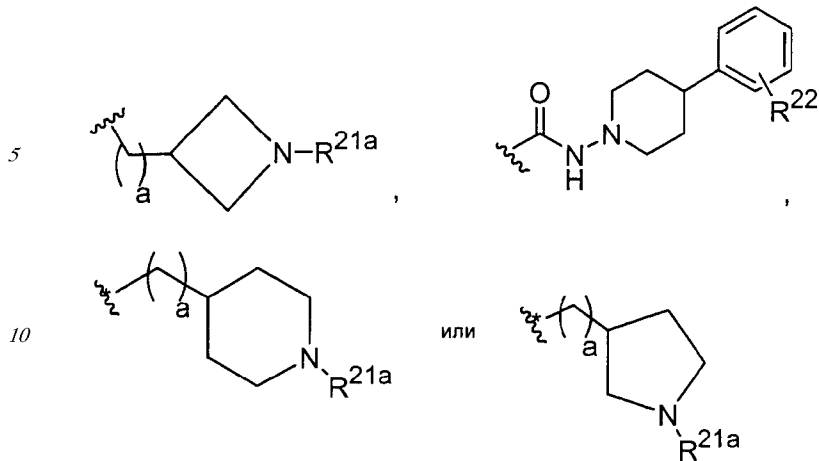
при условии, что если U означает связь,

R^3 и R^4 означают алкил,

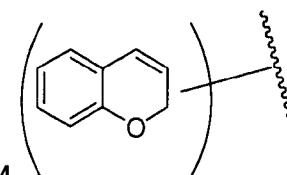


35 где R^{21} означает галоген, $-CN$, алкил, алкокси, галогеналкил или галогеналкокси, или R^3 и R^4 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- – 7-членную циклоалкильную группу,

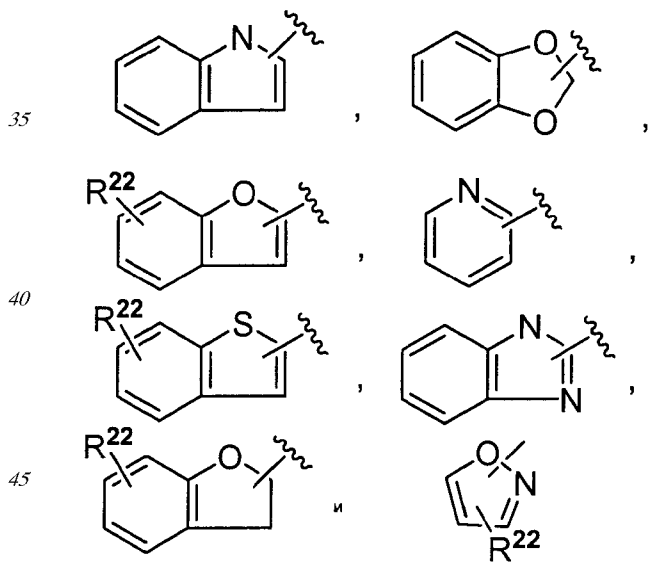
40 и R^1 означает



15 где a равно от 0 до 6, и R^{22} означает алкил, алкокси, галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$ или галогеналкил;
 то R^{21a} не означает H , $-C(O)_2R^{15}$, где R^{15} выбран из группы, включающей алкил, циклоалкил и алкил, замещенный с помощью фенила, алкила или алкил- R^{22} ,
 20 где R^{22} выбран из группы, включающей фенил,
 фенил, замещенный с помощью алкила,

25 и  где R^{22} выбран из группы, включающей H , метоксигруппу, нитрогруппу, оксогруппу, $-OH$, галоген и алкил,

30



50

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает способ ингибирования аспартилпротеазы, включающий введение по меньшей мере одного соединения формулы I пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В частности, настоящее изобретение включает: способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, такого как гипертензия, почечной недостаточности или заболевания, модулируемого ингибированием ренина; способ лечения вируса иммунодефицита человека; способ лечения нарушения познавательной способности или нейродегенеративного заболевания, такого как болезнь Альцгеймера; способ ингибирования плазмепсинов I и II для лечения малярии; способ ингибирования катепсина D для лечения болезни Альцгеймера, рака молочной железы и рака яичников; и способ ингибирования протозойных ферментов, например ингибирования *plasmodium falciparum*, для лечения грибковых инфекций. Указанный способ лечения включает введение по меньшей мере одного соединения формулы I пациенту, нуждающемуся в таком лечении. В частности, настоящее изобретение включает способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение по меньшей мере одного соединения формулы I пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации по меньшей мере одного соединения формулы I и ингибитора холинэстеразы или мускаринового антагониста.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору, включающему отдельные контейнеры в одной упаковке фармацевтических композиций, предназначенные для применения в комбинации, в которой один контейнер содержит соединение формулы I в фармацевтически приемлемом носителе, и второй контейнер содержит ингибитор холинэстеразы или мускариновый антагонист в фармацевтически приемлемом носителе, и их суммарное

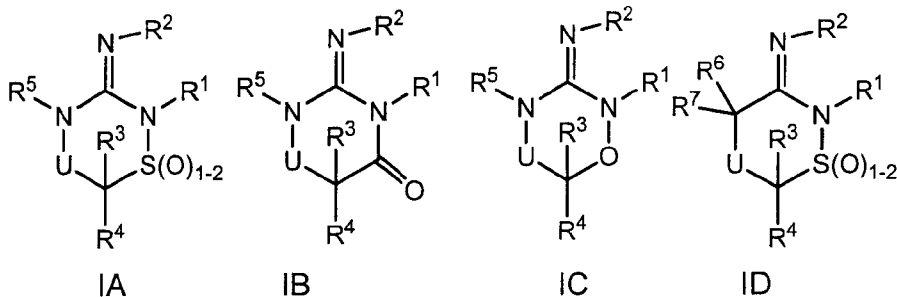
количество является эффективным для лечения нарушения познавательной способности или нейродегенеративного заболевания, такого как болезнь Альцгеймера.

5

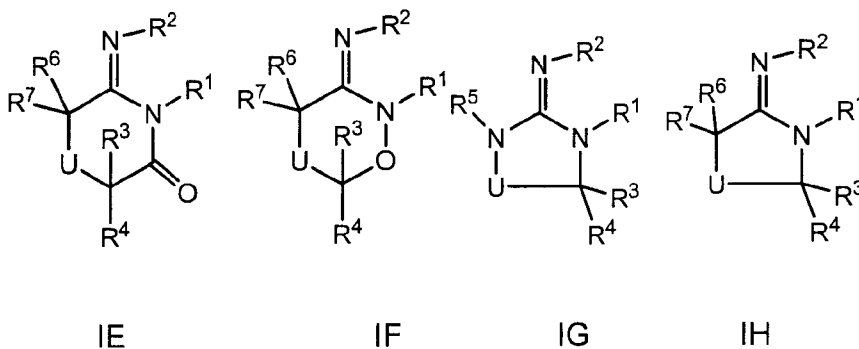
Подробное описание изобретения

Соединения формулы I, в которой X, W и U являются такими, как определено выше, включают следующие независимо предпочтительные структуры:

10



20



30

В соединениях формул от IA до IF, U предпочтительно означает связь или -C(R⁶)(R⁷)-. В соединениях формулы IG и IH, U предпочтительно означает -C(O)-.

35

Следует понимать, что, поскольку определение R¹ является таким же, как и определение R⁵, когда X означает -N(R⁵)-, то соединения формулы I, в которой W означает связь и U означает связь, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)- или -N(R⁵)-, эквивалентны соединениям формулы I, в которой U означает связь и W означает связь, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)- или -N(R⁵)-.

45

Более предпочтительными соединениями, соответствующими настоящему изобретению, являются соединения формулы IB, в которой U означает связь или соединения формулы IB, в которой U означает -C(R⁶)(R⁷)-.

50

Другой группой предпочтительных соединений формулы I являются те, в которых R^2 означает H.

5

R^3 , R^4 , R^6 и R^7 предпочтительно выбраны из группы, включающей алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, галоген, $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ и $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$.

15

R^3 , R^4 , R^6 и R^7 предпочтительно выбраны из группы, включающей арил, гетероарил, гетероарилалкил, арилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, алкил и циклоалкилалкил.

20

В группе предпочтительных соединений

25

U означает связь или $-\text{C}(\text{O})-$;

W означает связь или $-\text{C}(\text{O})-$;

30

X означает $-\text{N}(\text{R}^5)-$;

35

R^1 означает H, алкил, R^{21} -алкил, арилалкил, R^{21} -арилалкил, циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил или R^{21} -гетероциклоалкилалкил,

40

R^2 означает H;

R^3 означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R^{21} -алкил, R^{21} -циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкил, R^{21} -арил или R^{21} -арилалкил;

45

R^4 означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R^{21} -алкил, R^{21} -циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкил, R^{21} -арил или R^{21} -арилалкил;

50

R^5 означает H, алкил, R^{21} -алкил, арилалкил, R^{21} -арилалкил, циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил или R^{21} -гетероциклоалкилалкил;

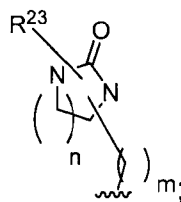
5

R^6 означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R^{21} -алкил, R^{21} -циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкил, R^{21} -арил или R^{21} -арилалкил;

10

R^7 означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R^{21} -алкил, R^{21} -циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкил, R^{21} -арил или R^{21} -арилалкил;

15



R^{15} , R^{16} и R^{17} означают H, R^{18} -алкил, алкил или

20

R^{21} означает алкил, арил, галоген, $-OR^{15}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{15}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ или $-CH(R^{15})(R^{16})$;

25

n равно 1;

m равно 1;

30

R^{18} означает $-OR^{20}$

R^{20} означает арил;

35

и

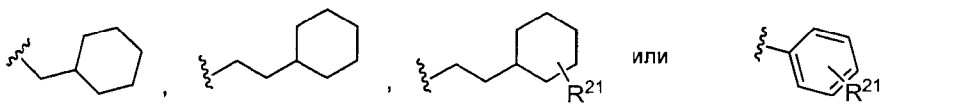
R^{23} означает алкил.

40

В группе предпочтительных соединений

R^3 , R^4 , R^6 и R^7 означают

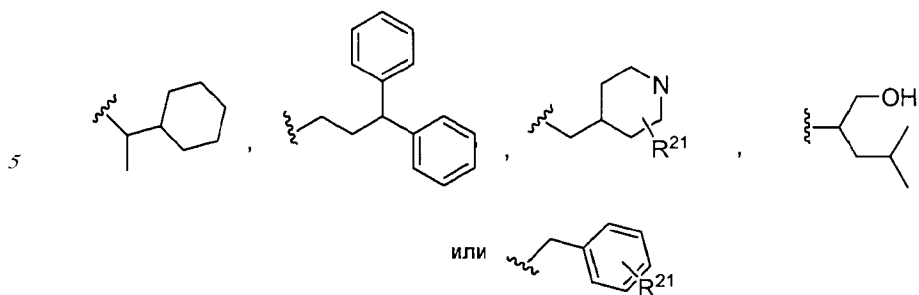
45



и

50

R^1 и R^5 означает H, CH_3 ,



В другой группе предпочтительных соединений;

U означает связь или $-C(O)-$;

15

W означает связь или $-C(O)-$;

20 X означает $-N(R^5)-$;

R^1 означает H, алкил, R^{21} -алкил, арилалкил, R^{21} -арилалкил, циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил или R^{21} -гетероциклоалкилалкил,

25

R^2 означает H;

30 R^3 означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R^{21} -алкил, R^{21} -циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкил, R^{21} -арил, R^{21} -арилалкил, гетероарилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, R^{21} -гетероарилалкил, R^{21} -гетероарил, R^{21} -гетероциклоалкил или R^{21} -гетероциклоалкилалкил;

35

40 R^4 означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R^{21} -алкил, R^{21} -циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкил, R^{21} -арил, R^{21} -арилалкил, гетероарилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, R^{21} -гетероарилалкил, R^{21} -гетероарил, R^{21} -гетероциклоалкил или R^{21} -гетероциклоалкилалкил;

45

R^5 означает H, алкил, R^{21} -алкил, арилалкил, R^{21} -арилалкил, циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил или R^{21} -гетероциклоалкилалкил;

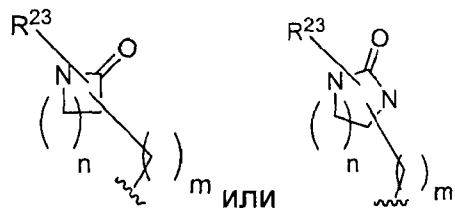
50

R^6 означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R^{21} -алкил, R^{21} -циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкил, R^{21} -арил, R^{21} -арилалкил, гетероарилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, R^{21} -гетероарилалкил, R^{21} -гетероарил, R^{21} -гетероциклоалкил или R^{21} -гетероциклоалкилалкил;

R^7 означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R^{21} -алкил, R^{21} -циклоалкилалкил, R^{21} -циклоалкил, R^{21} -арил, R^{21} -арилалкил, гетероарилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, R^{21} -гетероарилалкил, R^{21} -гетероарил, R^{21} -гетероциклоалкил или R^{21} -гетероциклоалкилалкил;

R^{15} , R^{16} и R^{17} означают H, циклоалкил, циклоалкилалкил, R^{18} -алкил, алкил,

арил, R^{18} -арил, R^{18} -арилалкил, арилалкил,



n равно 1 или 2;

m равно 0 или 1;

R^{18} означает $-OR^{20}$ или галоген;

R^{20} означает арил или замещенный галогеном арил;

R^{21} означает алкил, арил, гетероарил, R^{22} -алкил, R^{22} -арил, R^{22} -гетероарил, галоген, гетероциклоалкил, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-OR^{15}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ или $-CH(R^{15})(R^{16})$;

R^{22} означает $-OR^{15}$ или галоген

и

R^{23} означает H или алкил.

При использовании выше и во всем описании следует понимать, что приведенные ниже термины, если не указано иное, обладают приведенными ниже значениями:

5

"Пациент" включает человека и животных.

10

"Млекопитающее" означает людей и других млекопитающих животных.

15

"Алкил" означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть линейной или разветвленной и содержит от около 1 до около 20 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы содержат от около 1 до около 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкильные группы содержат от около 1 до около 6 атомов углерода в цепи. Разветвленная означает, что одна или большее количество алкильных групп, таких как метильная, этильная или пропильная, присоединены к линейной алкильной цепи. "Низший алкил" означает группу, содержащую от около 1 до около 6 атомов углерода в цепи, которая может быть линейной или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, гептил, нонил и децил. R³²-замещенные алкильные группы включают фторметил, трифторметил и циклопропилметил.

20

25

30

35

40

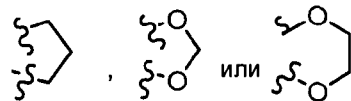
45

"Алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, и которая может быть линейной или разветвленной и содержит от около 2 до около 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы содержат от около 2 до около 12 атомов углерода в цепи; и более предпочтительно - от около 2 до около 6 атомов углерода в цепи. Разветвленная означает, что одна или большее количество алкильных групп, таких как метильная, этильная или пропильная, присоединены к линейной алкенильной цепи. "Низший алкенил" содержит от около 2 до около 6 атомов углерода в цепи, которая может быть линейной или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, октенил и деценил.

50

"Алкинил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, и которая может быть линейной или разветвленной и содержит от около 2 до около 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкинильные группы содержат от около 2 до около 12 атомов углерода в цепи; и более предпочтительно - от около 2 до около 4 атомов углерода в цепи. Разветвленная означает, что одна или большее количество алкильных групп, таких как метильная, этильная или пропильная, присоединены к линейной алкинильной цепи. "Низший алкинил" содержит от около 2 до около 6 атомов углерода в цепи, которая может быть линейной или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкинил групп включают этинил, пропинил, 2-бутинил, 3-метилбутинил, н-пентинил и децинил.

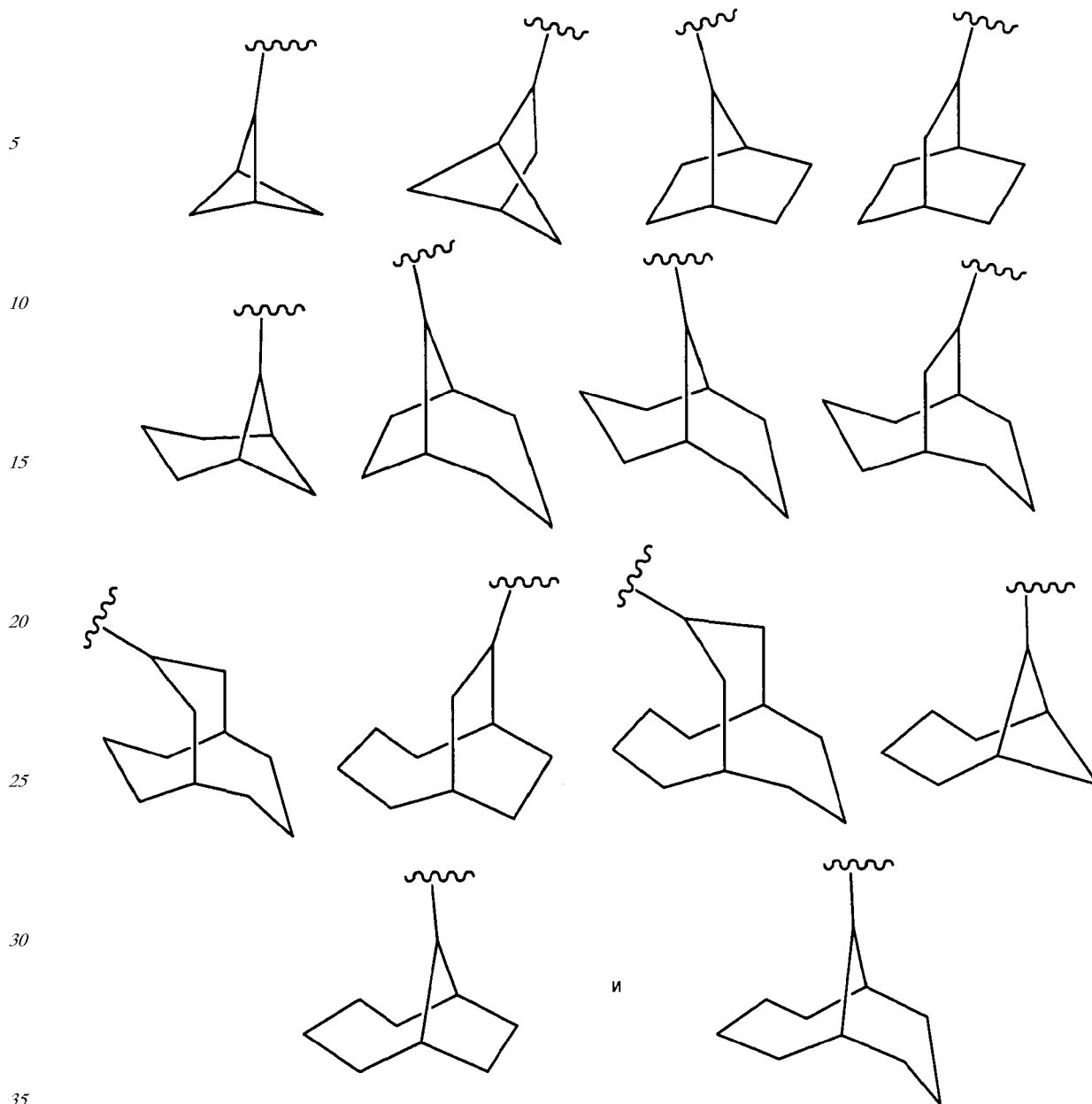
"Арил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от около 6 до около 14 атомов углерода, предпочтительно - от около 6 до около 10 атомов углерода. Арильная группа может быть при необходимости замещена одним или большим количеством заместителей (например, R^{18} , R^{21} , R^{22} и т. п.), которые могут быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено в настоящем изобретении, или два заместителя у соседних атомов углерода могут быть связаны друг с другом с

образованием . Неограничивающие примеры подходящих арильных групп включают фенил и нафтил.

"Гетероарил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от около 5 до около 14 кольцевых атомов, предпочтительно - от около 5 до около 10 кольцевых атомов, в которой от 1 до 4 кольцевых атомов представляют собой элементы, не являющиеся атомами углерода, например азот, кислород или серу, по отдельности или в комбинации. Предпочтительные гетероарилы содержат от около 5 до около 6 кольцевых атомов. "Гетероарил" может быть при необходимости замещен одним или большим количеством заместителей R^{21} , которые могут быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено в настоящем изобретении. Префикс аза-, окса- или тиа- перед корнем гетероарил означает по меньшей мере атом азота, кислорода или серы является кольцевым атомом. Атом азота гете-

роарила при необходимости может быть окислен в соответствующий N-оксид. Неограничивающие примеры подходящих гетероциклов включают пиридил, пиразинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуразанил, пирролил, пиразолил, триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиразинил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиенил, хинолинил, имидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидинил, пирролопиридил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, бензотиазолил и т. п.

"Циклоалкил" означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от около 3 до около 10 атомов углерода, предпочтительно - от около 5 до около 10 атомов углерода. Предпочтительные циклоалкильные кольца содержат от около 5 до около 7 кольцевых атомов. Циклоалкил может быть при необходимости замещен одним или большим количеством заместителей R^{21} , которые могут быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено выше. Неограничивающие примеры подходящих моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. п. Неограничивающие примеры подходящих полициклических циклоалкилов включают 1-декалин, норборнил, адамантил и т. п. Дополнительные неограничивающие примеры циклоалкилов включают следующие



40 "Циклоалкиловый эфир" означает неароматическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов, включая атом кислорода и от 2 до 7 атомов углерода. Кольцевые атомы углерода могут быть замещенными при условии, что заместители, соседние с кольцевым атомом кислорода, не включают галоген и заместители, соединенные с циклом через атом азота, кислорода или серы.

50 "Циклоалкенил" означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от около 3 до около 10 атомов углерода, предпочтительно - от около 5 до около 10 атомов углерода, которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Циклоалке-

5 нильное кольцо может быть при необходимости замещено одним или большим количеством заместителей R²¹, которые могут быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено выше. Предпочтительные циклоалкениль-
ные кольца содержат от около 5 до около 7 кольцевых атомов. Неограничи-
10 вающие примеры подходящих моноциклических циклоалкенилов включают циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и т. п. Неограничивающим при-
мером подходящего полициклического циклоалкенила является норборниле-
нил.

15 "Гетероцикленил" означает неароматическую моноциклическую или полицикли-
ческую кольцевую систему, содержащую от около 3 до около 10 кольцевых
атомов, предпочтительно - от около 5 до около 10 кольцевых атомов, в которой
20 один или большее количество атомов кольцевой системы представляют собой
элементы, не являющиеся атомами углерода, например азот, кислород или се-
ру, по отдельности или в комбинации, и которая содержит по меньшей мере
одну углерод-углеродную двойную связь или двойную связь углерод-азот. В
25 кольцевой системе нет соседних атомов кислорода и/или серы. Предпочти-
тельные гетероцикленильные кольца содержат от около 5 до около 6 кольце-
вых атомов. Префикс аза-, окса- или тиа- перед корнем гетероарил означает по
30 меньшей мере атом азота, кислорода или серы является кольцевым атомом.
Гетероцикленил может при необходимости содержать один или большее коли-
чество заместителей кольцевой системы, где "заместитель кольцевой системы"
35 является таким, как определено выше. Атом азота или серы гетероцикленила
при необходимости может быть окислен в соответствующий N-оксид, S-оксид
или S,S-диоксид. Неограничивающие примеры подходящих моноциклических
азагетероцикленильных групп включают 1,2,3,4-тетрагидропиридил, 1,2-
40 дигидропиридил, 1,4-дигидропиридил, 1,2,3,6-тетрагидропиридил, 1,4,5,6-
тетрагидропиримидил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 2-имидазолинил, 2-
пиразолинил, и т. п. Неограничивающие примеры подходящих оксагетероцик-
45 ленильных групп включают 3,4-дигидро-2H-пиран, дигидрофуранил, фторди-
гидрофуранил и т. п. Неограничивающим примером подходящей полицикличе-
ской оксагетероцикленильной группы является 7-оксабицикло[2.2.1]гептенил.
Неограничивающие примеры подходящих моноциклических тиагетероцикле-
50 нильных колец включают дигидротиофенил, дигидротиопиранил и т. п.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром и более предпочтительными являются фтор и хлор.

5

"Галогеналкил" означает алкил, определенный выше, в котором один или большее количество атомов водорода алкила замещены галогеном, определенным выше.

10

"Гетероциклил" (или гетероциклоалкил) означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от около 3 до около 10 кольцевых атомов, предпочтительно - от около 5 до около 10 кольцевых атомов, в которой 1-3, предпочтительно - 1 или 2 атома кольцевой системы представляют собой элементы, не являющиеся атомами углерода, например азот, кислород или серу, по отдельности или в комбинации. В кольцевой системе нет соседних атомов кислорода и/или серы. Предпочтительные гетероциклилы содержат от около 5 до около 6 кольцевых атомов. Префикс аза-, окса- или тиа- перед корнем гетероарил означает по меньшей мере атом азота, кислорода или серы является кольцевым атомом. Гетероциклил может при необходимости содержать один или большее количество заместителей R^{21} , которые могут быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено в настоящем изобретении. Атом азота или серы гетероциклила при необходимости может быть окислен в соответствующий N-оксид, S-оксид или S,S-диоксид. Неограничивающие примеры подходящих моноциклических гетероциклильных колец включают пиперидил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагилпротиофенил, тетрагидротиопиранил и т. п.

15

20

25

30

35

40

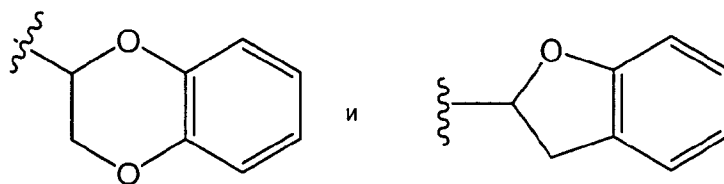
"Арилалкил" означает арилалкильную группу, в которой арил и алкил являются такими, как описано выше. Предпочтительные арилалкилы включают низшую алкильную группу. Неограничивающие примеры подходящих арилалкильных групп включают бензил, 2-фенетил и нафталинилметил. Связь с основным фрагментом осуществляется через алкил.

45

50

"Арилциклоалкил" означает группу, полученную конденсацией арила и циклоалкила, определенных в настоящем изобретении. Предпочтительными арилциклоалкилами являются такие, в которых арил означает фенил и циклоалкил содержит от около 5 до около 6 кольцевых атомов. Арилциклоалкил может быть при необходимости замещен 1-5 заместителями R²¹. Неограничивающие примеры подходящих арилциклоалкилов включают инданил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил и т. п. Связь с основным фрагментом осуществляется через неароматический атом углерода.

"Арилгетероциклоалкил" означает группу, полученную конденсацией арила и гетероциклоалкила, определенных в настоящем изобретении. Предпочтительными арилциклоалкилами являются такие, в которых арил означает фенил и гетероциклоалкил содержит от около 5 до около 6 кольцевых атомов. Арилгетероциклоалкил может быть при необходимости замещен 1-5 заместителями R²¹. Неограничивающие примеры подходящих арилгетероциклоалкилов включают



Связь с основным фрагментом осуществляется через неароматический атом углерода.

Аналогичным образом, "гетероарилалкил", "циклоалкилалкил" и "гетероциклоалкилалкил" означает гетероарил-, циклоалкил- или гетероциклоалкил-алкильную группу, в которой гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил и алкил являются такими, как описано выше. Предпочтительные группы включают низшую алкильную группу. Связь с основным фрагментом осуществляется через алкил.

"Ацил" означает группу H-C(O)-, алкил-C(O)-, алкенил-C(O)-, алкинил-C(O)- или циклоалкил-C(O)-, в которой различные группы такими, как описано выше.

Связь с основным фрагментом осуществляется через карбонил. Предпочтительные ацилы содержат низший алкил. Неограничивающие примеры подходящих ацильных групп включают формил, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил и циклогексаноил.

"Алкокси" означает группу алкил-О-, в которой алкильная группа является такой, как описано выше. Неограничивающие примеры подходящих алкоксигрупп включают метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси и гептокси-группы. Связь с основным фрагментом осуществляется через эфирный атом кислорода.

"Алкилоксиалкил" означает группу, полученную из алкоксила и алкила, определенных в настоящем изобретении. Связь с основным фрагментом осуществляется через алкил.

"Арилалкенил" означает группу, полученную из арила и алкенила, определенных в настоящем изобретении. Предпочтительными арилалкенилами являются такие, в которых арил означает фенил и алкенил содержит от около 3 до около 6 атомов. Арилалкенил может быть при необходимости замещен одним или большим количеством заместителей R²⁷. Связь с основным фрагментом осуществляется через неароматический атом углерода.

"Арилалкинил" означает группу, полученную из арила и алкинил, определенных в настоящем изобретении. Предпочтительными арилалкинилами являются такие, в которых арил означает фенил и алкинил содержит от около 3 до около 6 атомов. Арилалкинил может быть при необходимости замещен одним или большим количеством заместителей R²⁷. Связь с основным фрагментом осуществляется через неароматический атом углерода.

Суффикс "ен" после алкила, арила, гетероциклоалкила и т. п. указывает на двухвалентный фрагмент, например, -CH₂CH₂- представляет собой этилен и

 представляет собой пара-фенилен.

Термин "при необходимости замещенный" означает необязательное замещение указанными группами, радикалами или фрагментами в возможном положении или положениях.

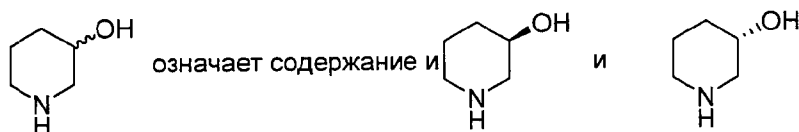
Замещение по циклоалкилалкильному, гетероциклоалкилалкильному, арилалкильному или гетероарилалкильному фрагменту включает замещение кольцевого фрагмента и/или алкильного фрагмента группы.

Если переменная появляется в группе более одного раза, например, R^8 в $N(R^8)_2$, или переменная появляется более одного раза в структуре формулы I, например, R^{15} может появиться и в R^1 , и в R^3 , то переменные могут быть одинаковыми или разными.

При указании количества фрагментов (например, заместителей, групп или колец) в соединении, если не дано другого определения, то выражения "один или большее количество" и "по меньшей мере один" означает, что может содержаться столько фрагментов, сколько химически допустимо, и определение максимального количества таких фрагментов находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Для композиций и способов применение "по меньшей мере одного соединения формулы I" означает, что одновременно можно вводить от 1 до 3 соединений формулы I, предпочтительно - одно.

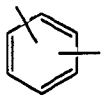
При использовании в настоящем изобретении термин "композиция" включает препарат, содержащий заданные ингредиенты в заданных количествах, а также любой препарат, который прямо или косвенно образуется из комбинации заданных ингредиентов в заданных количествах.

Волнистая линия \sim в виде связи обычно указывает на смесь или любой возможный изомер, например, содержащую (R)- и (S)- стереоизомер. Например,



Линии, проведенные в кольцевые системы, такие как, например:

5



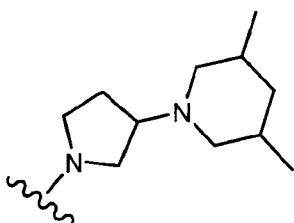
10

показывают, что указанная линия (связь) может быть направлена к любому способному к замещению кольцевому атому углерода.

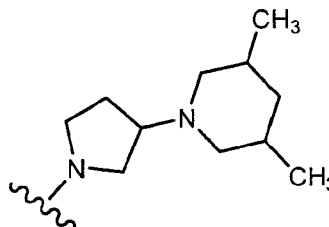
15

Как хорошо известно в данной области техники, связь, проведенная от конкретного атома без указания фрагмента на конце связи, означает метильную группу, связанную с атомом, если не указано иное. Например:

20



означает



25

30

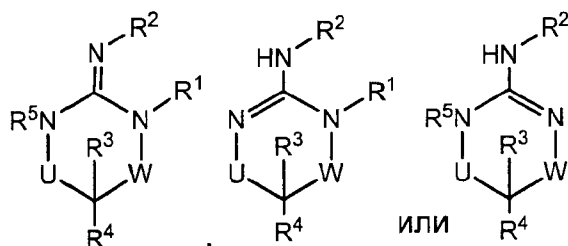
Также следует отметить, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями, приведенный в тексте, на схемах, в примерах, структурных формулах и любой таблице в настоящем изобретении, содержит атом или атомы водорода, насыщающие валентности.

35

40

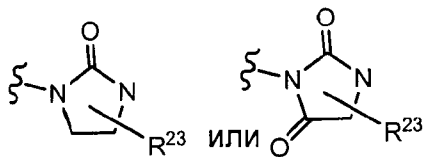
Специалисты в данной области техники должны понимать, что некоторые соединения формулы I являются таутомерными и все такие таутомерные формы рассматриваются в качестве части настоящего изобретения. Например, соединение, в котором X означает $-N(R^5)-$ и R^1 и R^5 означают H, можно представить в виде одной из следующих структур:

45



50

Когда R^{21} и R^{22} , например, означают $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ и R^{15} и R^{16} образуют кольцо, образованный фрагмент, например, имеет вид



15 В объем настоящего изобретения также входят пролекарства и сольваты соединения, соответствующие настоящему изобретению. Термин "пролекарство" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое является предшественником лекарственного средства, которое после введения субъекту подвергается химическому превращению путем метаболических или химических реакций и образуется соединение формулы I или его соль и/или сольват. Обсуждение пролекарств приведено в публикациях T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series, и *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, которые включены в настоящее изобретение для ссылки.

25 "Сольват" означает физическую ассоциацию соединения, соответствующего настоящему изобретению, с одной или большим количеством молекул растворителя. Эта физическая ассоциация включает различные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват можно выделить, например, когда одна или большее количество молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. "Сольват" включает сольваты, находящиеся в растворенной фазе, и те, которые возможно выделить. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этаноляты, метаноляты и т. п. "Гидрат" означает сольват, в котором молекулой растворителя является H_2O .

30 "Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения или композиции, соответствующей настоящему изобретению, эффективное для ингибирования аспартилпротеазы и/или инги-

бирования BACE-1 и тем самым оказания терапевтического воздействия на соответствующего пациента.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Соединения формулы I образуют соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. В настоящем изобретении указание на соединение формулы I, если не указано иное, рассматривается, как включающее указание на его соли. Термин "соль(соли)" при использовании в настоящем изобретении означает соли с кислотами, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, если соединение формулы I содержит и основной фрагмент, такой как (без наложения ограничений) пиридиновый или имидазольный, и кислотный фрагмент, такой как (без наложения ограничений) карбоновая кислота, то могут образоваться цвиттерионы ("внутренние соли") и при использовании в настоящем изобретении они включены в термин "соль (соли)". Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т. е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли. Соли соединений формулы I можно получить, например, по реакции соединения формулы I с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией. Кислоты (и основания), которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически применимых солей из основных (или кислых) фармацевтических соединений, обсуждены, например, в публикации S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food и Drug Administration, Washington, D.C. on their website); and P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, u Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331. Эти описания включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Примеры солей с кислотами включают ацетаты, адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогоптаноаты, глице-

рофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробро-
миды, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты, метан-
сульфонаты, метилсульфаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты,
5 оксалаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты,
пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, сульфона-
ты (такие как указанные в настоящем изобретении), тартраты, тиоцианаты, то-
10 луолсульфонаты (также известные под названием тозилатов), ундеканоаты и т.
п.

15 Примеры солей с основаниями включают соли аммония, соли щелочных ме-
таллов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных метал-
лов, такие как соли кальция и магния, соли алюминия, соли цинка, соли с орга-
20 ническими основаниями (например, органическими аминами), такими как бенза-
тины, диэтиламин, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с N,N-
бис(дегидроабиетил)этилендиамином), N-метил-D-глюкаминами, N-метил-D-
25 глюкамидами, трет-бутиламинами, пиперазин, фенилциклогексиламин, холин, тро-
метамин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п. Основные
азотсодержащие группы могут быть кватернизованы с помощью таких реаген-
тов, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутил-
30 хлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-,
дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, де-
цил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), арилалкил-
35 галогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и др.

В рамках объема настоящего изобретения все такие соли кислот и оснований
40 считаются фармацевтически приемлемыми солями и для задач настоящего
изобретения все такие соли кислот и оснований считаются эквивалентными
свободным формам соответствующих соединений.

45 Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры
и т. п.) соединений, соответствующих настоящему изобретению (включая изо-
меры солей, сольватов и пролекарств соединений, а также солей и сольватов
50 пролекарств), такие как те, которые могут существовать вследствие наличия
асимметрических атомов углерода в различных заместителях, включая энан-

5 тиомерные формы (которые могут существовать даже при отсутствии асимметрических атомов углерода), поворотные изомерные формы, атропоизомеры и
10 диастереоизомерные формы, входят в объем настоящего изобретения. Индивидуальные стереоизомеры соединений, соответствующих настоящему изобретению, могут, например, в основном не содержать другие изомеры или могут представлять собой смеси, например, в виде рацематов или со всеми остальными, или с другими отдельными стереоизомерами. В настоящем изобретении хиральные центры могут обладать S- или R-конфигурацией в соответствии с определением, приведенным в *IUPAC 1974 Recommendations*. Предполагается, что термины "соль", "сольват", "пролекарственная форма" и т. п. в равной степени относятся к соли, сольвату и пролекарственной форме энантиомеров, стереоизомеров, поворотных изомеров, таутомеров, рацематов или пролекарственных форм соединений, соответствующих настоящему изобретению.

20
25 Полиморфные формы соединений формулы I и соли, сольваты и пролекарства соединений формулы I считаются включенными в настоящее изобретение.

30 Соединения формулы I можно получить по методикам, известным в данной области техники. Методики синтеза для получения исходных веществ и соединений формулы I приведены ниже в виде общих схем реакций (методика А, методика В и т. п.) с конкретными примерами, но специалисты в данной области техники должны понимать, что подходящими могут быть и другие методики. На
35 представленных ниже схемах и в примерах используются следующие аббревиатуры:

40 метил: Me;

этил: Et;

пропил: Pr;

бутил: Bu;

45 бензил: Bn;

трет-бутоксикарбонил: Boc или BOC;

жидкостная хроматография высокого давления: ЖХВД;

50 жидкостная хроматография-масс-спектрометрия: ЖХМС;

время удерживания: R_i;

1-гидроксибензотриазол: ГОБТ;

1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид: ЭДКИ;

этилацетат: EtOAc;

бензилоксикарбонил: CBZ;

[1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazонийбицикло[2.2.2]октанбис(тетрафторборат)]:

Selectfluor;

1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен: ДБУ;

тетрагидрофуран: ТГФ;

N,N-диметилформаид: ДМФ;

метанол: MeOH;

диэтиловый эфир: Et₂O;

уксусная кислота: AcOH;

ацетонитрил: MeCN;

трифторуксусная кислота: ТФК;

дихлорметан: ДХМ;

диметоксиэтан: ДМЭ;

дифенилфосфиноферроцен (dppf);

n-бутиллитий: n-BuLi;

диизопропиламид лития: ДАЛ;

1-гидрокси-7-азабензотриазол: HOAt;

4-N,N-диметиламинопиридин: ДМАП;

диизопропилэтиламин: ДИЭА;

N-метилморфолин: NMM;

Микропористая смола толуолсульфоновой кислоты (смола MP-TsOH);

трис-(2-аминоэтил)аминометил полистирол (PS-трисамин);

метилизоцианат-полистирол (PS-NCO);

Час (ч), минута (мин); время удерживания (R_t); молекулярная масса (MM); миллилитр (мл); грамм (г). миллиграмм (мг); эквивалент (экв.); микролитр (мкл); μW означает микроволновое излучение.

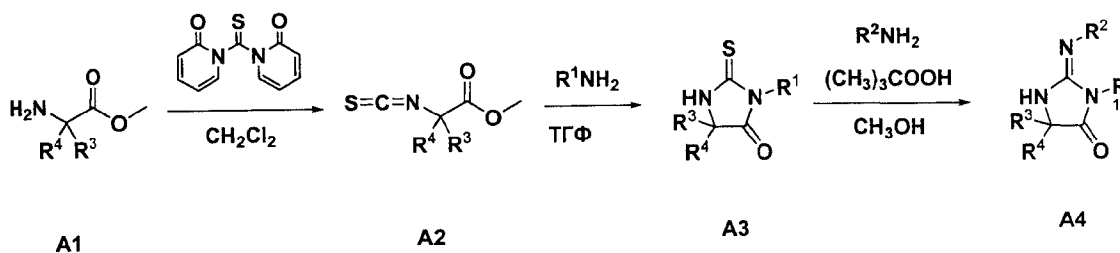
Если не указано иное, то все данные ЯМР получены на 400 МГц ЯМР спектрометрах. ЖХ-масс-спектроскопию с электрораспылением на колонке C-18 с использованием смеси от 5% до 95% MeCN с водой в качестве подвижной фазы

применяют для определения молекулярной массы и времени удерживания. В таблицах приведены соединения с указанием времени удерживания/экспериментальной ММ и/или данных ЯМР.

Для внутреннего согласования на схемах реакций, приведенных в методиках от А до АА, продукт, полученный в каждой методике, обозначен в виде структуры А4, В4, С3 и т. п., и некоторые переменные являются такими, как определено в соответствующей методике, но должно быть понятно, что, например, А4 обладает такой же структурой, как и С3. Таким образом, разные методики можно использовать для получения сходных соединений.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, можно получить по методикам, известным специалистам в данной области техники и представленным на приведенных ниже схемах реакций и в описанных ниже синтезах и примерах. Таблица I содержит соединения вместе с экспериментальными значениями m/e , полученными с помощью масс-спектропии, и/или данные ЯМР. Эти соединения можно получить по методикам синтеза, сходным с указанными в последнем столбце, с использованием соответствующих реагентов.

Методика А



Методика А, стадия 1:

К раствору А1 ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$ и $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (10 ммоль, 1 экв.) в 30 мл безводного CH_2Cl_2 прибавляют тиокарбонилдипиридон (1,2 экв.). После перемешивания в течение ночи раствор разбавляют с помощью CH_2Cl_2 , промывают с помощью 1 н HCl , H_2O (2х), и насыщенным водным раствором NaCl (2х). Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенное

вещество очищают с помощью флэш-хроматографии и получают А2 ($R^3 = \text{CH}_3$ и $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

5

Методика А, стадия 2:

10

Раствор 3,5-дифторбензиламина (0,15 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (0,15 мл) прибавляют к раствору А2 ($R^3 = \text{CH}_3$ и $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (0,1 ммоль, 1 экв.) в безводном CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор прибавляют к смоле МР-ТsОН (2–3 экв.) и разбавляют с помощью CH_3CN . Суспензию перемешивают в течение ночи. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют и получают А3 ($R^1 = 3,5$ -дифторбензил, $R^3 = \text{CH}_3$, и $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

15

20

Методика А, стадия 3:

25

К раствору А3 ($R^1 = 3,5$ -дифторбензил, $R^3 = \text{CH}_3$, и $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (10 мг) в CH_3OH (1 мл) прибавляют NH_4OH (0,44 мл) и трет-бутил пероксид водорода (0,1 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 дней. Раствор концентрируют, полученный остаток растворяют в CH_3OH (1,2 мл) и обрабатывают с помощью смолы сульфоновой кислоты. Суспензию перемешивают в течение ночи и смолу промывают с помощью CH_3OH (4 x 10 мин), а затем ее обрабатывают с помощью 2 н NH_3 в CH_3OH в течение 1 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют и получают неочищенное вещество, которое очищают с помощью препаративной ЖХВД/ЖХМС, элюируя с помощью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ в градиентном режиме и получают А4 ($R^1 = 3,5$ -дифторбензил, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, и $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ЯМР (CD_3OD): δ 6,9, m, 3H; δ 4,8-4,9, m; δ 1,75, d, 2H; δ 1,5, m, 1H; δ 1,42, s, 3H; δ 0,85, d, 3H; δ 0,65, d, 3H, ИЭ (ионизация электрораспылением)-ЖХМС (m/e) 296,1.

30

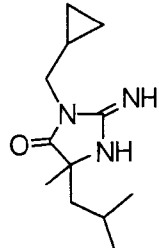
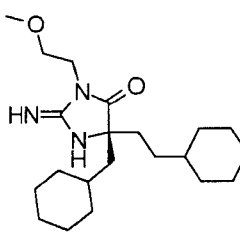
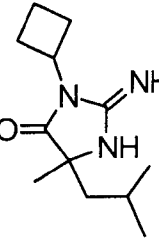
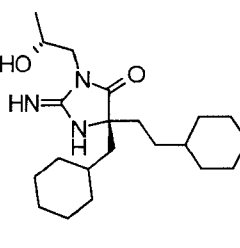
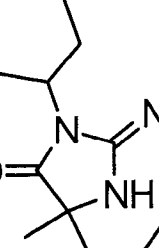
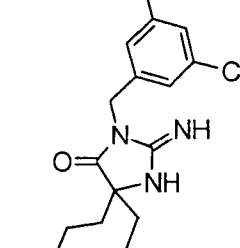
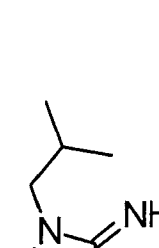
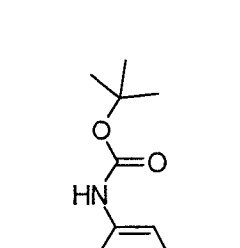
35

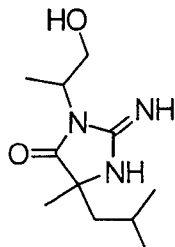
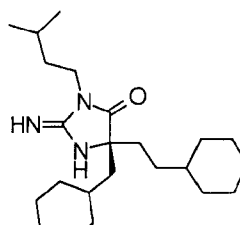
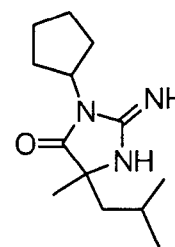
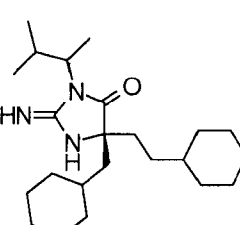
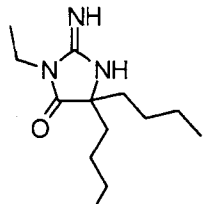
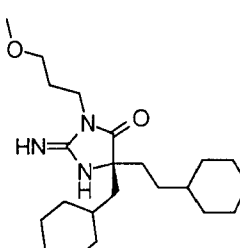
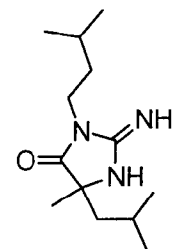
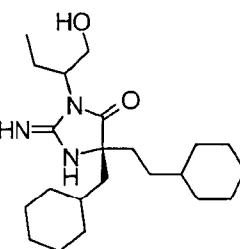
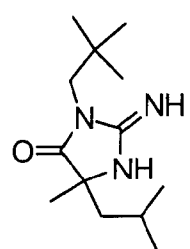
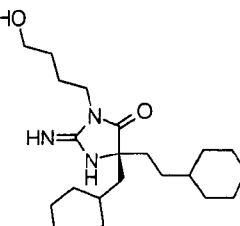
40

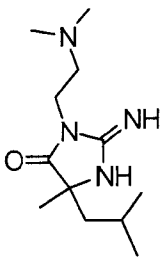
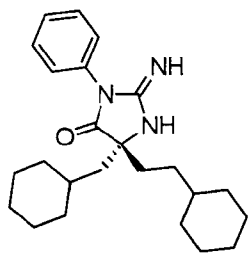
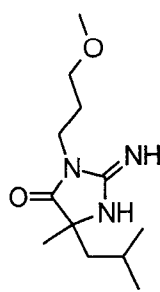
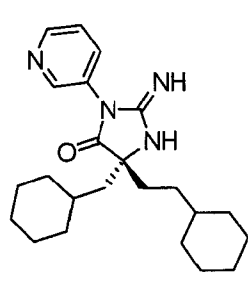
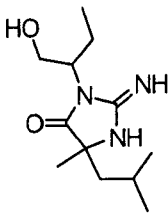
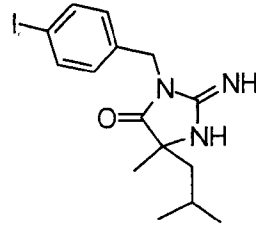
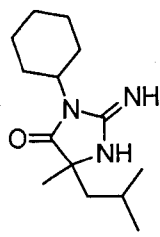
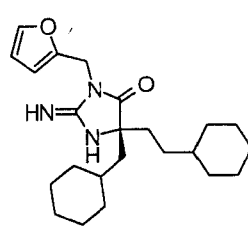
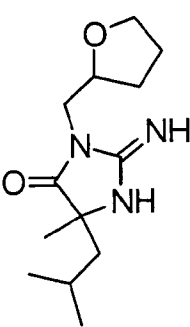
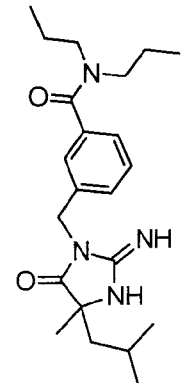
45

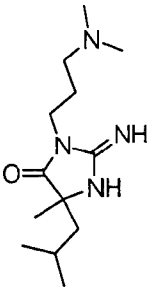
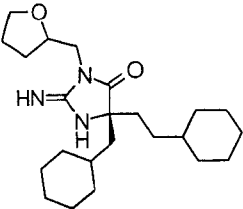
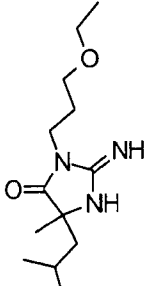
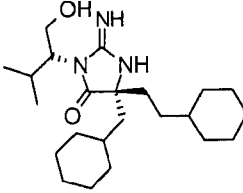
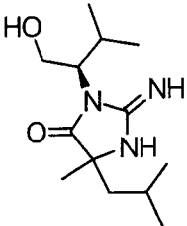
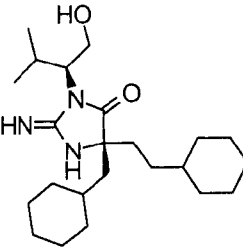
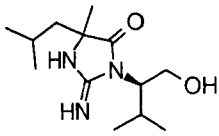
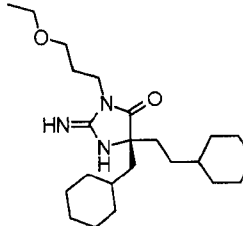
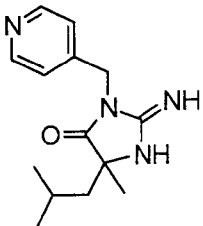
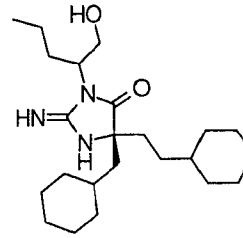
Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичным методикам:

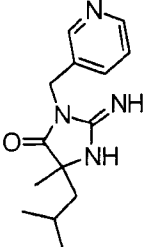
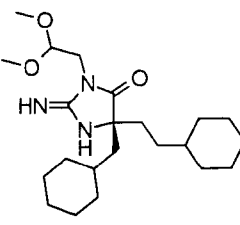
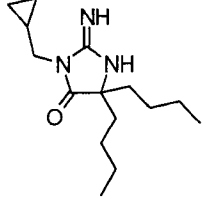
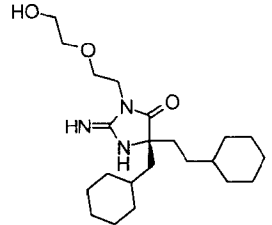
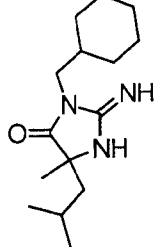
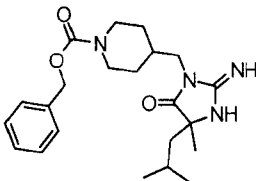
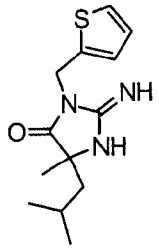
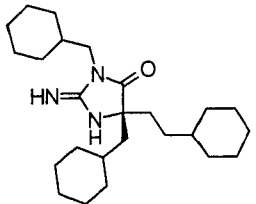
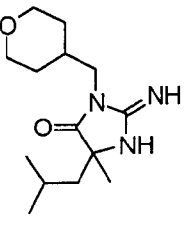
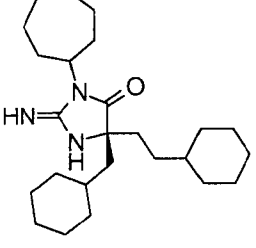
50

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
5							
1		223	224	94		363	364
10							
2		223	224	95		363	364
15							
20							
25							
3		225	226	96		369	370
30							
35							
4		225	226	97		374	375
40							
45							
50							

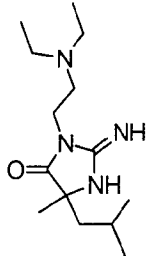
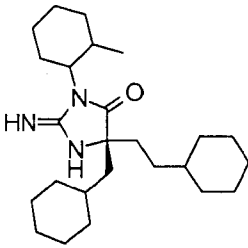
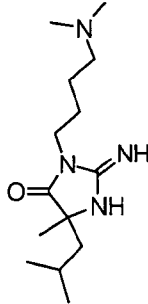
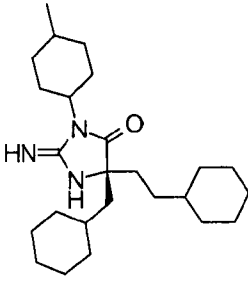
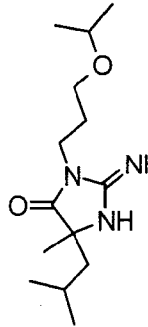
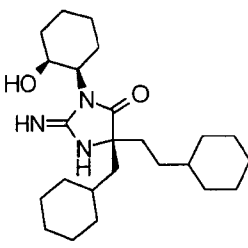
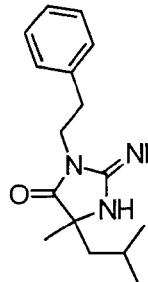
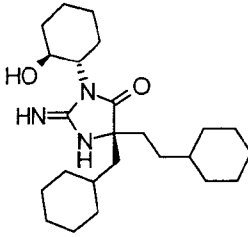
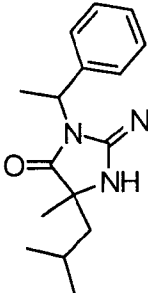
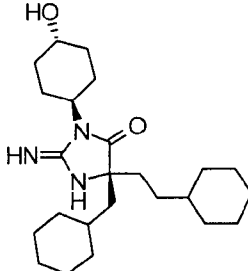
5	5		227	228	98		375	376
10								
15	6		237	238	99		375	376
20								
25	7		239	240	100		377	378
30								
35	8		239	240	101		377	378
40								
45	9		239	240	102		377	378
50								

5	10		240	241	103		381	382
10								
15	11		241	242	104		382	383
20								
25	12		241	242	105		385	386
30								
35	13		251	252	106		385	386
40								
45	14		253	254	107		386	387
50								

5	15		254	255	108		389	390	
10									
15	16		255	256	109		391	392	
20									
25	17		255	256	110		391	392	
30									
35	18		255	256	111		391	392	
40									
45	19		260	261	112		391	392	
50									

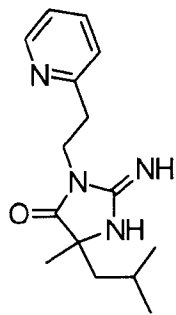
5	20		260	261	113		393	394	
10									
15	21		265	266	114		393	394	
20									
25	22		265	266	115		400	401	
30									
35	23		265	266	116		401	402	
40									
45	24		267	268	117		401	402	

50

5	25		268	269	118		401	402
10								
15	26		268	269	119		401	402
20								
25	27		269	270	120		403	404
30								
35	28		273	274	121		403	404
40								
45	29		273	274	122		403	404
50								

5

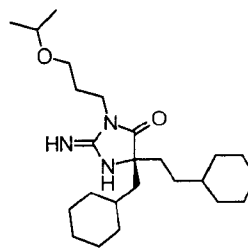
30



274

275

123

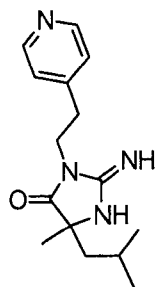


405

406

10

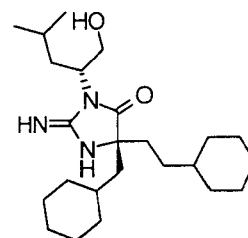
31



274

275

124

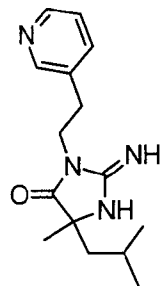


405

406

20

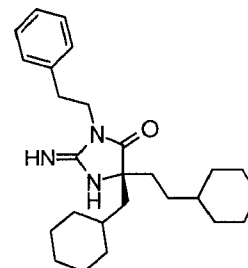
32



274

275

125



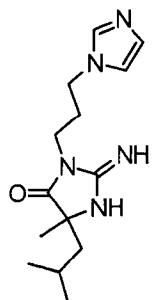
409

410

30

35

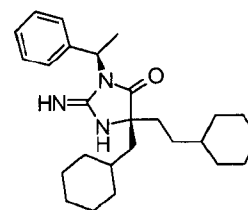
33



277

278

126



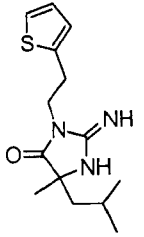
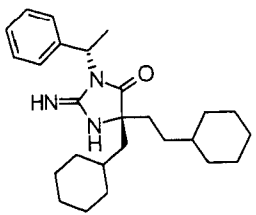
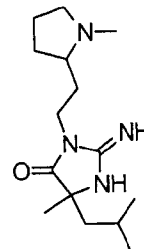
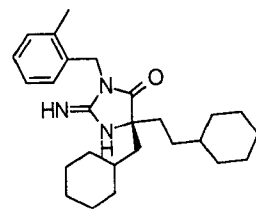
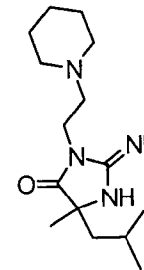
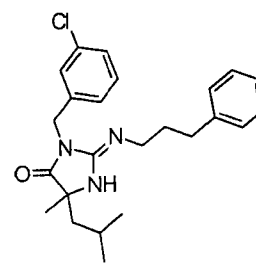
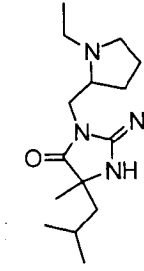
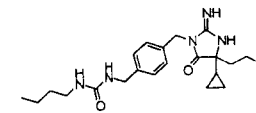
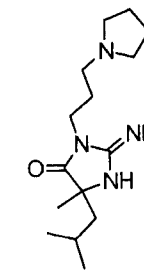
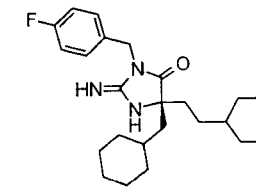
409

410

40

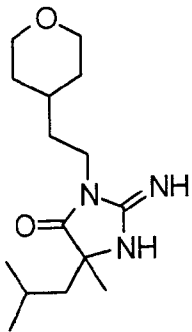
45

50

5	34		279	280	127		409	410	
10									
15	35		280	281	128		409	410	
20									
25	36		280	281	129		411	412	
30									
35	37		280	281	130		413	414	
40									
45	38		280	281	131		413	414	
50									

5

39



281

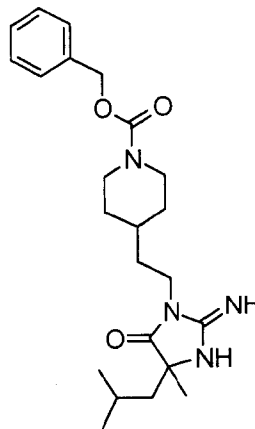
282

132

414

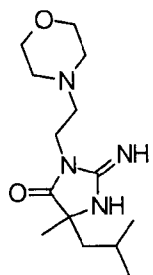
415

10



15

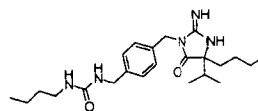
40



282

283

133



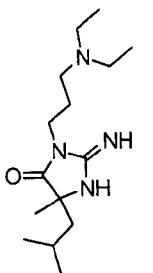
415

416

20

25

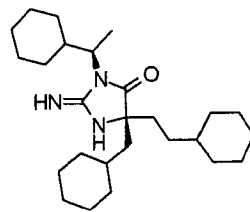
41



282

283

134



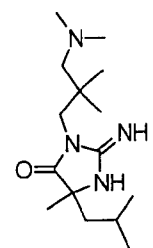
415

416

30

35

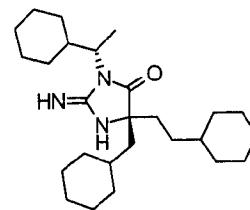
42



282

283

135



415

416

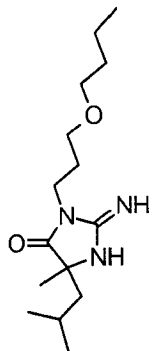
40

45

50

5

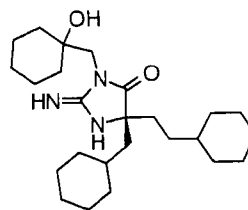
43



283

284

136



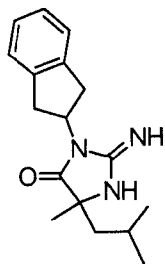
417

418

10

15

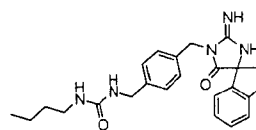
44



285

286

137



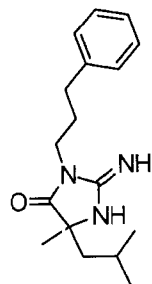
419

420

20

25

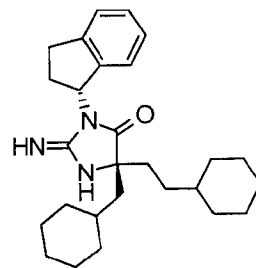
45



287

288

138



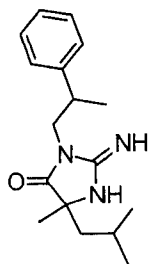
421

422

30

35

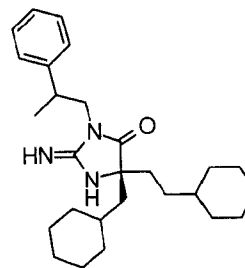
46



287

288

139



423

424

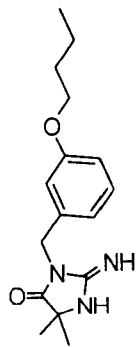
40

45

50

5

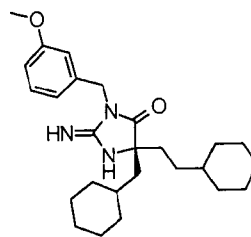
47



289

290

140



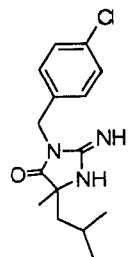
425

426

10

15

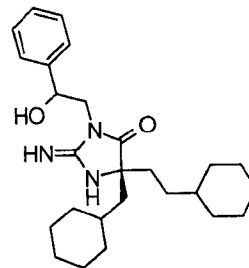
48



293

294

141



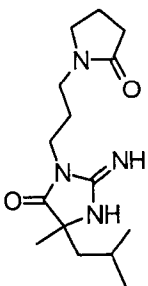
425

426

20

25

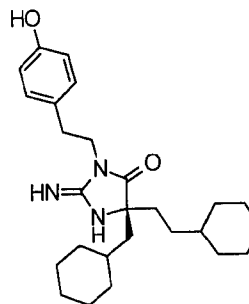
49



294

295

142



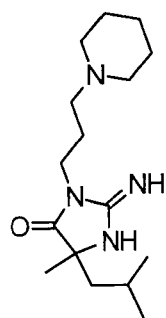
425

426

30

35

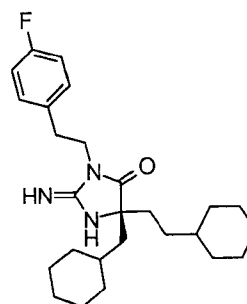
50



294

295

143



427

428

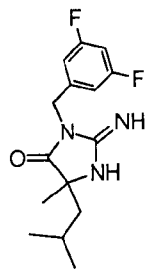
40

45

50

5

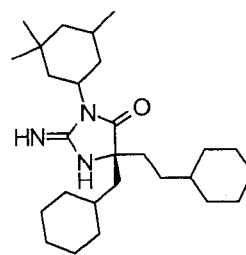
51



295

296

144

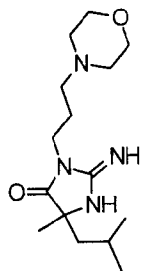


429

430

10

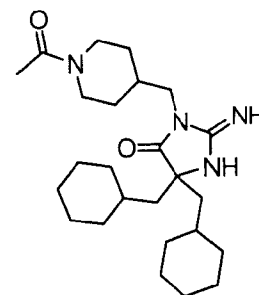
52



296

297

145



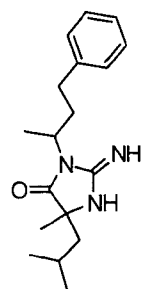
430

431

20

25

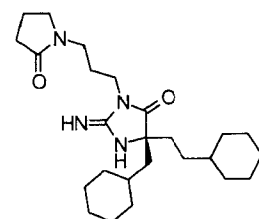
53



301

302

146



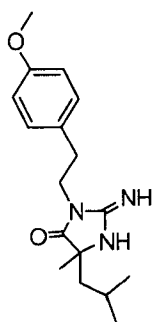
430

431

30

35

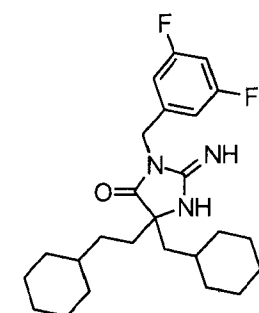
54



303

304

147



431

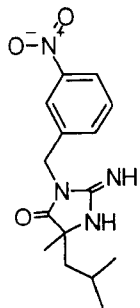
432

45

50

5

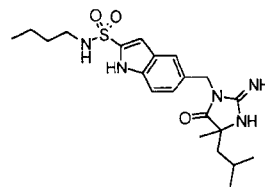
55



304

305

148



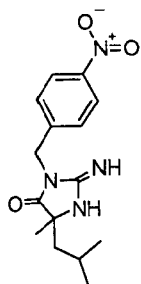
433

434

10

15

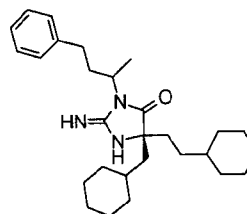
56



304

305

149



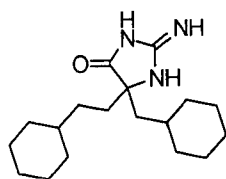
437

438

20

25

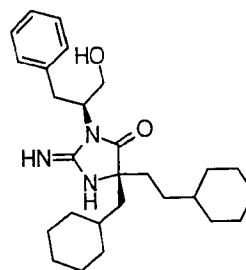
57



305

306

150



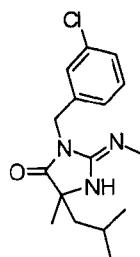
439

440

30

35

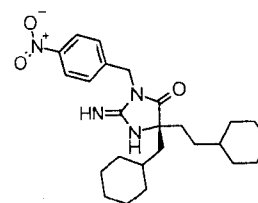
58



307

308

151



440

441

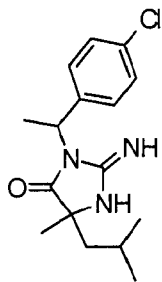
40

45

50

5

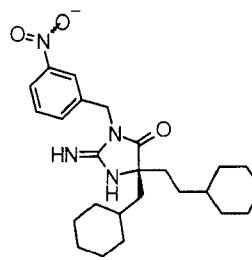
59



307

308

152



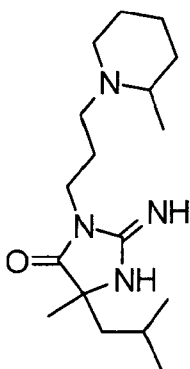
440

441

10

15

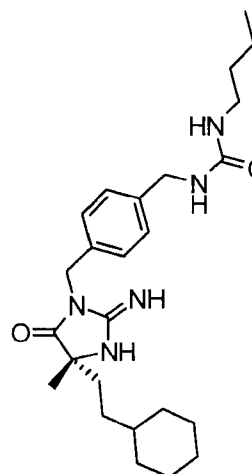
60



308

309

153



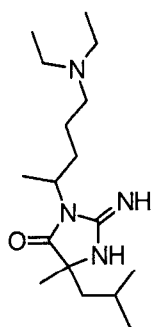
441

442

25

30

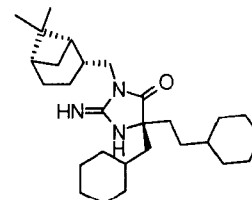
61



310

311

154



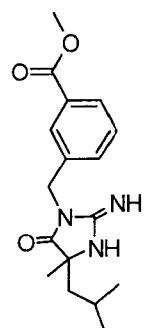
441

442

35

40

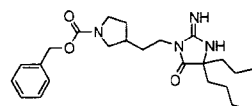
62



317

318

155



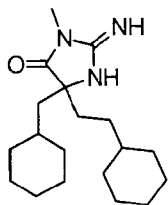
442

443

50

5

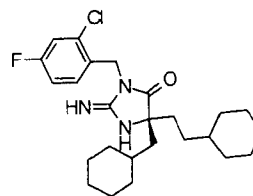
63



319

320

156



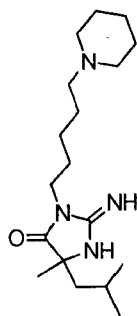
447

448

10

15

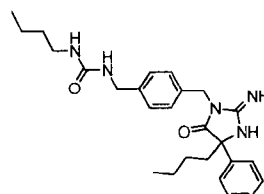
64



322

323

157



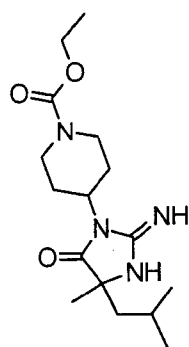
449

450

20

25

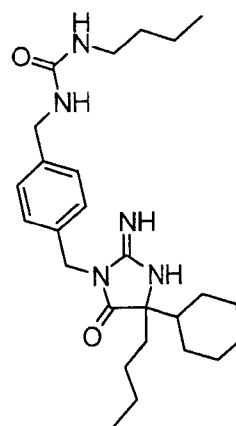
65



324

325

158



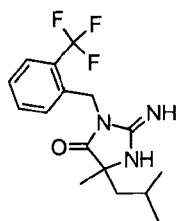
455

456

35

40

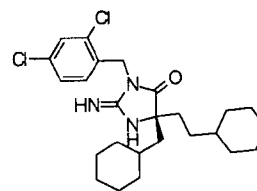
66



327

328

159



463

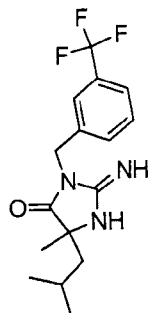
464

45

50

5

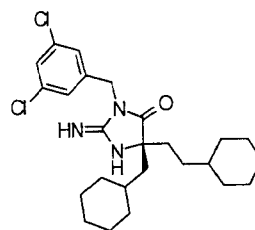
67



327

328

160



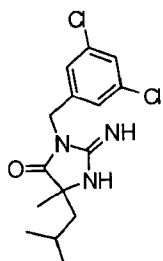
463

464

10

15

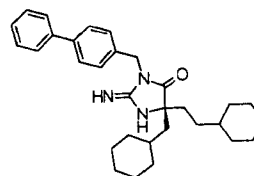
68



327

328

161



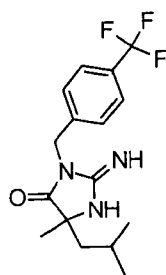
471

472

20

25

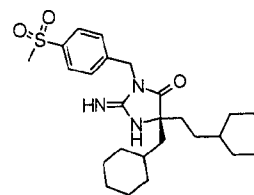
69



327

328

162



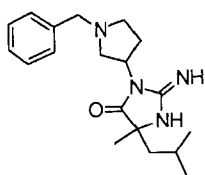
473

474

30

35

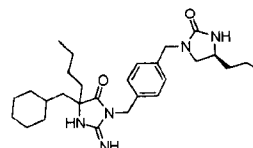
70



328

329

163



481

482

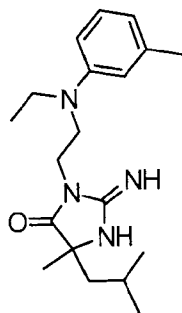
40

45

50

5

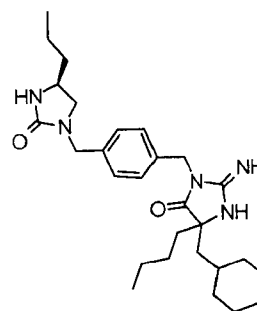
71



330

331

164



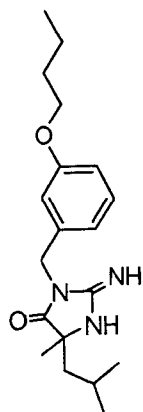
481

482

10

15

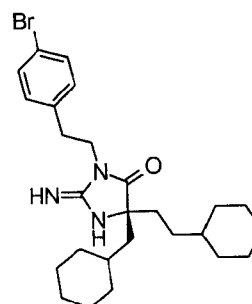
72



331

332

165



487

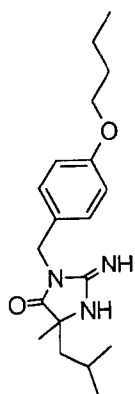
488

20

25

30

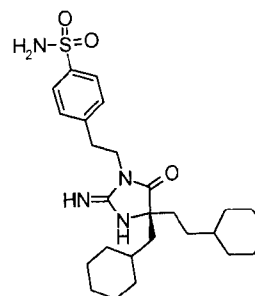
73



331

332

166



488

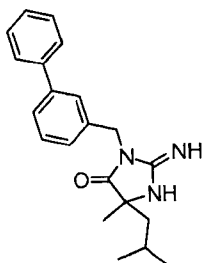
489

35

40

45

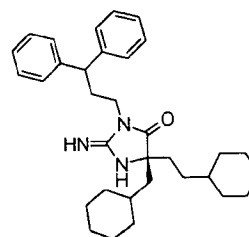
74



335

336

167



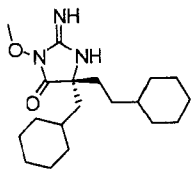
499

500

50

5

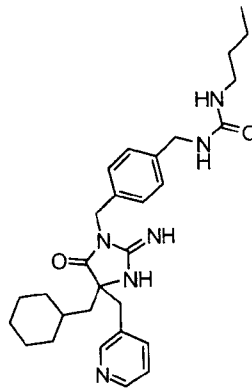
75



335

336

168



504

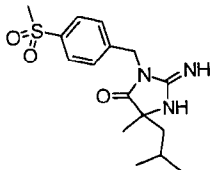
505

10

15

20

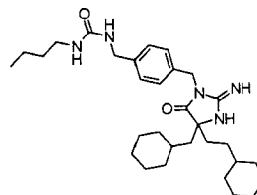
76



337

338

169



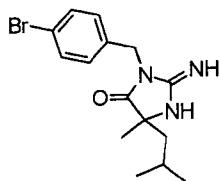
523

524

25

30

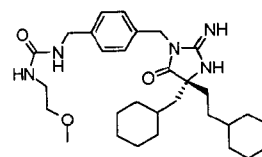
77



337

338

170



525

526

35

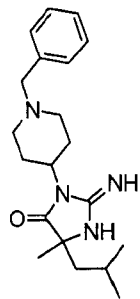
40

45

50

5

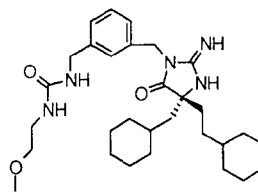
78



342

343

171



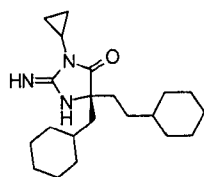
525

526

10

15

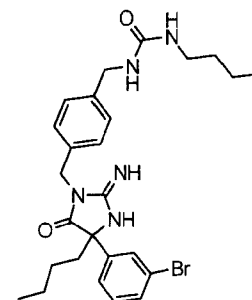
79



345

346

172



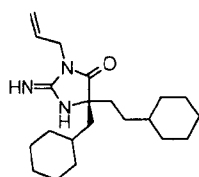
527

528

20

25

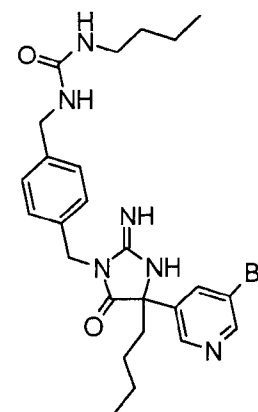
80



345

346

173



528

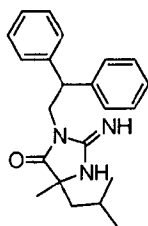
529

30

35

40

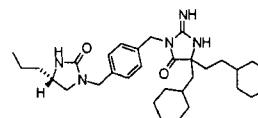
81



349

350

174

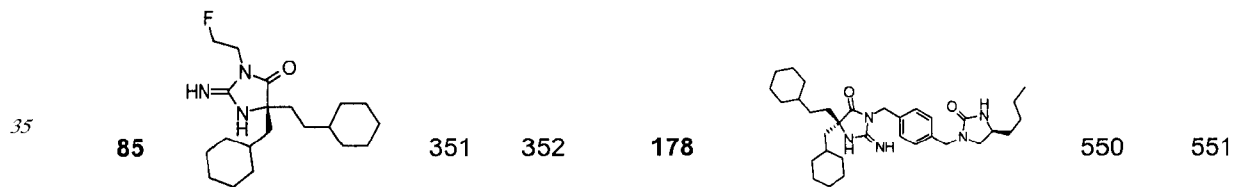
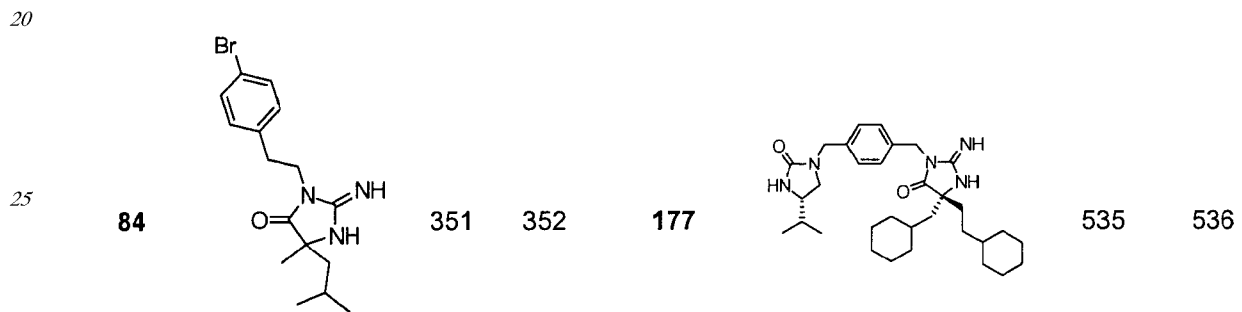
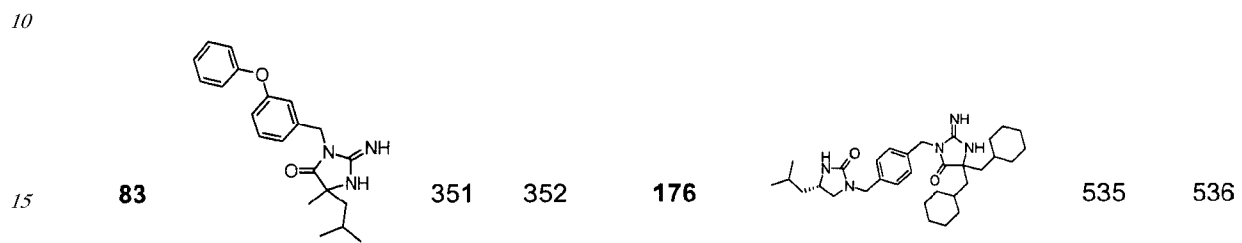
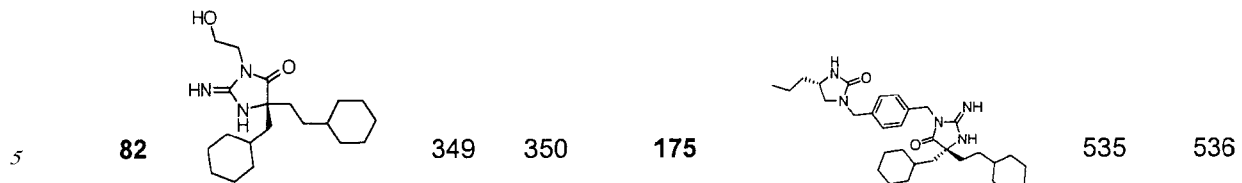


535

536

45

50



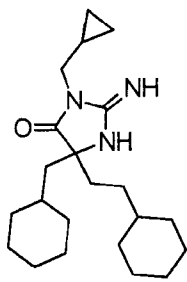
40

45

50

5

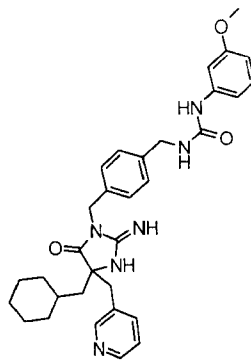
86



359

360

179



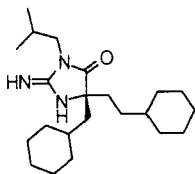
554

555

10

15

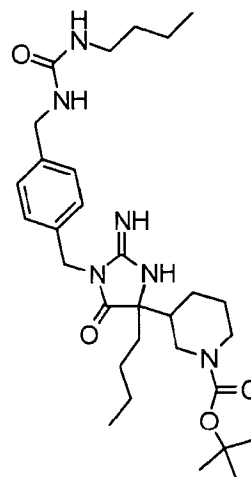
87



361

362

180



556

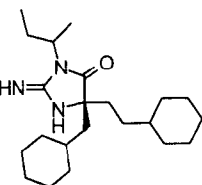
557

20

25

30

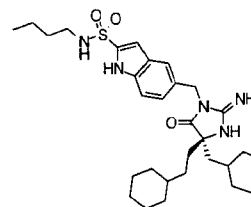
88



361

362

181



569

570

35

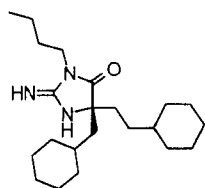
40

45

50

5

89



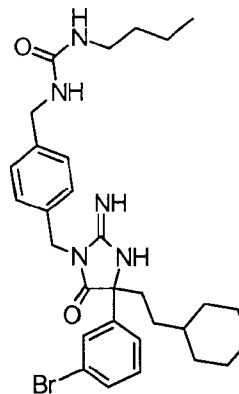
361

362

182

581

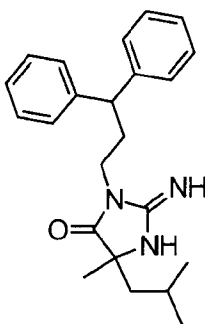
582



10

15

90



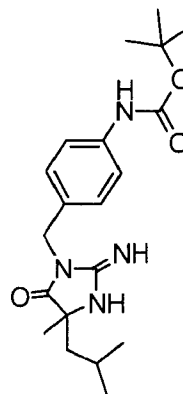
363

364

183

374

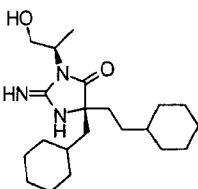
NA



25

30

91



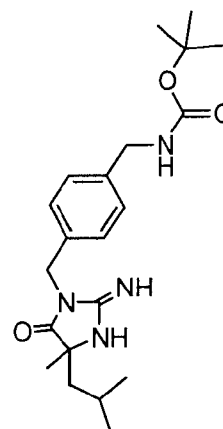
363

364

184

388

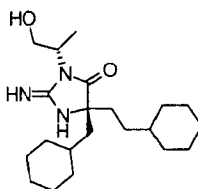
NA



40

45

92



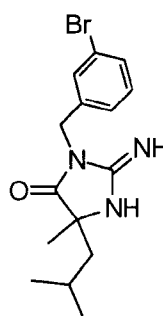
363

364

185

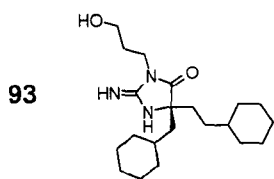
337

NMR



50

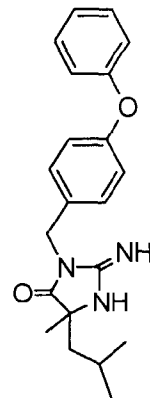
5



363

364

186



351

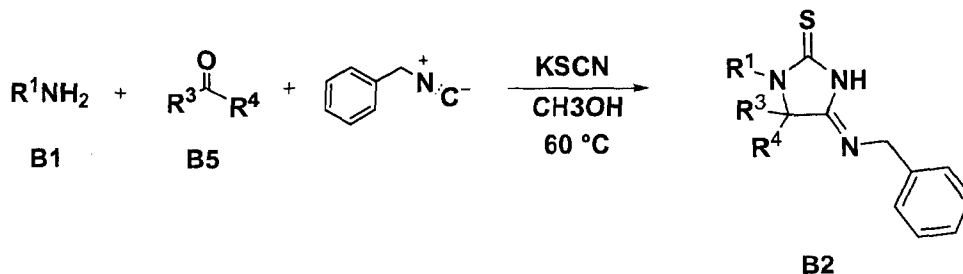
NMR

10

15

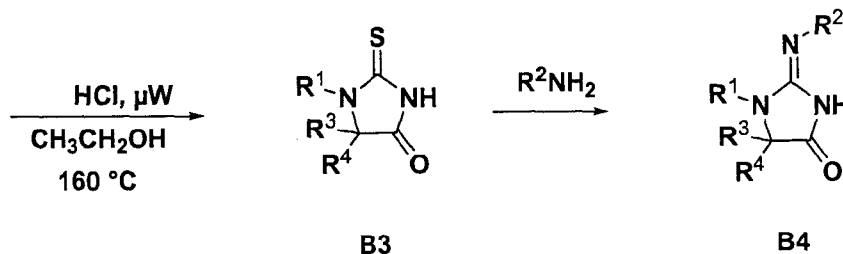
Методика В

20



25

30



35

40

Используют модифицированную литературную методику (Ugi, *l. Angew. Chem.* 1962, 74 9-22).

45

Методика В, стадия 1:

50

К раствору В1 (HCl соль, $R^1 = 3\text{-хлорфенетил}$) (1,1 г, 5,73 ммоль) в безводном CH_3OH (15 мл) прибавляют тиоцианат калия (0,56 г, 5,73 ммоль). Реакционную смесь нагревают при $60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат прибавляют к В5 ($R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{iBu}$) (0,72 мл, 5,73 ммоль) и бензилизоцианиду

(0,77 мл, 6,3 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи, а затем раствор концентрируют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом в гексане и получают 0,28 г В2 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, и $R^1 = 3\text{-хлорфенетил}$).

Методика В, стадия 2:

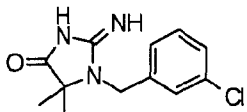
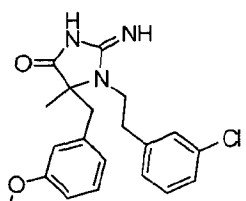
Раствор 40% HCl в $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ прибавляют к В2 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, и $R^1 = 3\text{-хлорфенетил}$) и раствор нагревают в микроволновой печи при 160°C в течение 30 мин. Раствор концентрируют и очищают с помощью препаративной ЖХВД с обращенной фазой, элюируя с помощью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (с прибавлением 0,1 % муравьиной кислоты) в градиентном режиме и получают В3 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, и $R^1 = 3\text{-хлорфенетил}$).

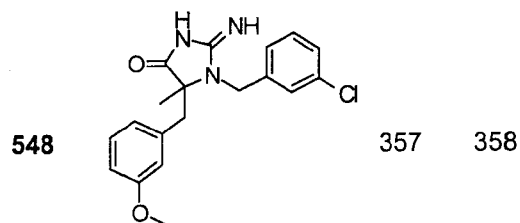
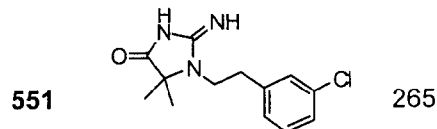
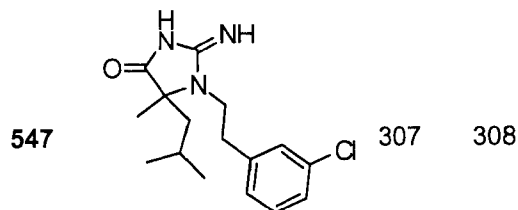
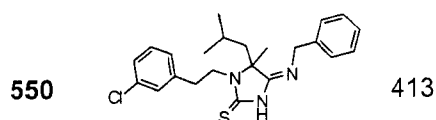
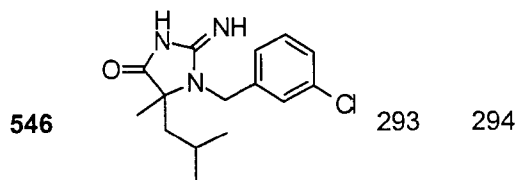
Методика В, стадия 3:

Соединение В4 ($R^2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, и $R^1 = 3\text{-хлорфенетил}$) получают из В3 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, и $R^1 = 3\text{-хлорфенетил}$) по методике, аналогичной методике А, стадия 3.

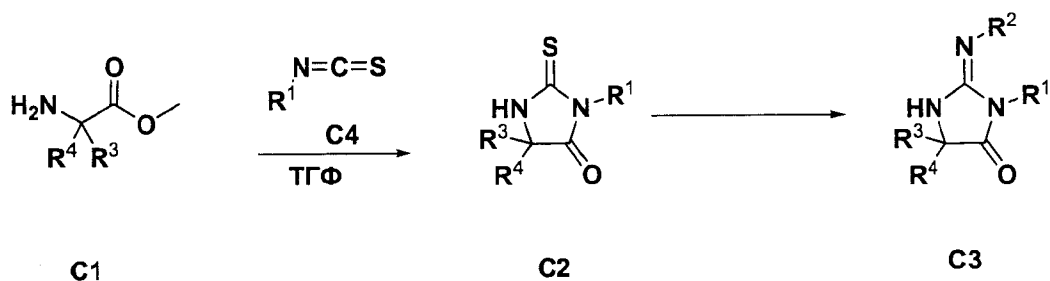
ЯМР(CD_3OD): δ 8,1, br, 1H; δ 7,35, s, 1H; δ 7,25, m, 3H; δ 3,6, m, 1H; δ 3,4, m, 1 H; δ 3,0, m, 1H; δ 2,8, m, 1 H; δ 1,75, m, 1H; δ 1,6, m, 1H; δ 1,35, m, 1H; δ 1,2 s, 3H; δ 0,8, m, 6H. ИЭ-ЖХМС (m/e): 308,1.

Указанные ниже соединения получают по аналогичным методикам

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
545		251	252	549		371	372



Методика С



Методика С, стадия 1:

Раствор C1 ($R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) (50 мг, 0,25 ммоль) и C4 ($R^1 = 3$ -
 хлорфенил) (38 мкл, 0,26 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение
 ночи. Прибавляют трисаминовую смолу (2 экв.) и полистиролизоцианатную
 смолу (2 экв.) и смесь перемешивают. Через 3 ч суспензию фильтруют и смолу
 промывают с помощью CH_2Cl_2 (3x) и CH_3OH (3x). Фильтрат концентрируют и
 получают C2 ($R^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) (60 мг, 68%).

Методика С, стадия 2:

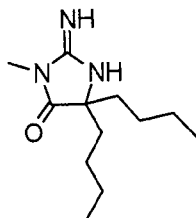
Соединение С3 ($R^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) получают из
 С2 ($R^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) по методике, аналогичной методике А, стадия 3. ЯМР(CDCl_3): δ 7,4, м, 2H; δ 7,2, м, 2H; δ 5,0, с, 2H; δ 1,7, м, 4H; δ 1,1, м, 8H; δ 0,7; м, 6H. ИЭ-ЖХМС (m/e): 336,1.

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
641		209	210	655		329	330
642		211	212	656		329	330
643		215	216	657		335	336

5

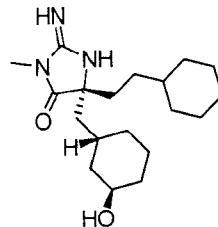
644



225

226

658

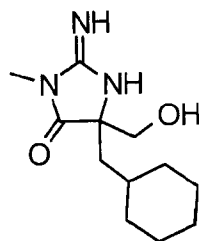


335

336

10

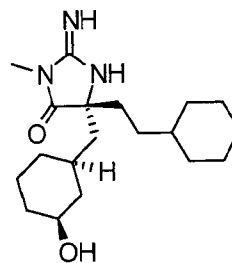
645



239

240

659

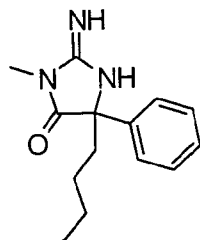


335

336

20

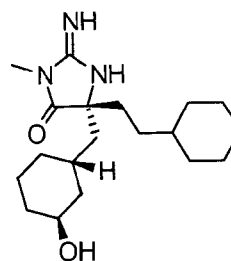
646



245

246

660



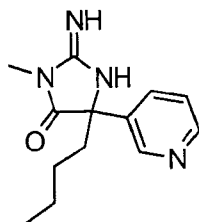
335

336

25

30

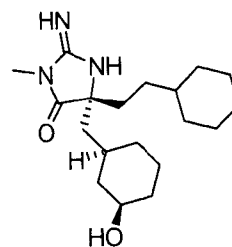
647



246

247

661



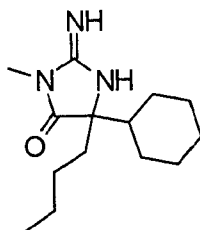
335

336

35

40

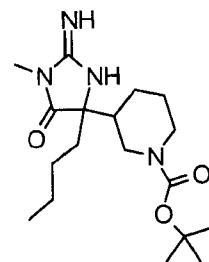
648



251

252

662



352

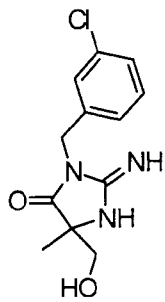
353

45

50

5

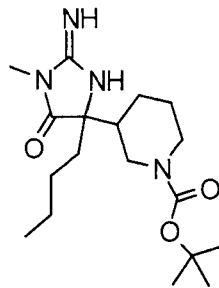
649



267

268

663

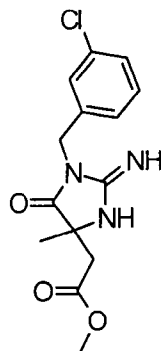


352

353

10

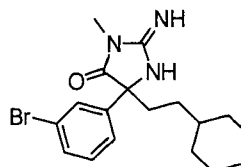
650



309

310

664



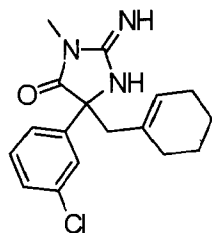
377

378

20

25

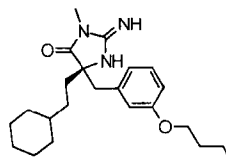
651



317

318

665



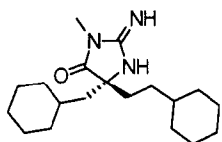
385

386

30

35

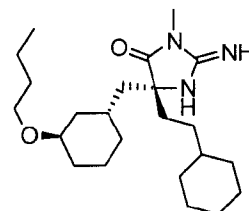
652



319

320

666



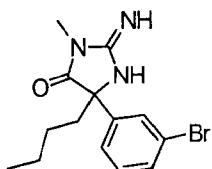
391

392

40

45

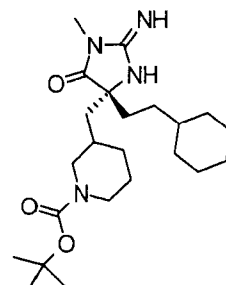
653



323

324

667



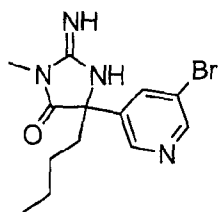
420

421

50

5

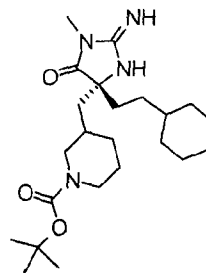
654



324

325

668



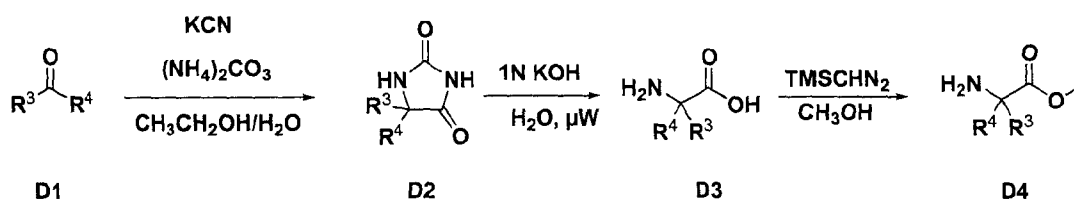
420

421

10

Методика D

15



20

D1

D2

D3

D4

Методика D, стадия 1:

25

Смесь D1 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (20 г), цианида калия (40 г) и карбоната аммония (15 г) в этаноле (100 мл) и H_2O (200 мл) нагревают в закрытой колбе при 130°C в течение ночи и после фильтрования с последующей промывкой водой получают 25 г D2 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

30

Методика D, стадия 2:

35

Раствор 2 н KOH (3 экв.) прибавляют к D2 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (1 экв.) и обрабатывают микроволновым излучением при 185°C в течение 3 ч с последующим прибавлением концентрированной HCl к раствору до получения $\text{pH} = 2-3$. Твердое вещество отфильтровывают и промывают водой и получают D3 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

40

45

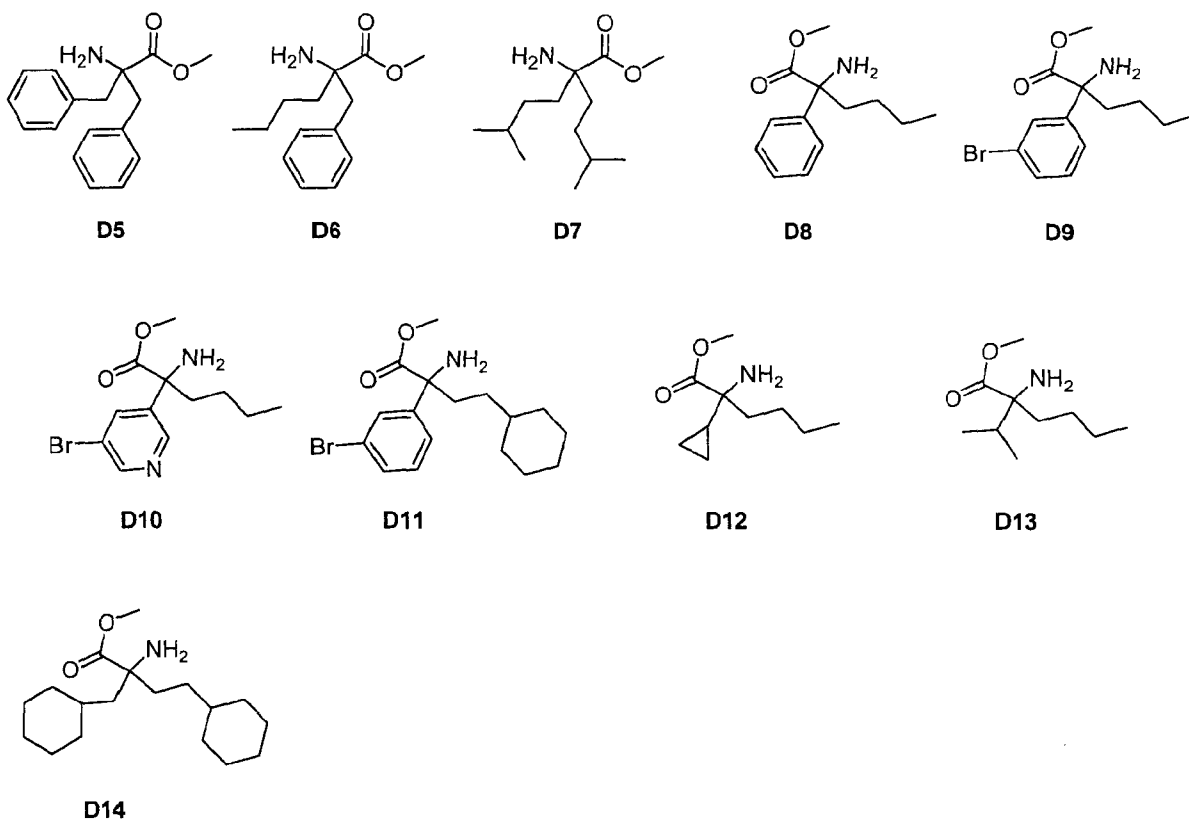
Методика D, стадия 3:

50

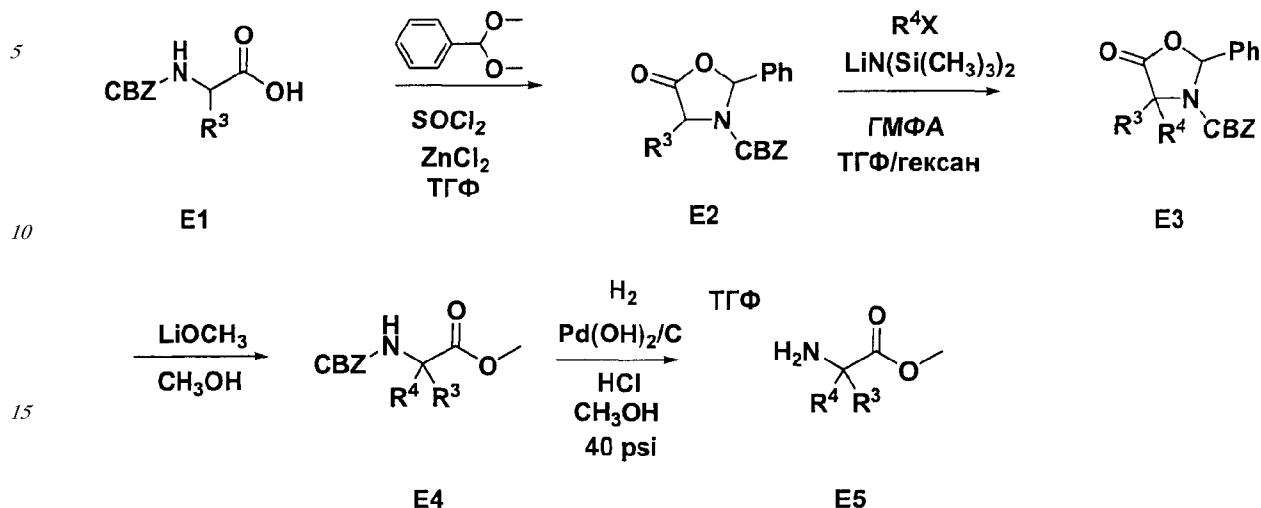
Раствор триметилсилдiazометана в гексане (2 н) (2 экв.) по каплям прибавляют к раствору D3 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (1 экв.) в безводном CH_3OH (30 мл). Че-

рез 1 ч прибавляют еще 2 экв. триметилсилилдиазометана в гексане (2 н) и реакцию смесь перемешивают в течение 20 мин, а затем ее концентрируют. Остаток растворяют в 0,2 н растворе HCl (25 мл) и промывают эфиром (3х). Насыщенный раствор Na₂CO₃ прибавляют к водной фазе до щелочной реакции раствора. Раствор экстрагируют этилацетатом (3х). Органические экстракты объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют и получают D4 (R³ = R⁴ = CH₂C₆H₅).

Указанные ниже сложные аминоэфиры получают по аналогичной методике.



Методика Е



Методика Е, стадия 1:

25

30

35

40

Тионилхлорид (0,47, 6,38 ммоль) по каплям прибавляют к раствору E1 ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (2 г, 6,38 ммоль) и диметилацетата бензальдегида (0,96 мл, 6,38 ммоль) в безводном ТГФ при 0 °С в атмосфере N_2 . Через 5 мин, ZnCl_2 (0,87 г, 6,38 ммоль) прибавляют и реакционную смесь перемешивают при 0 °С. Через 3 ч прибавляют дополнительное количество ZnCl_2 (0,18 г, 1,28 ммоль) и тионилхлорида (0,1 мл, 1,28 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь при перемешивании выливают в суспензию лед/ H_2O . Смесь периодически перемешивают, пока не растает лед. Водный раствор экстрагируют эфиром (3х). Объединенные органические экстракты промывают с помощью H_2O (3х), насыщенного водного раствора NaHCO_3 (1х) и H_2O (2х). Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом в гексане, и получают соединение E2 ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Методика Е, стадия 2:

45

50

Раствор гексаметилдисилазида лития в гексане (1,0 М, 1,65 мл, 1,64 ммоль) в атмосфере N_2 по каплям прибавляют к раствору E2 ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (600 мг, 1,49 ммоль) и ГМФА (гексаметилфосфорамид) (0,85 мл) в ТГФ (6,5 мл), охлаж-

денному до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 15 мин по каплям прибавляют изобутилийодид (0,52 мл, 4,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. Реакционную смесь нагревают до $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, перемешивают в течение 2 ч и нагревают до комнатной температуры в течение ночи. Реакционный раствор выливают в смесь (насыщенный водный раствор NaHCO_3)/эфир/лед. Водный слой экстрагируют эфиром (3х). Органические экстракты объединяют и промывают рассолом (2х). Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом в гексане, и получают соединение E3 ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

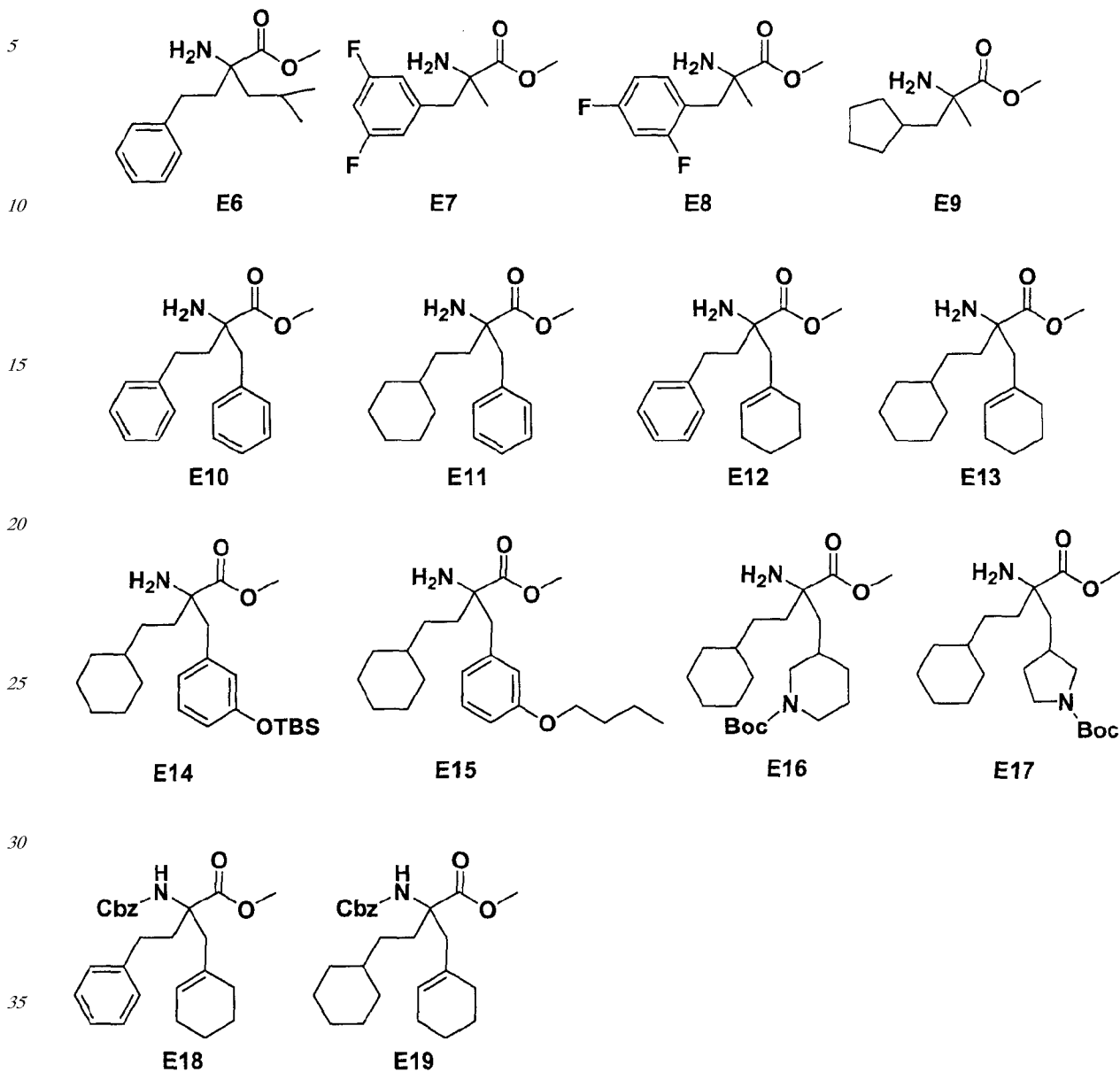
Методика E, стадия 3:

Раствор метоксида лития (1 н в CH_3OH) (0,36 мл, 0,36 ммоль) прибавляют к соединению E3 ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Реакционную смесь встряхивают при комнатной температуре в течение 50 мин. Прибавляют еще 0,55 экв. метоксида лития. Через 2,5 ч к реакционной смеси прибавляют насыщенный водный раствор NaHSO_3 (0,75 мл) и этилацетат (3 мл) и встряхивают в течение 15 мин. Суспензию фильтруют. Полученное белое твердое вещество промывают с помощью насыщенного водного раствора NaHSO_3 (1х) и этилацетата (1х). Водную фазу фильтрата отделяют и экстрагируют этилацетатом (2х). Органические экстракты объединяют и промывают с помощью насыщенного водного раствора NaHSO_3 (8х). Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют и получают E4 ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (109 мг, 87%).

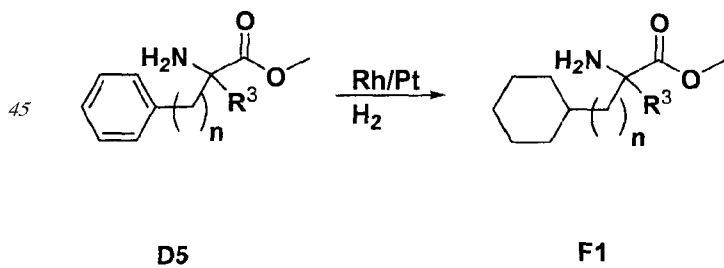
Методика E, стадия 4:

К раствору E4 ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (109 мг, 0,28 ммоль) в CH_3OH (4 мл) прибавляют 1 н HCl (0,28 мл, 0,28 ммоль) и 20% гидроксид палладия на угле (22 мг). Реакционную смесь гидрируют при давлении, равном 40 фунтов/дюйм². Через 2,5 ч реакционную смесь фильтруют и катализатор промывают с помощью CH_3OH (3х). Фильтрат концентрируют и получают E5 ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (78 мг, 96%).

Указанные ниже сложные аминокислоты получают по аналогичной методике.

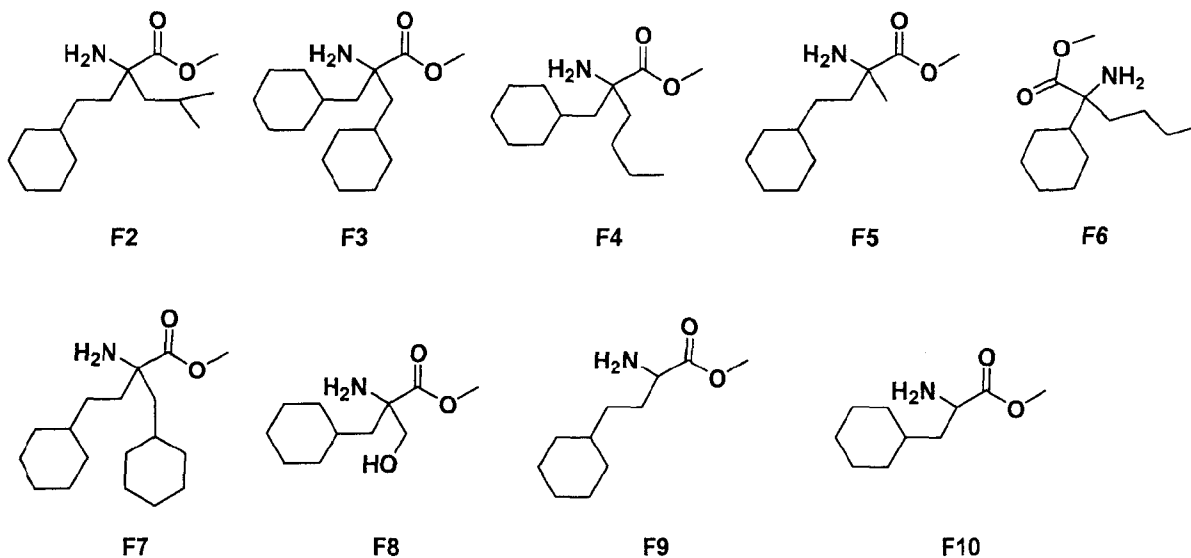


40 Методика F

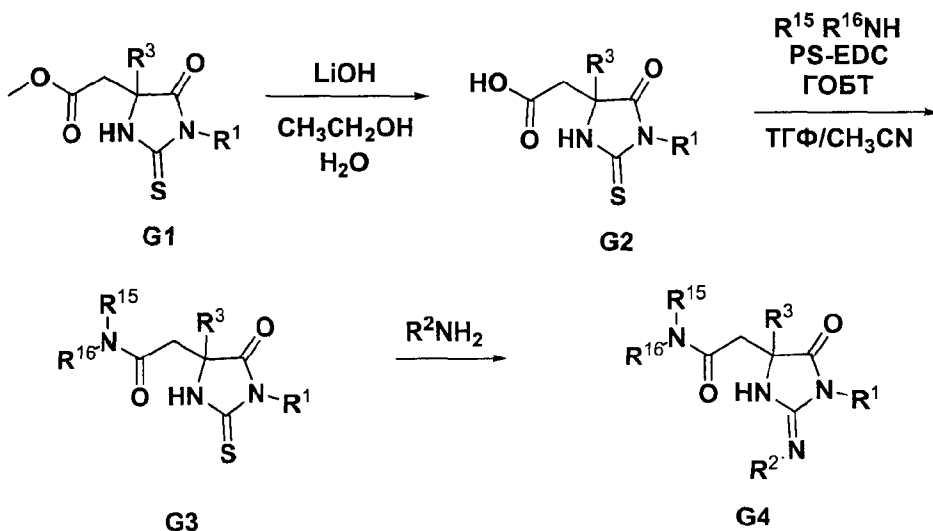


500 мл метанольного раствора 20 г D5 ($R^3 = \text{бензил}$, $n = 1$) с 1,5 экв. HCl гидрируют с использованием 1 г Rh/C (5 мас./мас.%) и 2 г Pt/C (5 мас./мас.%) при давлении, равном 60 фунтов/дюйм², в течение 2 дней. Твердое вещество отфильтровывают и промывают избытком метанола. Объединенный раствор выпаривают и получают 20 г F1 ($R^3 = \text{циклогексилметил}$, $n = 1$) в виде соли с HCl.

Указанные ниже сложные аминокэфирные являются примерами, полученными по аналогичной методике.



Методика G



Методика G, стадия 1:

5 К раствору G1 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $R^3 = \text{CH}_3$) (400 мг, 1,23 ммоль, полученному по методике, аналогичной методике С, стадия 1) в этаноле (5 мл) прибавляют моногидрат гидроксида лития (100 мг, 2,45 ммоль) в H_2O (0,5 мл). Через 2,5 ч, прибавляют еще одну порцию моногидрата гидроксида лития (100 мг, 2,45
10 ммоль). Через 5,5 ч реакционную смесь разбавляют с помощью H_2O (15 мл) и экстрагируют эфиром (2х). Раствор 30% HCl прибавляют к водной фазе до установления значения $\text{pH} = 1\text{-}2$. Раствор насыщают с помощью NaCl и экстрагируют этилацетатом (3х). Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют и получают G2 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $R^3 = \text{CH}_3$) (357 мг, 93%).

Методика G, стадия 2:

20 Раствор бензиламина (1,2 экв.) прибавляют к G2 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $R^3 = \text{CH}_3$) (1 экв.), ГОБТ (1,5 экв.) полистирольную смолу EDC (94 мг, 1,53 ммоль/г, 3 экв.)
25 в смеси 1:1 ТГФ: CH_3CN (1 мл). Реакционную смесь встряхивают в течение ночи при комнатной температуре. Прибавляют трисаминовую смолу (85 мг, 3,38 ммоль/г, 6 экв.) и изоцианатную смолу (100 мг, 1,47 ммоль/г, 3 экв.). Через 6 ч суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют и получают G3 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{15} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ и $R^{16} = \text{H}$).
30

Методика G, стадия 3:

35 Соединение G4 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R^{15} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ и $R^{16} = \text{H}$) получают из G3 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{15} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ и $R^{16} = \text{H}$) по методике, аналогичной методике А, стадия 3.
40

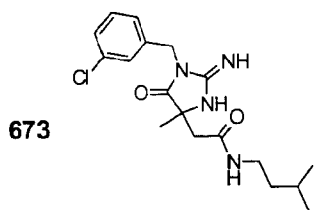
Указанные ниже соединения получают по аналогичным методикам.

45

50

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
5							
10	<p>669</p>	322	323	10	<p>682</p>	412	413
15							
20	<p>670</p>	334	335	20	<p>683</p>	414	415
25							
30	<p>671</p>	336	337	30	<p>684</p>	414	415
35							
40	<p>672</p>	348	349	40	<p>685</p>	414	415
45							
50							

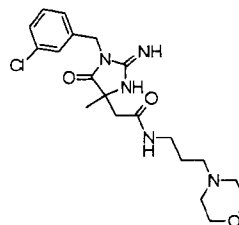
5



364

365

686

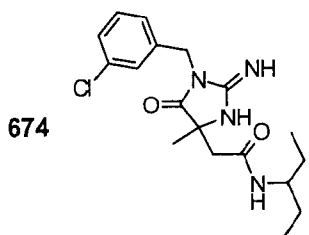


421

422

10

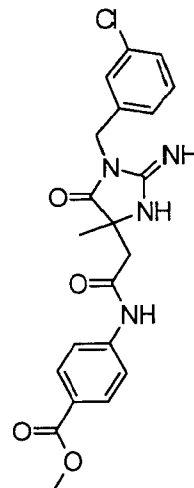
15



364

365

687



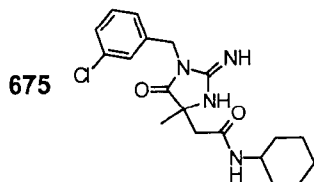
428

429

20

25

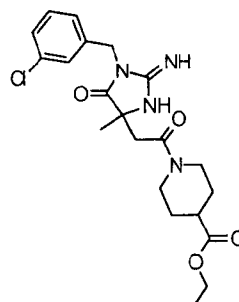
30



376

377

688



434

435

35

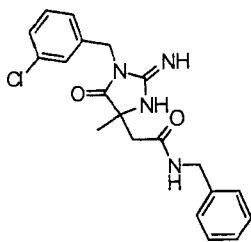
40

45

50

5

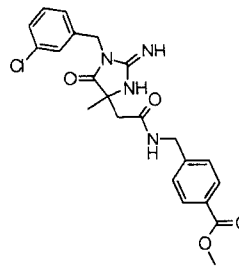
676



384

385

689



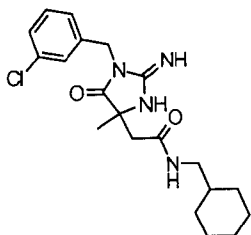
442

443

10

15

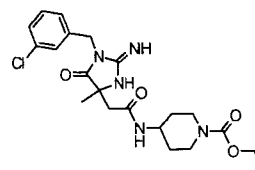
677



390

391

690



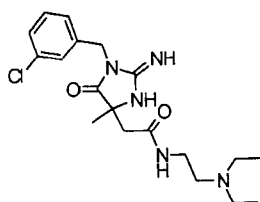
449

450

20

25

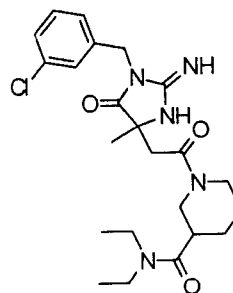
678



393

394

691



461

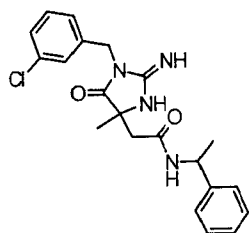
462

30

35

40

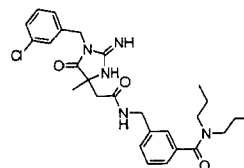
679



398

399

692



511

512

45

50

5

10

15

20

25

30

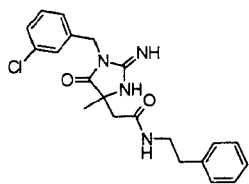
35

40

45

50

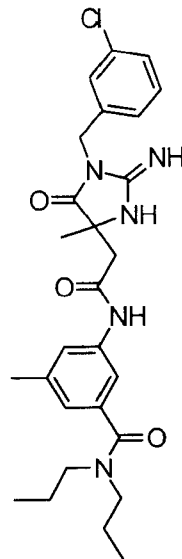
680



398

399

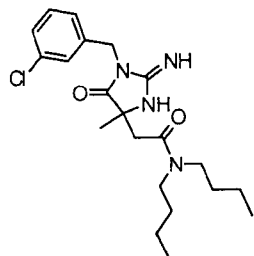
693



511

512

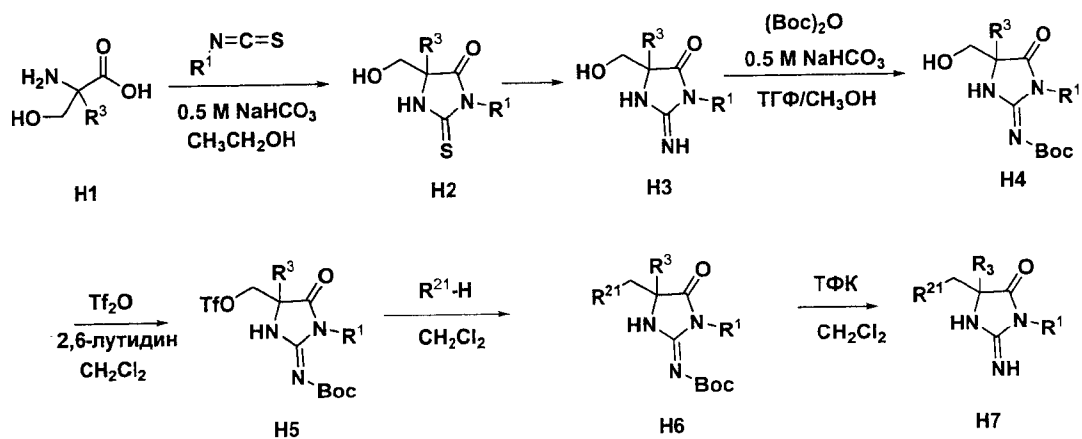
681



406

407

Методика Н



Методика Н, стадия 1:

К раствору Н1 ($R^3 = \text{CH}_3$) (5 г, 39 ммоль) в смеси 1:1 0,5 М NaHCO_3 : $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ прибавляют R^1 -NCS ($R^1 = 3$ -хлорбензил) (11,5 мл, 78 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют водой. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (5х). Органические экстракты объединяют, промывают водой (2х) и сушат над Na_2SO_4 . Раствор фильтруют и растворитель удаляют и получают небольшой объем раствора. Прибавляют гексан и полученную суспензию фильтруют и получают 6,8 г твердого вещества Н2 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) (61%).

Методика Н, стадия 2:

Соединение Н3 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) синтезируют из Н2 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) по методике, аналогичной методике А, стадия 3.

Методика Н, стадия 3:

К раствору неочищенного Н3 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) (14 ммоль) в 1:3 смеси CH_3OH :ТГФ прибавляют 0,5 М NaHCO_3 в H_2O (28 мл, 14 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,69 г, 16,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем хранят при -10 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют рассолом и экстрагируют этилацетатом (4х). Органические экстракты объединяют и промывают рассолом (1х). Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом в гексане и получают 1,5 г Н4 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $R^3 = \text{CH}_3$).

Методика Н, стадия 4:

Раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (128 мкл, 0,76 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) по каплям прибавляют к раствору Н4 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $R^3 = \text{CH}_3$) (200 мг, 0,55 ммоль) и 2,6-лутидина (176 мкл, 2,18 ммоль) при -30 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч. Прибавляют воду (10 мл) при -20 °С и баню со льдом удаляют. Реакционную смесь перемешивают, пока температура не станет равной 0 °С. Органический слой отделяют, сушат над

Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют и получают 310 мг Н5 ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $\text{R}^3 = \text{CH}_3$).

5

Методика Н, стадия 5:

10

Раствор неочищенного Н5 ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $\text{R}^3 = \text{CH}_3$) (0,11 ммоль) и 7 н раствор аммиака в метаноле ($\text{R}^{21}\text{-H} = \text{NH}_2\text{-H}$) (10 экв.) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют. Неочищенное вещество очищают с помощью препаративной ЖХВД с обращенной фазой, элюируя в градиентном режиме с помощью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с прибавлением 0,1% муравьиной кислоты и получают Н6 ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^{21} = \text{NH}_2$).

15

20

Методика Н, стадия 6:

25

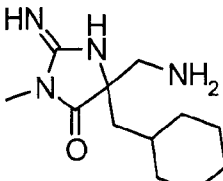
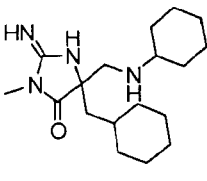
50% Раствор трифторуксусной кислоты в CH_2Cl_2 (2 мл) прибавляют к Н6 ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^{21} = \text{NH}_2$). Через 40 мин растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью препаративной ЖХВД/ЖХМС, элюируя с помощью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ в градиентном режиме, и получают Н7 ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}_3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^{21} = \text{NH}_2$). ЯМР (CDCl_3), δ 7,45, м, 3H; δ 7,35, м, 1H; δ 4,9, м, 2H; δ 3,5, м, 2H; δ 1,65, s, 3H. ИЭ-ЖХМС (m/e) 267,07.

30

35

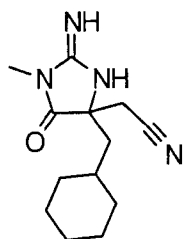
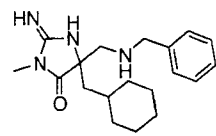
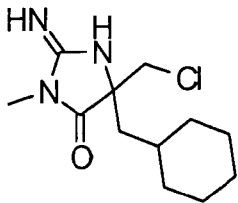
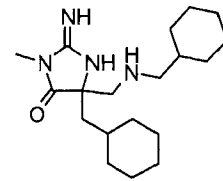
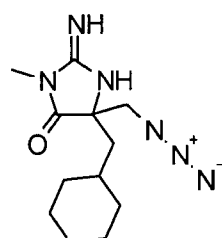
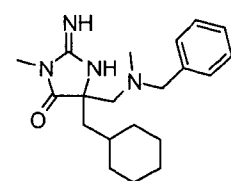
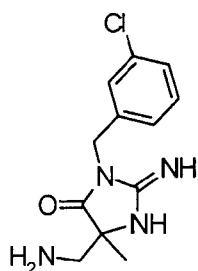
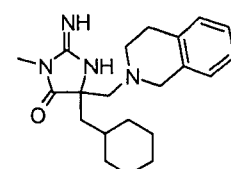
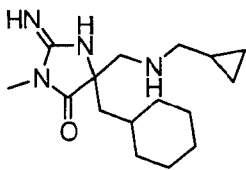
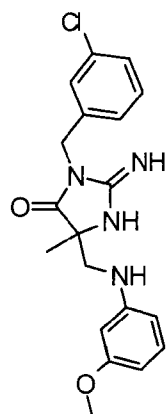
Указанные ниже соединения получают по аналогичным методикам.

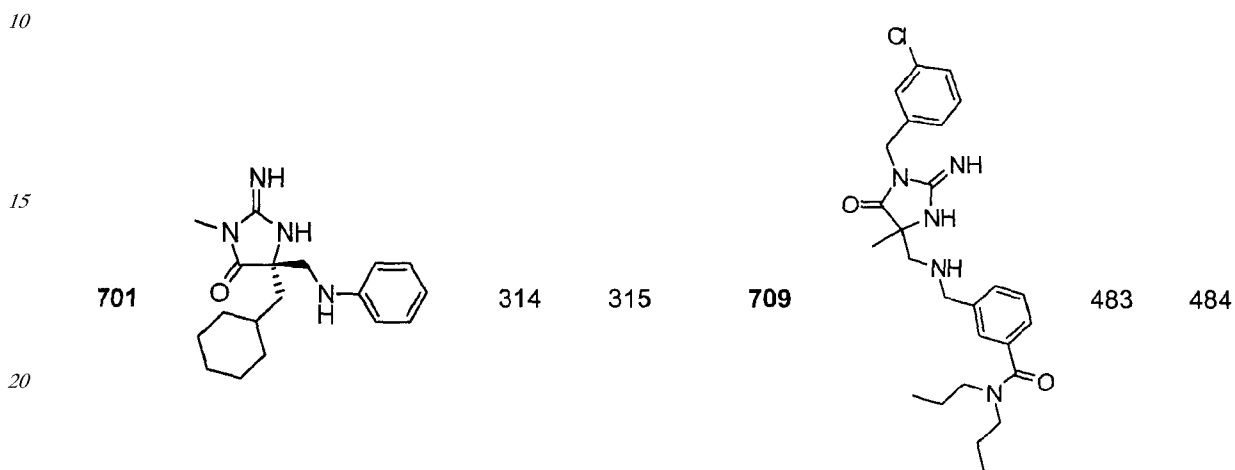
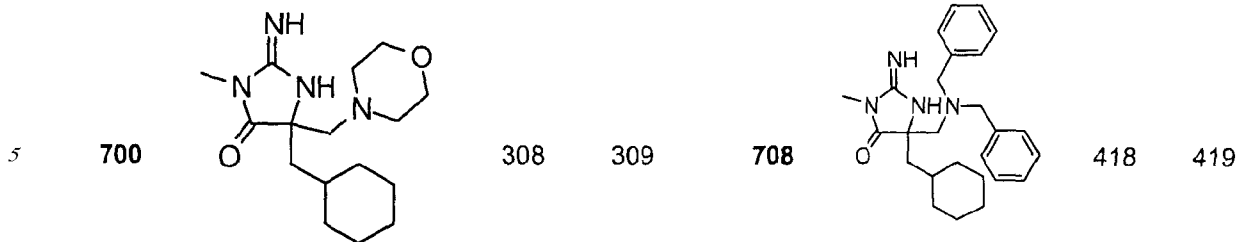
40

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
694		238	239	702		320	321

45

50

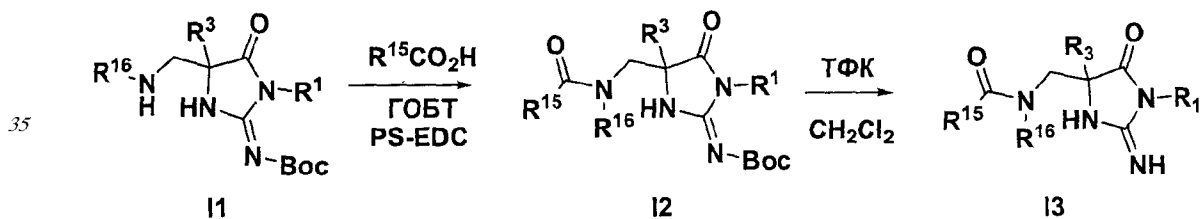
5	695		248	249	703		328	329
10	696		257	258	704		334	335
15								
20	697		264	265	705		342	343
25								
30	698		266	267	706		354	355
35								
40	699		292	293	707		372	373
45								
50								



25

30

Методика I



Методика I, стадия 1:

45

Диметиламинометилполистирольную смолу (5 экв.) прибавляют к раствору муравьинокислой соли I1 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$ и $R^{16}=\text{H}$) в CH_2Cl_2 и суспензию перемешивают. Через 15 мин смесь фильтруют и смолу промывают с помощью CH_2Cl_2 (4x). Фильтрат концентрируют и получают свободное основание I1 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$ и $R^{16}=\text{H}$).

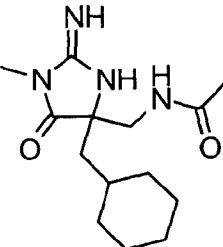
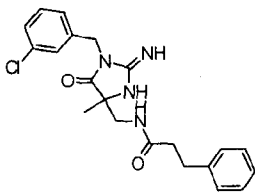
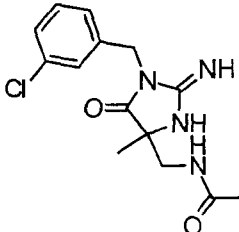
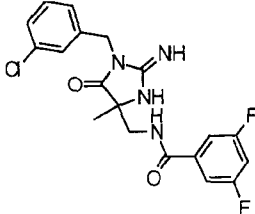
50

Раствор R¹⁵COOH (R¹⁵=фенетил) (1,3 экв.) прибавляют к смеси смолы EDC (41 мг, 1,53 ммоль/г, 3 экв.), ГОБТ (1,5 экв.) и свободного основания I1 (R¹ = CH₂(3-ClC₆H₄), R³ = CH₃ и R¹⁶=H) (0,021 ммоль) в смеси 1:1 CH₃CN:ТГФ. Суспензию перемешивают в течение ночи. Прибавляют полистиролизотиоцианатную смолу (45 мг, 3 экв.), полистиролтрисаминовую смолу (40 мг, 6 экв.) и 1:1 смесь CH₃CN:ТГФ (0,5 мл). Смесь перемешивают в течение 6 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют и получают I2 (R¹ = CH₂(3-ClC₆H₄), R³ = CH₃, R¹⁶=H и R¹⁵ = CH₂CH₂C₆H₅).

Методика I, стадия 2:

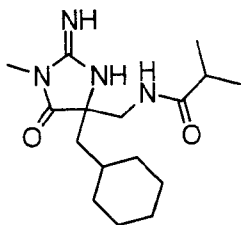
I3 (R¹ = CH₂(3-ClC₆H₄), R³ = CH₃, R¹⁶=H и R¹⁵ = CH₂CH₂C₆H₅) получают из I2 (R¹ = CH₂(3-ClC₆H₄), R³ = CH₃, R¹⁶=H и R¹⁵ = CH₂CH₂C₆H₅) по методике, сходной с методикой H, стадия 6.

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
710		280	281	718		398	399
711		308	309	719		406	407

5

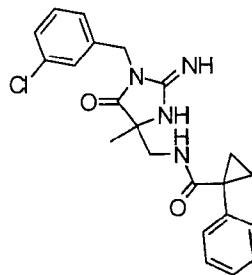
712



308

309

720



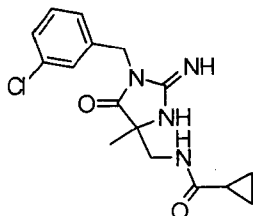
410

411

10

15

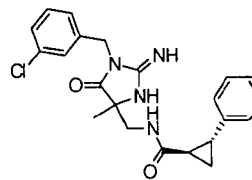
713



334

335

721



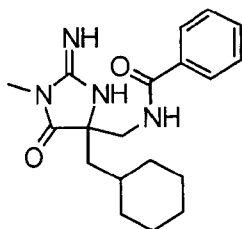
410

411

20

25

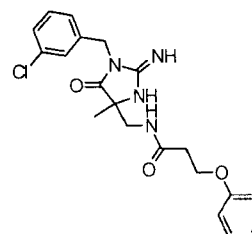
714



342

343

722



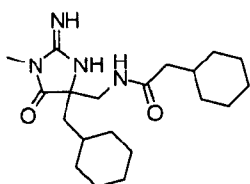
414

415

30

35

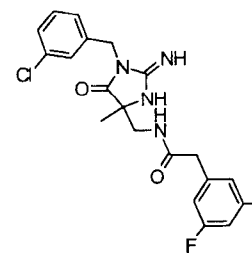
715



362

363

723



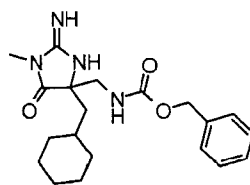
420

421

40

45

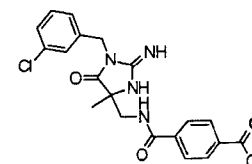
716



372

373

724



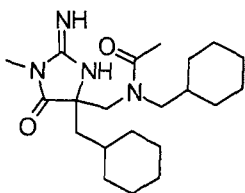
428

429

50

5

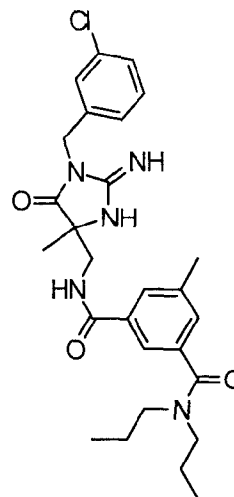
717



376

377

725



511

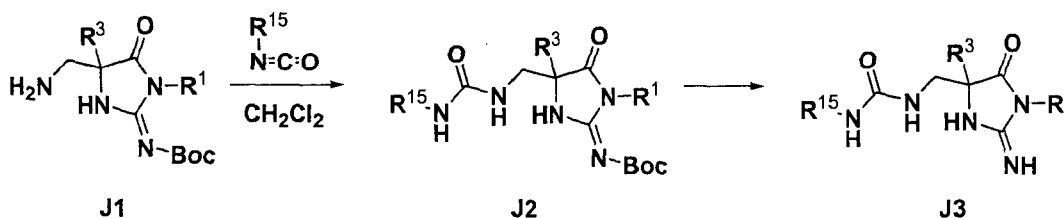
512

10

15

Методика J

20



25

J1

J2

J3

Методика J, стадия 1:

30

Диметиламинометилполистирольную смолу (5 экв.) прибавляют к раствору J1 (соль сТФК, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $R^3 = \text{CH}_3$) в CH_2Cl_2 и суспензию перемешивают. Через 15 мин смесь фильтруют и смолу промывают с помощью CH_2Cl_2 (4х). Фильтрат концентрируют и получают свободное основание. Раствор R^{15}NCO ($\text{R}^{15} = \text{бутил}$) (2 экв.) в CH_2Cl_2 прибавляют к свободному основанию J1 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ и $R^3 = \text{CH}_3$) (0,021 ммоль) в смеси 1:1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{ТГФ}$. Суспензию перемешивают в течение ночи. Прибавляют полистиролизотиоцианатную смолу (45 мг, 3 экв.), полистиролтрисаминовую смолу (40 мг, 6 экв.) и 1:1 смесь $\text{CH}_3\text{CN}:\text{ТГФ}$ (0,5 мл). Смесь перемешивают в течение 6 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют и получают J2 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, и $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

35

40

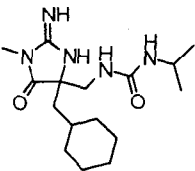
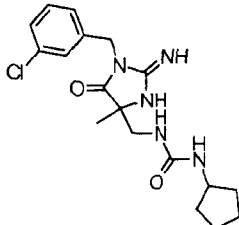
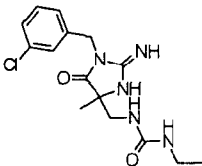
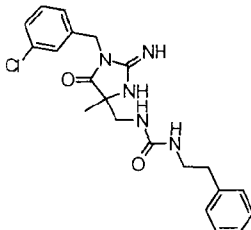
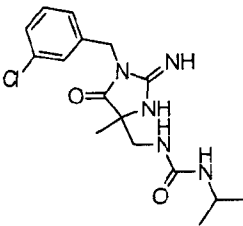
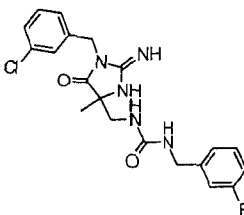
45

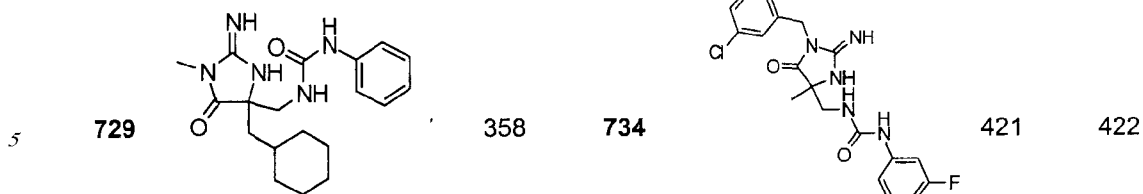
50

Методика J, стадия 2:

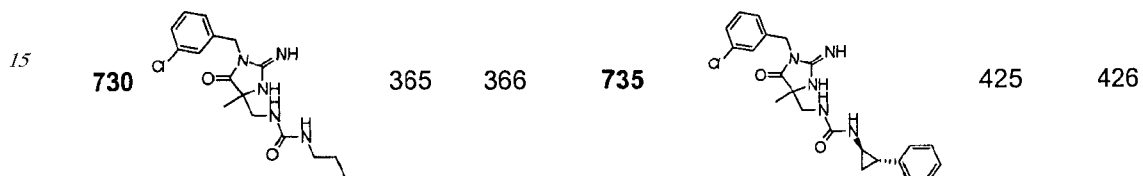
Соединение J3 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, и $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) получают из J2 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, и $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) по методике, описанной в методике Н, стадия 2.

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
726		323	324	731		377	378
727		337	338	732		413	414
728		352	352	733		417	418



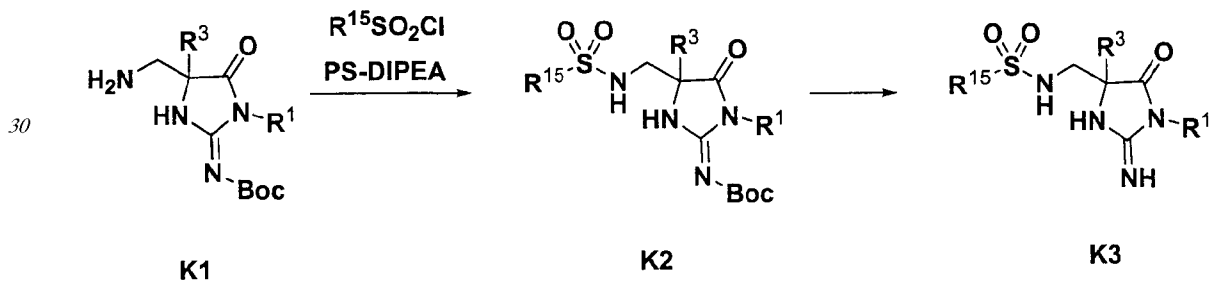
10



20

25

Методика К



35

Методика К, стадия 1:

40 Раствор пропилпроизводного $R^{15}SO_2Cl$ (R^{15} =пропил)(1,5 экв.) прибавляют к суспензии полистиролдиизопропилэтиламинового смолы (18 мг, 3,45 ммоль/г, 3 экв.) и свободного основания К1, полученного по методике Н ($R^1 = CH_2(3-$

45 $ClC_6H_4)$ и $R^3 = CH_3$) (0,021 ммоль) в смеси 1:1 CH_3CN :ТГФ. Суспензию перемешивают в течение ночи. Прибавляют полистиролизоцианатную смолу (45 мг, 3 экв.), полистиролтрисаминовую смолу (40 мг, 6 экв.) и 1:1 смесь CH_3CN :ТГФ (0,5

50 мл). Смесь перемешивают в течение 6 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат

50

концентрируют и получают К2 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, и $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

5

Методика К, стадия 2:

10

Соединение К3 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$ и $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) получают из К2 ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$ и $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) по методике, описанной в методике Н, стадия 6.

15

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

20

25

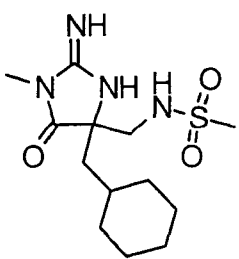
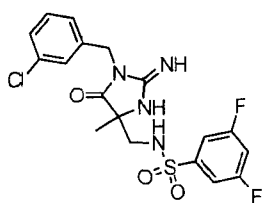
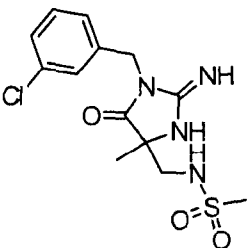
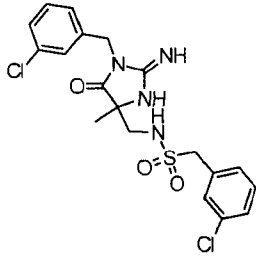
30

35

40

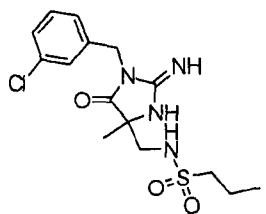
45

50

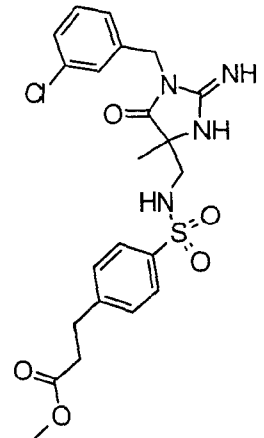
№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
736		316	317	740		442	443
737		344	345	741		454	455

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

738

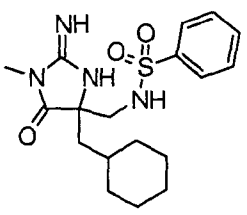


372 373 742



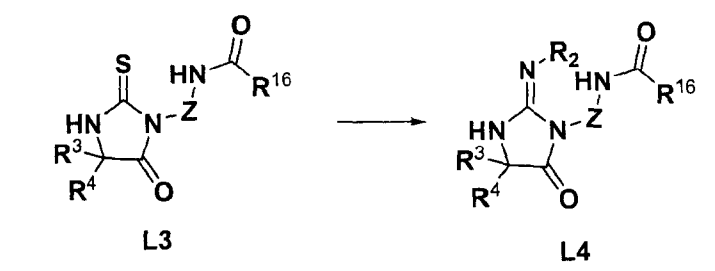
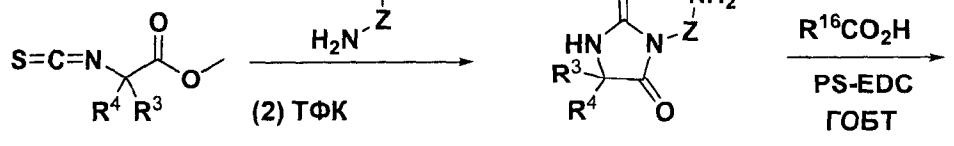
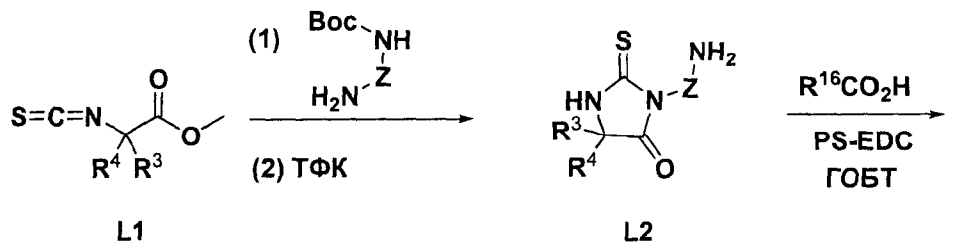
492 493

739



378 379

Методика L



(На этой схеме -Z-NH-C(O)R¹⁶ эквивалентно R¹, замещенному с помощью R²¹, или R¹, замещенному с помощью алкил-R²², где R²¹ и R²² обозначают -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶ и R¹⁵ обозначает H, и где Z обозначает при необходимости замещенный алкилен-арилен, алкилен-арилен-алкилен, алкилен-гетероарилен, алкилен-гетероарилен-алкилен, алкилен-циклоалкилен, алкилен-циклоалкилен-

алкилен, алкилен-гетероциклоалкилен, алкилен-гетероциклоалкилен-алкилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен)

5

Методика L, стадия 1:

10

Раствор L1 ($R^3 = \text{CH}_3$ и $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (1 экв.) и Z = пара-метилбензил

15

(1,05 экв.) в CH_2Cl_2 перемешивают при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и очищают с помощью флэш-хроматографии. Вещество обрабатывают с помощью 50% трифторуксусной кислоты в CH_2Cl_2 в течение 30 мин. Раствор концентрируют. Остаток растворяют в 1 н HCl (10 мл) и промывают эфиром (2х). Насыщенный раствор Na_2CO_3 в H_2O прибавляют к водной фазе до щелочной реакции раствора. Раствор экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3х).

20

Содержащие CH_2Cl_2 экстракты объединяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют и получают L2 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$).

25

Методика L, стадия 2:

30

Соединение L3 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{16} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) получают из L2 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) по методике, описанной в методике I, стадия 1.

35

Методика L, стадия 3:

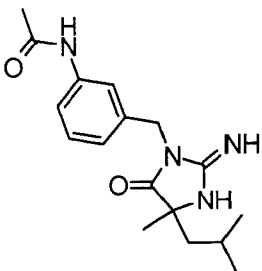
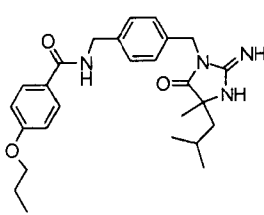
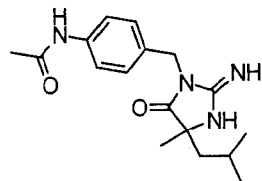
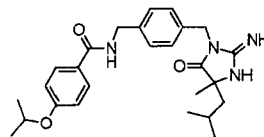
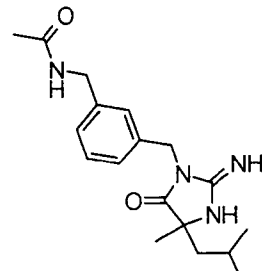
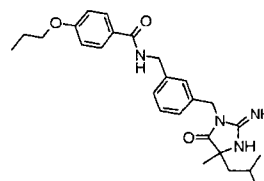
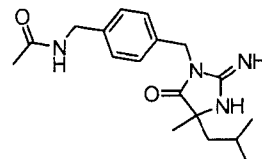
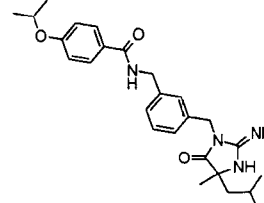
40

Соединение L4 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) получают из ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{16} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) по методике, описанной в методике A, стадия 3.

45

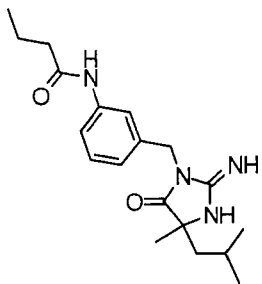
Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

50

№	Структура	MM	Эксп. m/e	№	Структура	MM	Эксп. m/e
5							
743		316	317	761		450	451
10							
744		316	317	762		450	451
15							
20							
25							
745		330	331	763		450	451
30							
35							
746		330	331	764		450	451
40							
45							
50							

5

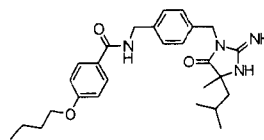
747



344

345

765



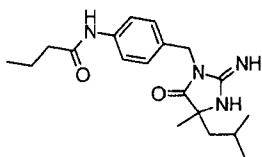
464

465

10

15

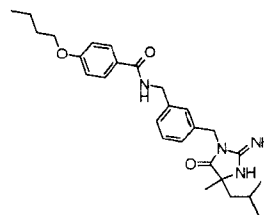
748



344

345

766



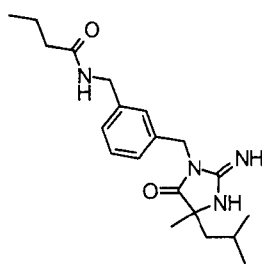
464

465

20

25

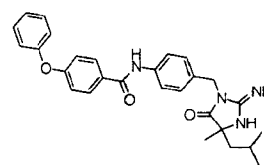
749



358

359

767



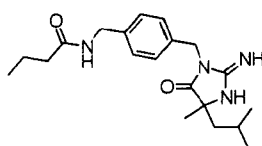
470

471

35

40

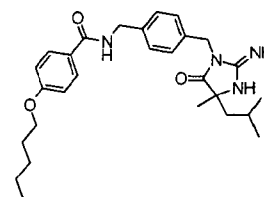
750



358

359

768



478

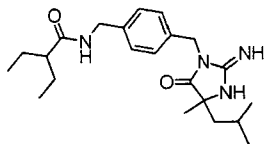
479

45

50

5

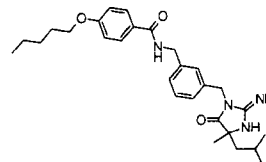
751



386

387

769

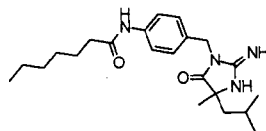


478

479

10

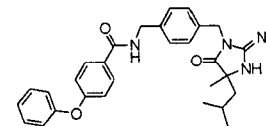
752



386

387

770



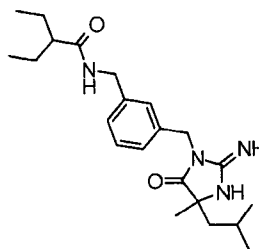
484

485

15

20

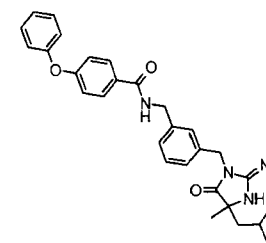
753



386

387

771



484

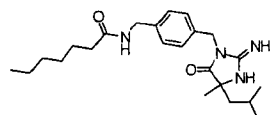
485

25

30

35

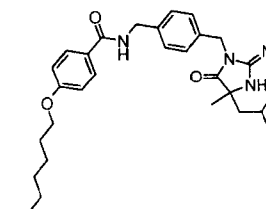
754



400

401

772



492

493

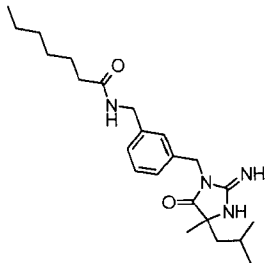
40

45

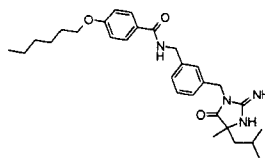
50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

755

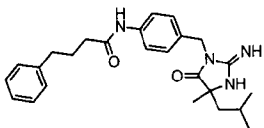


400 401 **773**

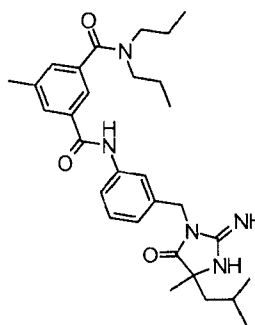


492 493

756

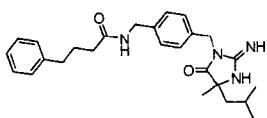


420 421 **774**

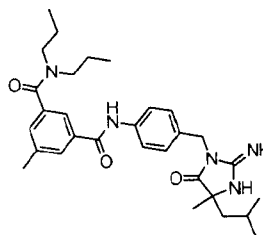


519 520

757



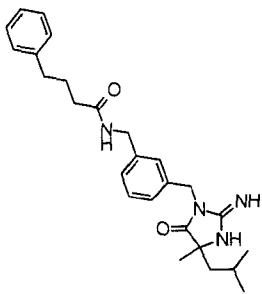
434 435 **775**



519 520

5

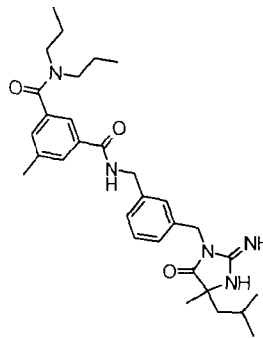
758



434

435

776



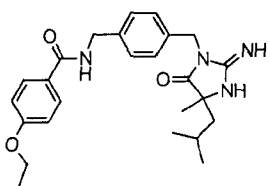
533

534

10

15

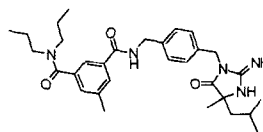
759



436

437

777



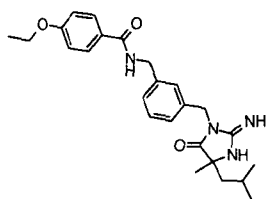
533

534

20

25

760



436

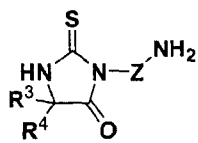
437

30

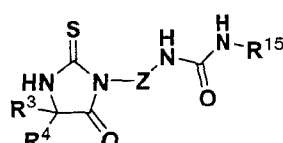
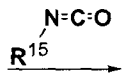
35

Методика М

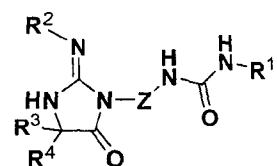
40



M1



M2



M3

45

50

(На этой схеме -Z-NH-C(O)-NHR¹⁵ эквивалентно R¹, замещенному с помощью R²¹, или R¹, замещенному с помощью алкил-R²², где R²¹ и R²² обозначают -N(R¹⁶)-C(O)-NHR¹⁵ и R¹⁶ обозначает H, и где Z обозначает необязательно за-

мещенный алкилен-арилен, алкилен-арилен-алкилен, алкилен-гетероарилен,
 алкилен-гетероарилен-алкилен, алкилен-циклоалкилен, алкилен-циклоалкилен-
 алкилен, алкилен-гетероциклоалкилен, алкилен-гетероциклоалкилен-алкилен,
 ариллен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен)

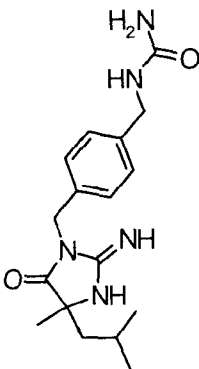
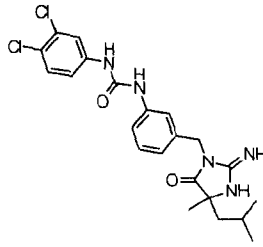
Методика М, стадия 1:

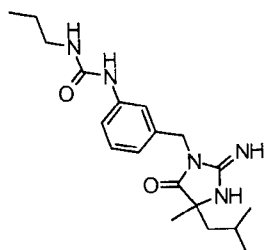
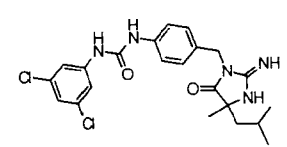
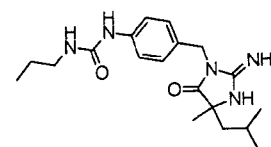
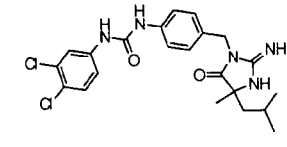
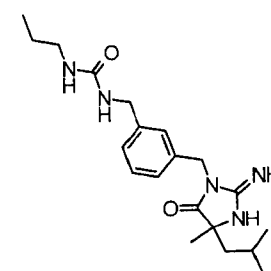
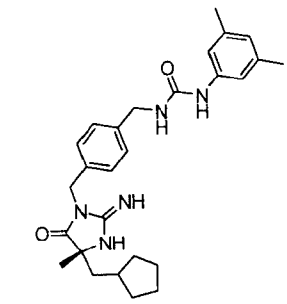
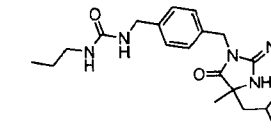
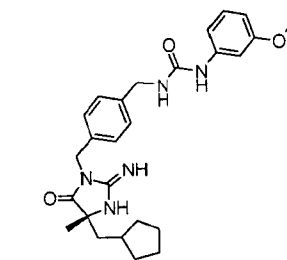
Соединение М2 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{15} =$
 3,4-дифторфенил) получают из М1 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) по методике, описанной в методике J, стадия 1.

Методика М, стадия 2:

Соединение М3 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{15} =$
 3,4-дифторфенил) получают из М2 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{15} =$ 3,4-дифторфенил) по методике, описанной в методике А, стадия 3. ЯМР(CD_3OD) δ 7,45, м, 1H; δ 7,26, м, 4H; 7,24, м, 1H; δ 6,96, м, 1H; δ 4,8, м; δ 4,3, s, 2H; δ 1,69, м, 2H; δ 1,44, м, 1H; δ 1,37, s, 3H; δ 0,8, м, 3H; δ 0,63, м, 3H. ИЭ-ЖХМС (м/е) 430,27.

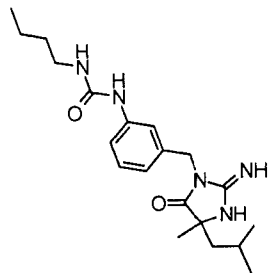
Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
778		331	332	870		461	462

5	779		359	360	871		461	462
10								
15	780		359	360	872		461	462
20								
25	781		373	374	873		461	462
30								
35								
40	782		373	374	874		463	464
45								
50								

5

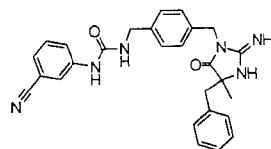
783



373

374

875



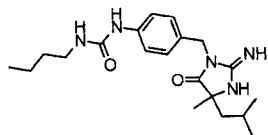
466

467

10

15

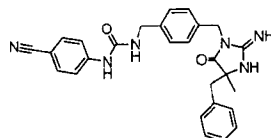
784



373

374

876



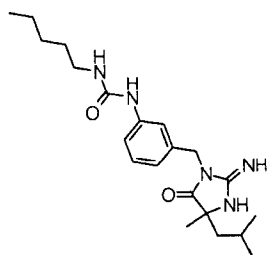
466

467

20

25

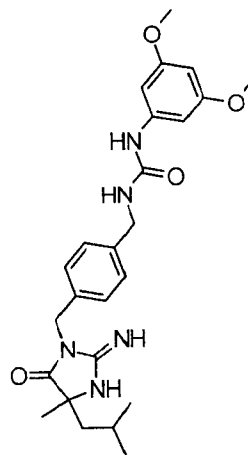
785



387

388

877



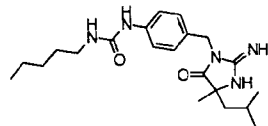
467

468

35

40

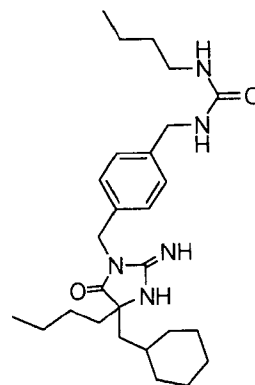
786



387

388

878

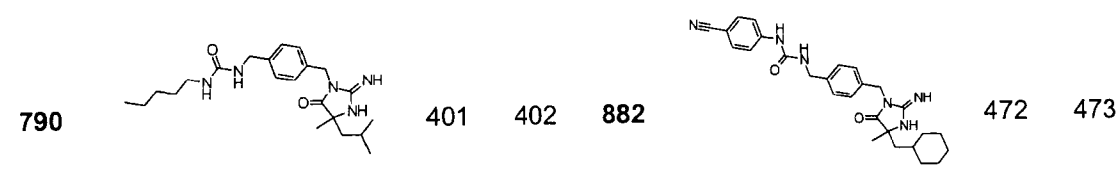
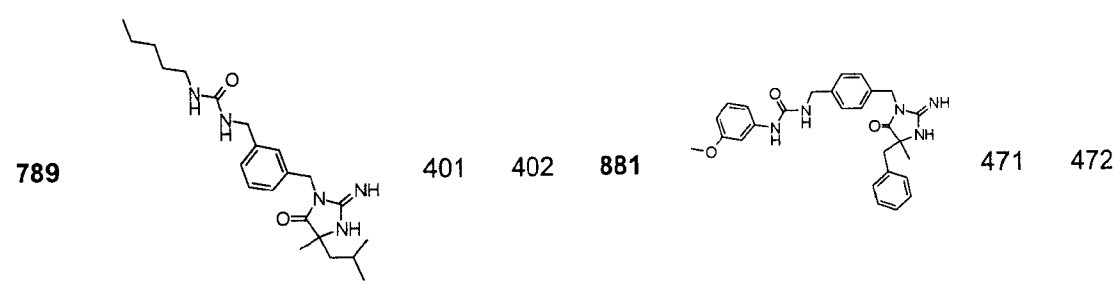
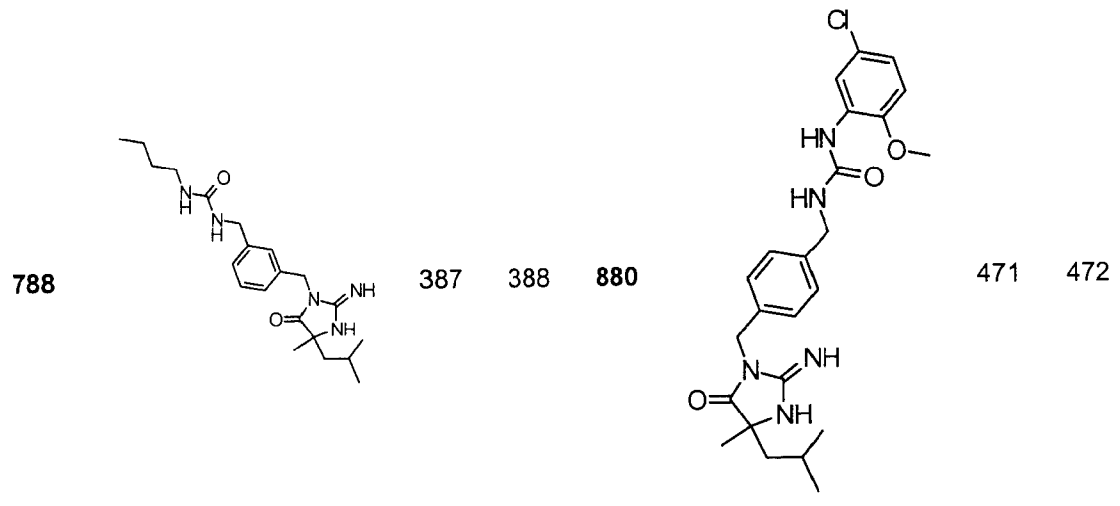
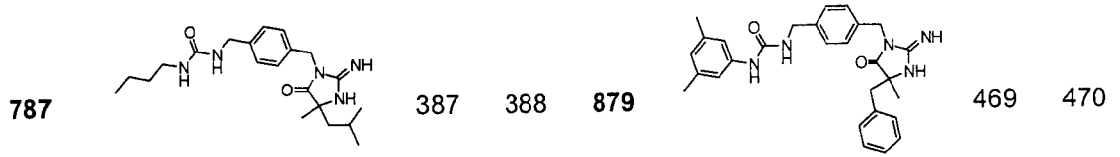


469

470

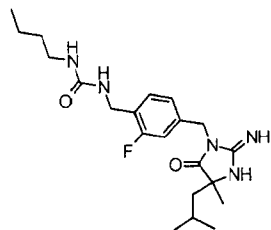
50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



5

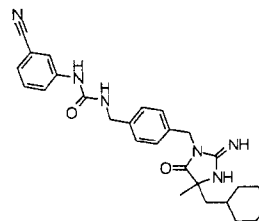
791



405

406

883



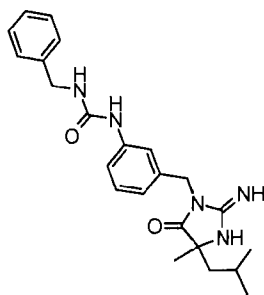
472

473

10

15

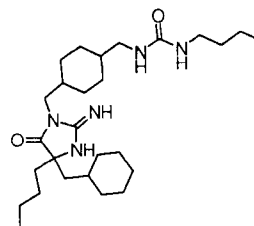
792



407

408

884



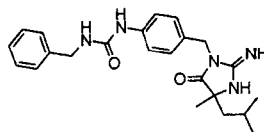
475

476

20

25

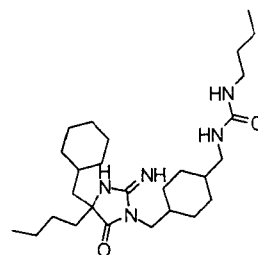
793



407

408

885



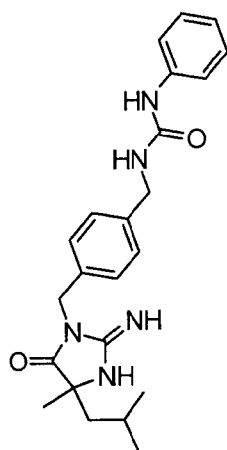
475

476

30

35

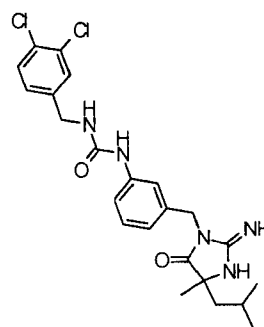
794



407

408

886



475

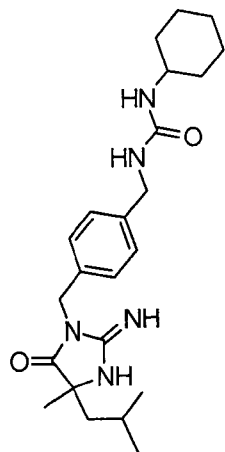
476

45

50

5

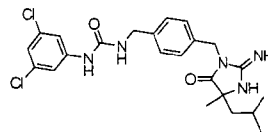
795



413

414

887



475

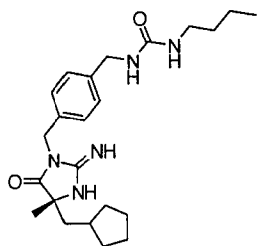
476

10

15

20

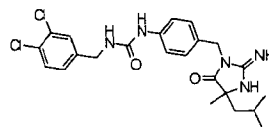
796



413

414

888



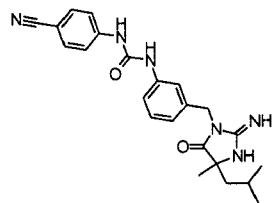
475

476

25

30

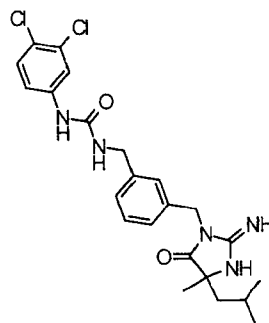
797



418

419

889



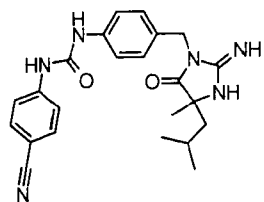
475

476

35

40

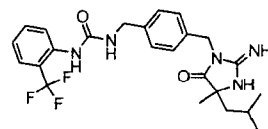
798



418

419

890



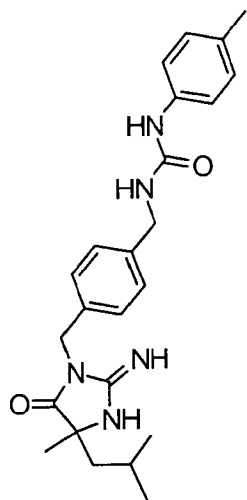
475

476

50

5

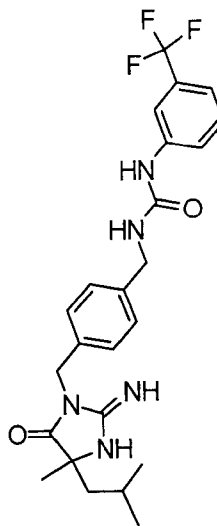
799



421 422 891

10

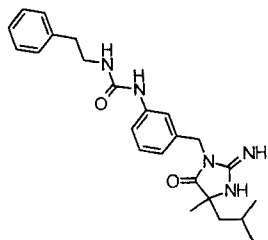
15



475 476

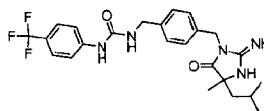
20

800



421 422 892

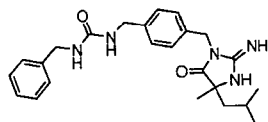
25



475 476

30

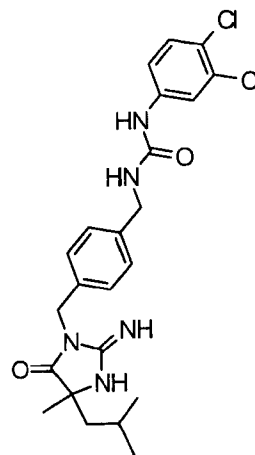
801



421 422 893

35

40



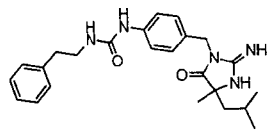
475 476

45

50

5

802



421

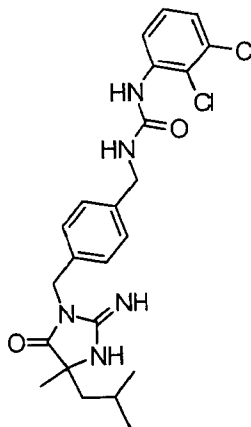
422

894

475

476

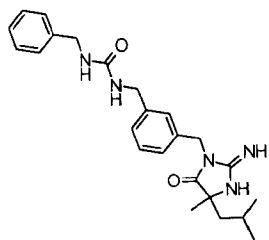
10



15

20

803



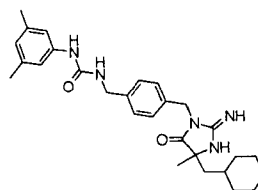
421

422

895

475

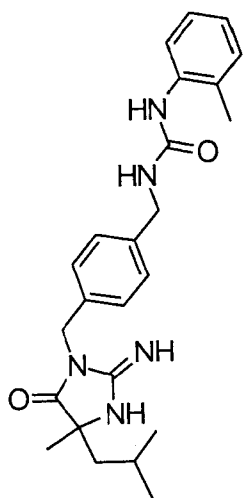
476



25

30

804



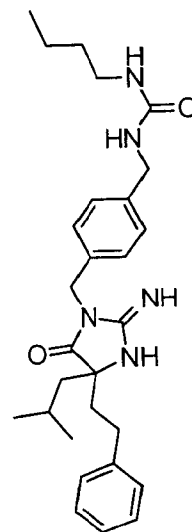
421

422

896

477

478



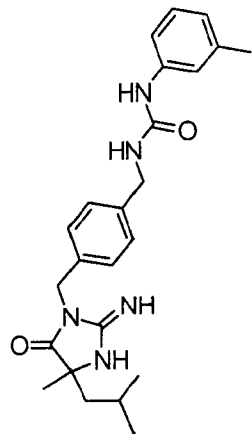
40

45

50

5

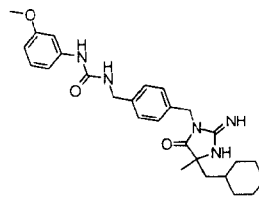
805



421

422

897



477

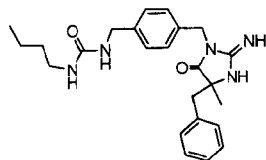
478

10

15

20

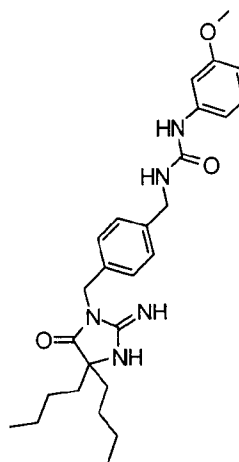
806



421

422

898



479

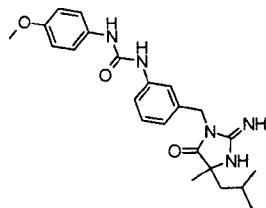
480

25

30

35

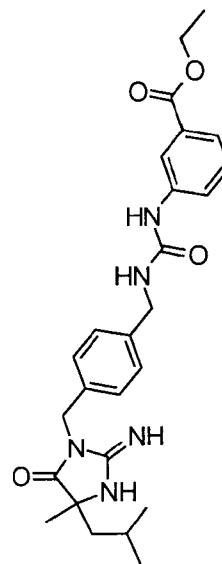
807



423

424

899



479

480

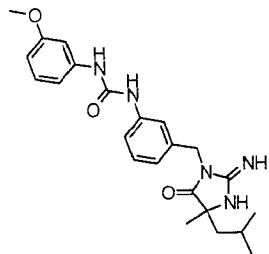
40

45

50

5

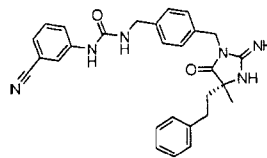
808



423

424

900



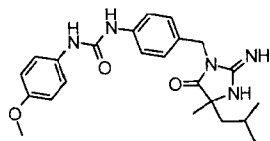
480

481

10

15

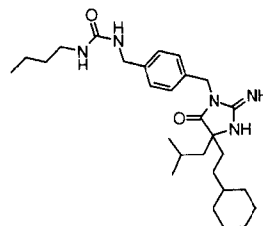
809



423

424

901



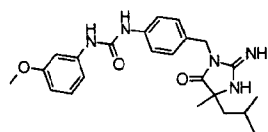
483

484

20

25

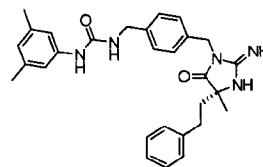
810



423

424

902



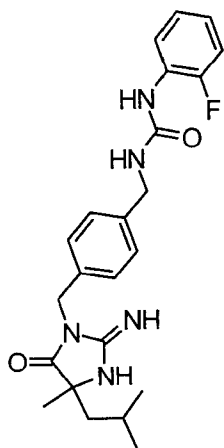
483

484

30

35

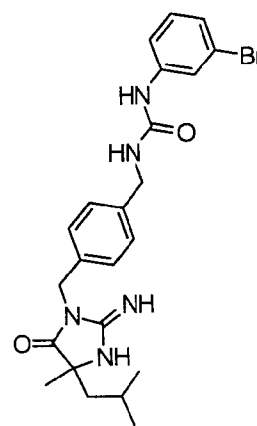
811



425

426

903



485

486

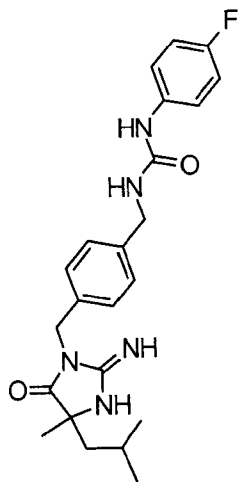
40

45

50

5

812



425

426

904

485

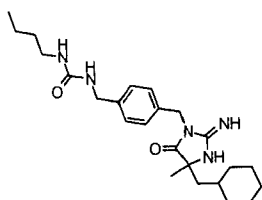
486

10

15

20

813



427

428

905

485

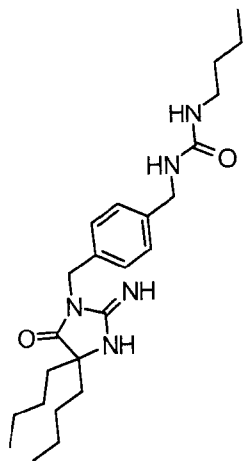
486

25

30

35

814



429

430

906

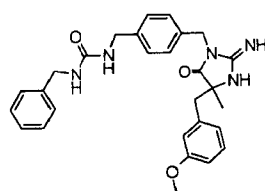
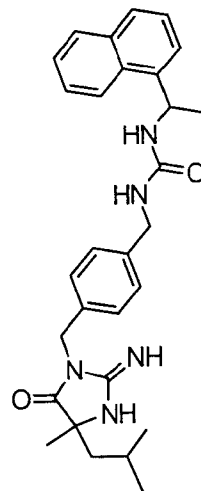
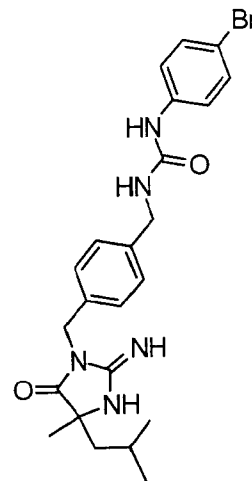
485

486

40

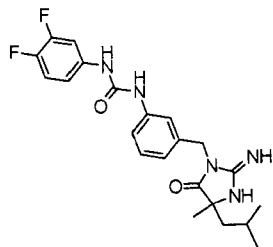
45

50

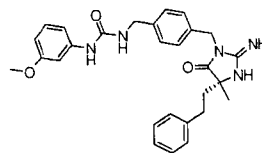


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

815

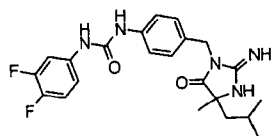


429 430 907

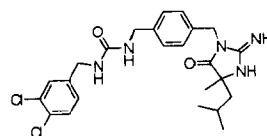


485 486

816

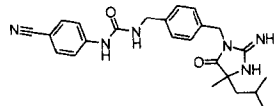


429 430 908

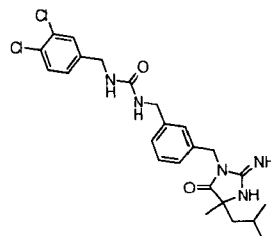


489 490

817

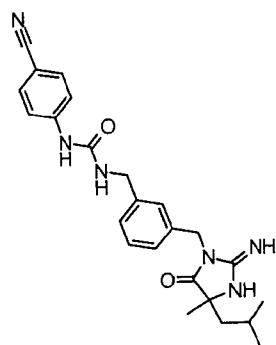


432 433 909

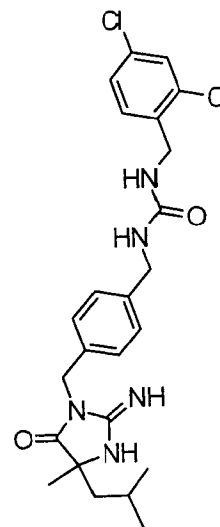


489 490

818



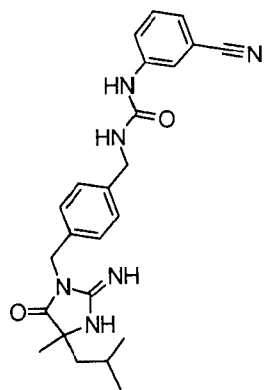
432 433 910



489 490

5

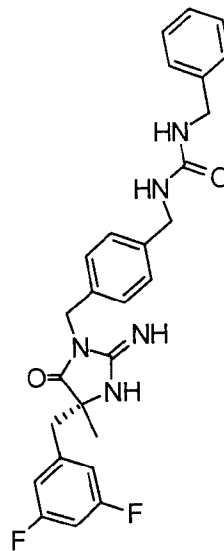
819



432 433 911

10

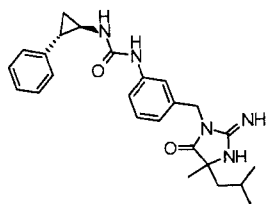
15



491 492

20

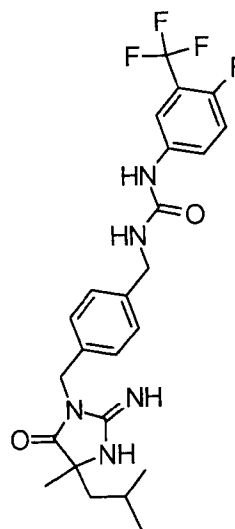
820



433 434 912

25

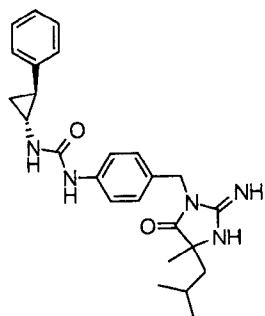
30



493 494

35

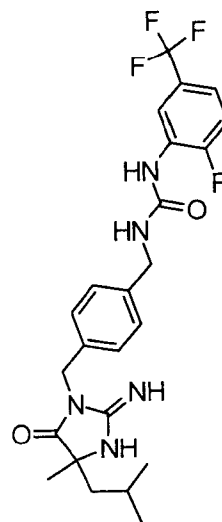
821



433 434 913

40

45

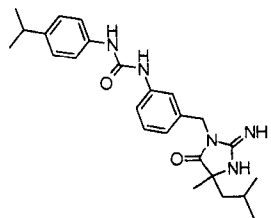


493 494

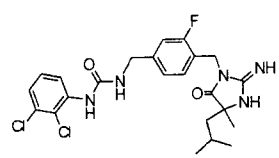
50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

822

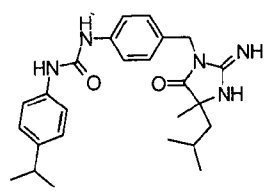


435 436 914

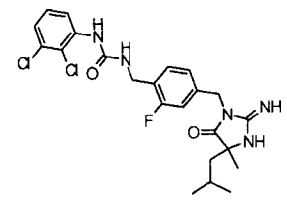


493 494

823

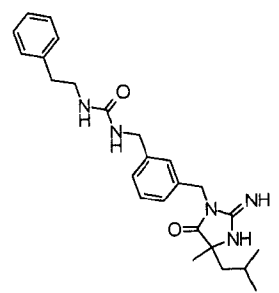


435 436 915

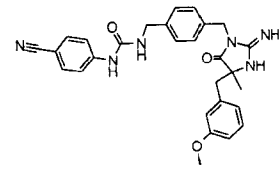


493 494

824

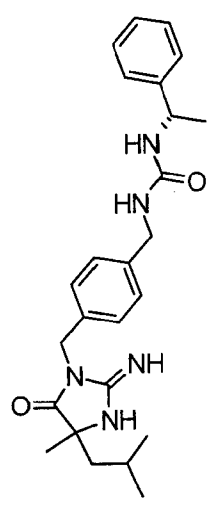


435 436 916

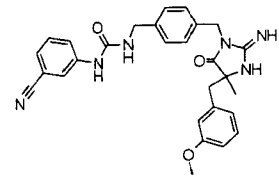


496 497

825



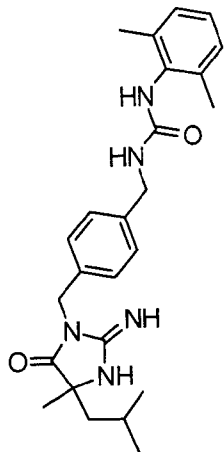
435 436 917



496 497

5

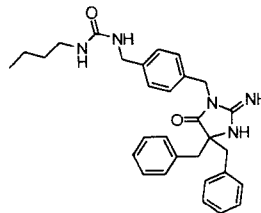
826



435

436

918



497

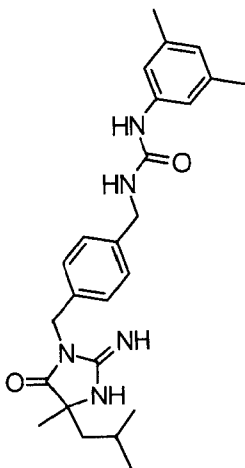
498

10

15

20

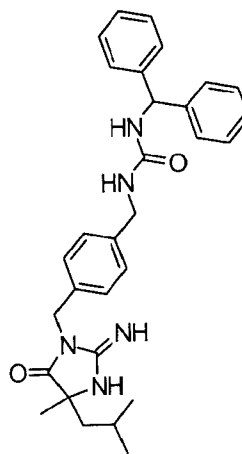
827



435

436

919



497

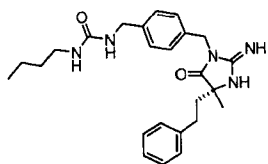
498

25

30

35

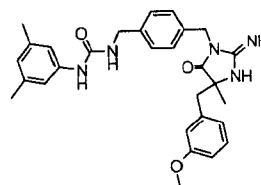
828



435

436

920



499

500

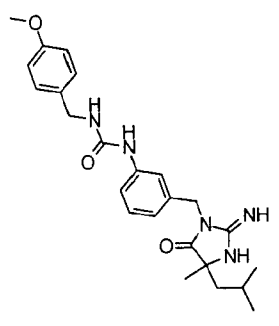
40

45

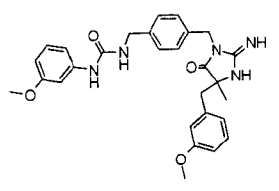
50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

829

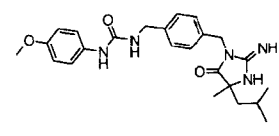


437 438 921

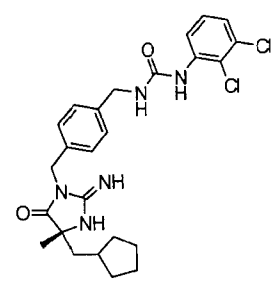


501 502

830

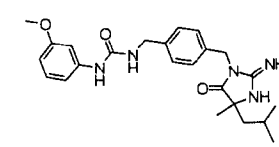


437 438 922

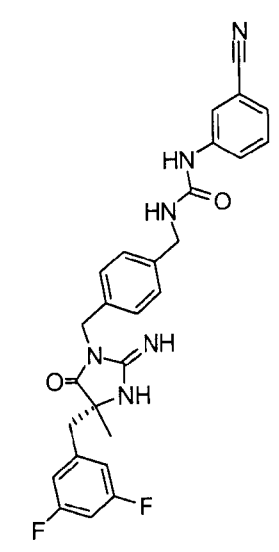


501 502

831



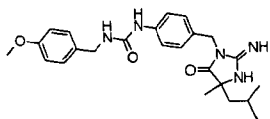
437 438 923



502 503

5

832



437

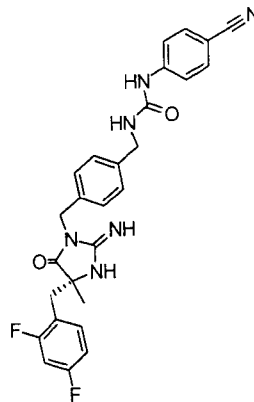
438

924

502

503

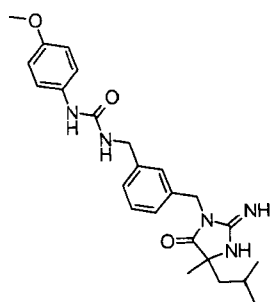
10



15

20

833



437

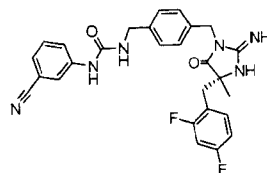
438

925

502

503

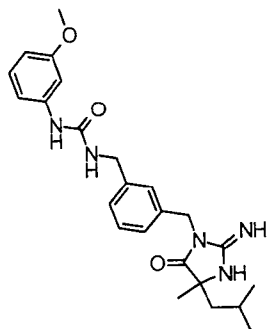
25



30

35

834



437

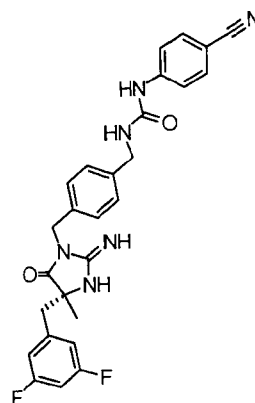
438

926

502

503

40

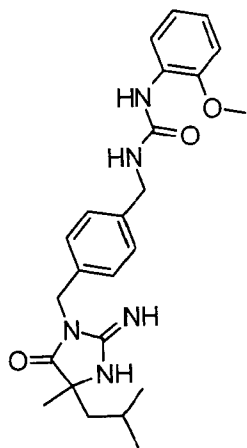


45

50

5

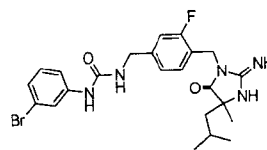
835



437

438

927



503

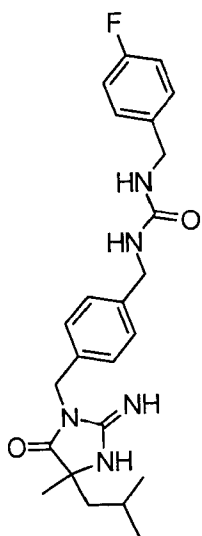
504

10

15

20

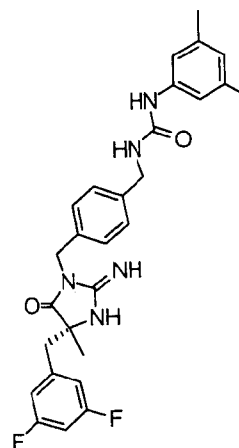
836



439

440

928



505

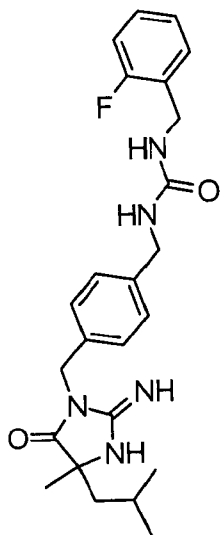
506

25

30

35

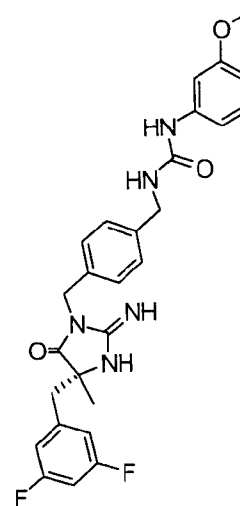
837



439

440

929



507

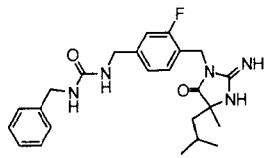
508

45

50

5

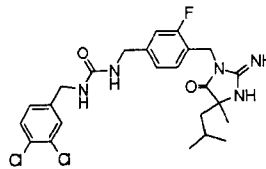
838



439

440

930



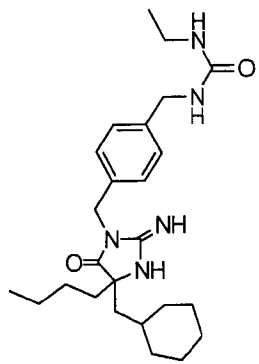
507

508

10

15

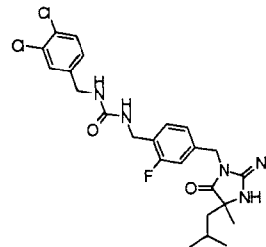
839



441

442

931



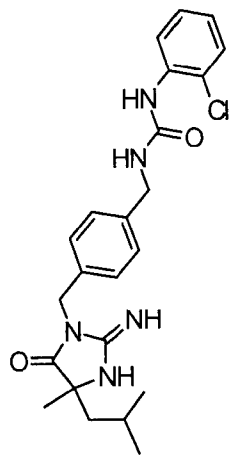
507

508

20

25

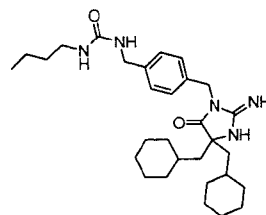
840



441

442

932



509

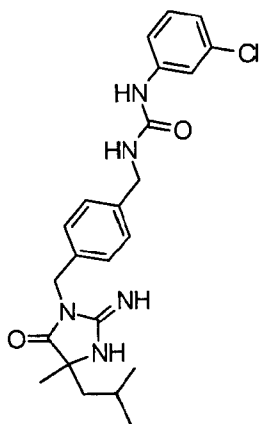
510

30

35

40

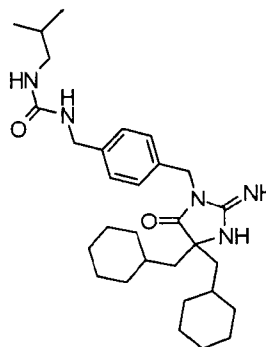
841



441

442

933



509

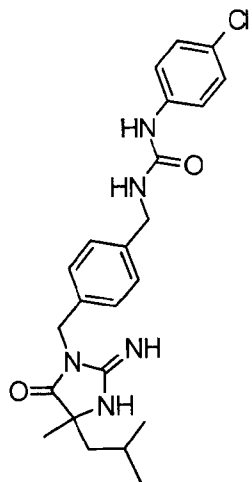
510

45

50

5

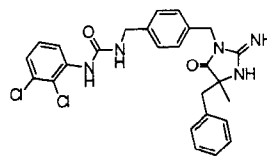
842



441

442

934



509

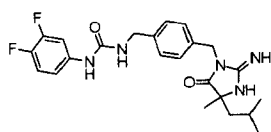
510

10

15

20

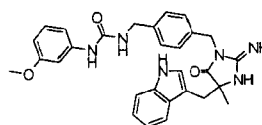
843



443

444

935



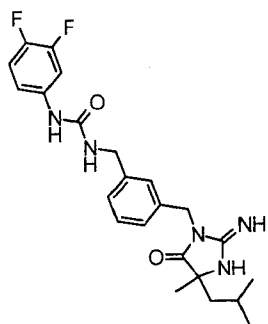
510

511

25

30

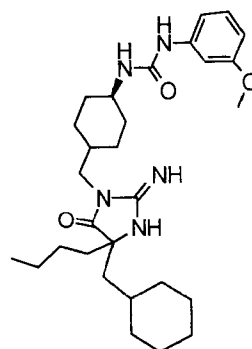
844



443

444

936



511

512

35

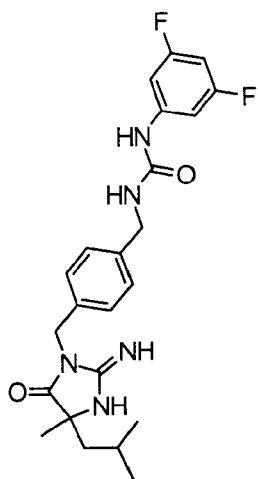
40

45

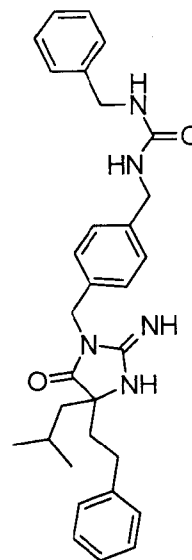
50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

845

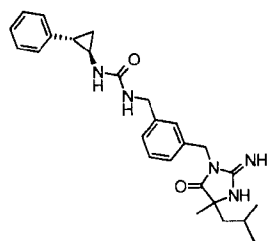


443 444 **937**

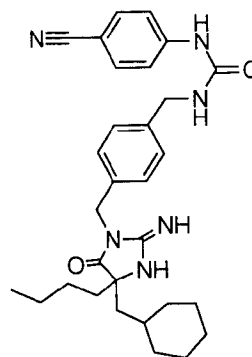


511 512

846

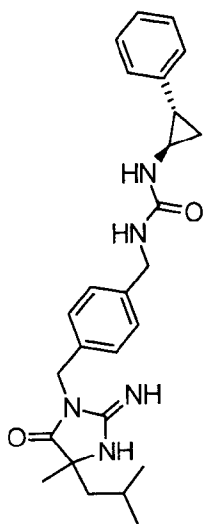


447 448 **938**

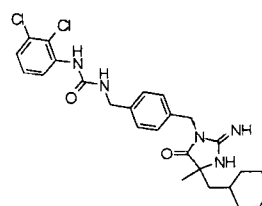


514 515

847



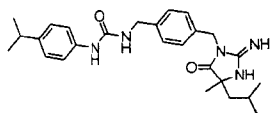
447 448 **939**



515 516

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

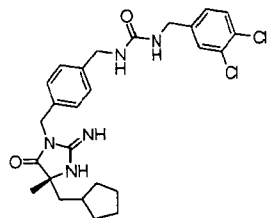
848



449

450

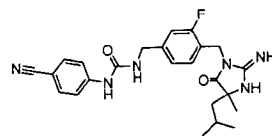
940



515

516

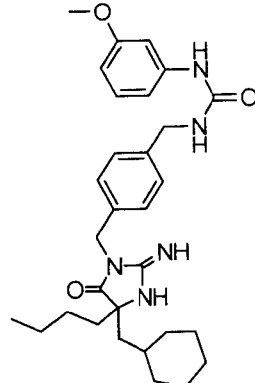
849



450

451

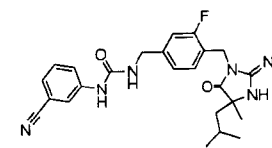
941



519

520

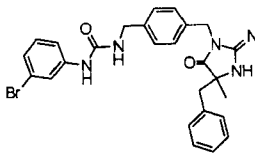
850



450

451

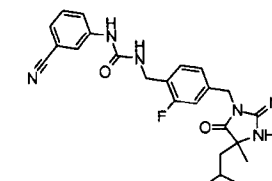
942



519

520

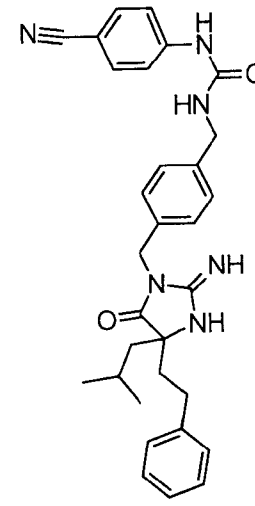
851



450

451

943

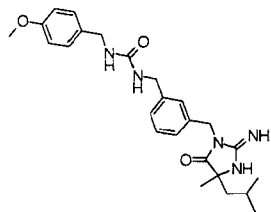


522

523

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

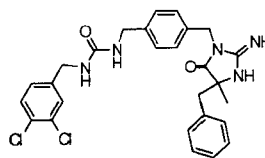
852



451

452

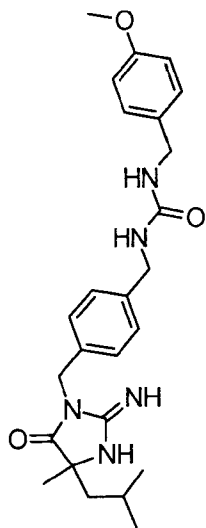
944



523

524

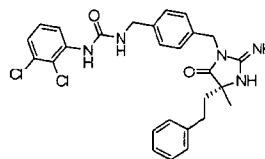
853



451

452

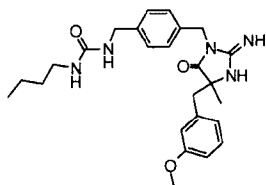
945



523

524

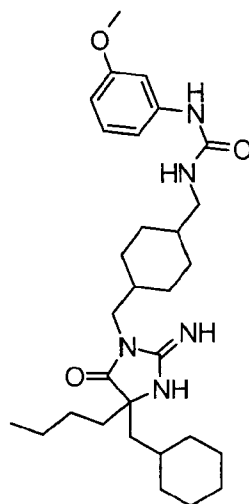
854



451

452

946

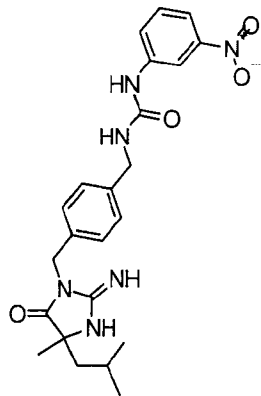


525

526

5

855



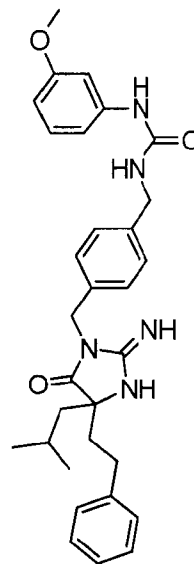
452

453

947

527

528

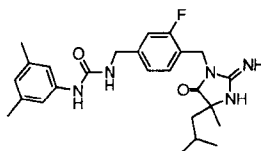


10

15

20

856



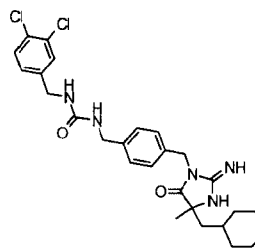
453

454

948

529

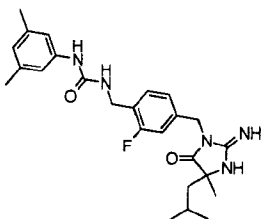
530



25

30

857



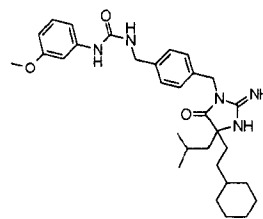
453

454

949

533

534

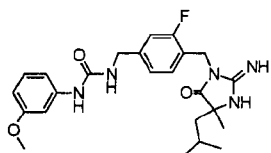


35

40

45

858



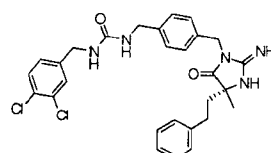
455

456

950

537

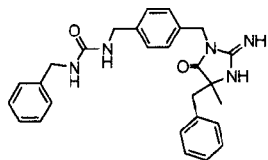
538



50

5

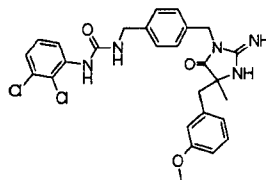
859



455

456

951



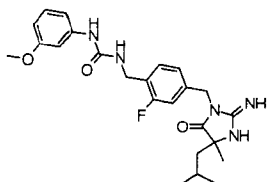
539

540

10

15

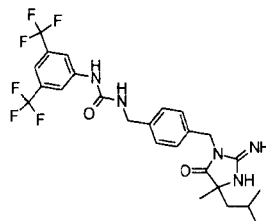
860



455

456

952



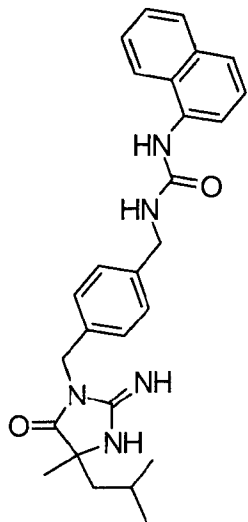
543

544

20

25

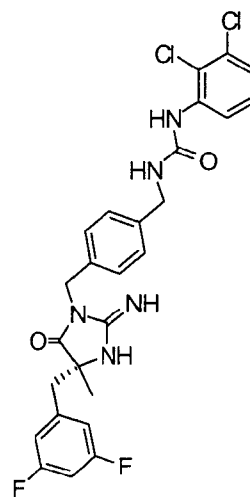
861



457

458

953



545

546

30

35

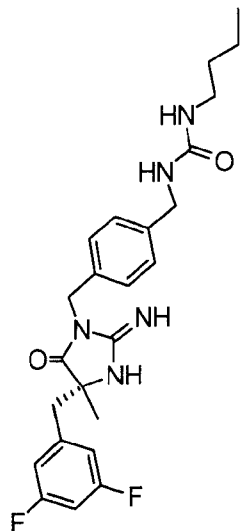
40

45

50

5

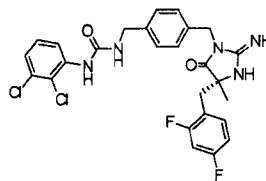
862



457

458

954



545

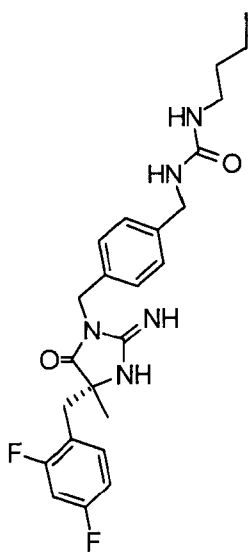
546

10

15

20

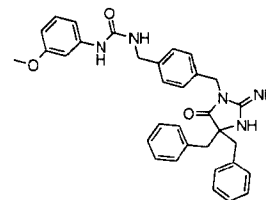
863



457

458

955



547

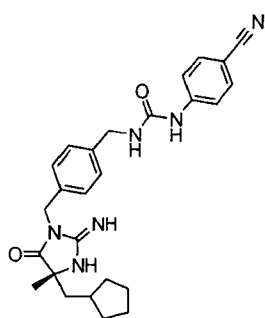
548

25

30

35

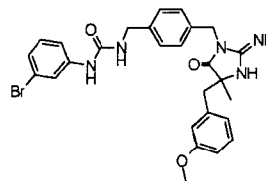
864



458

459

956



549

550

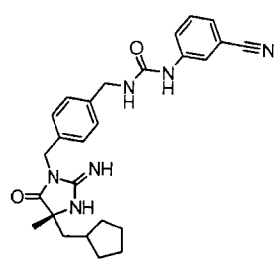
40

45

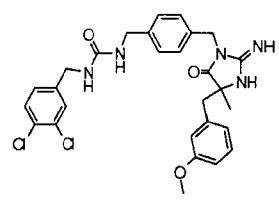
50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

865

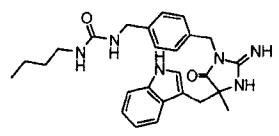


458 459 957

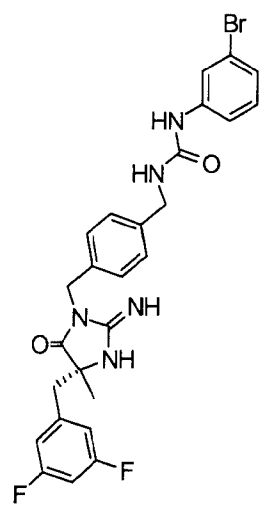


553 554

866

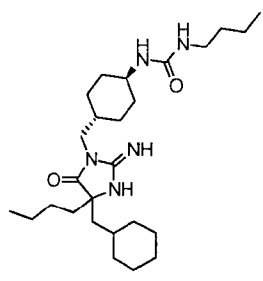


460 461 958

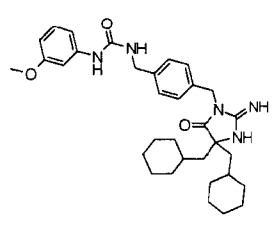


555 556

867



461 462 959



559 560

5

10

15

20

25

30

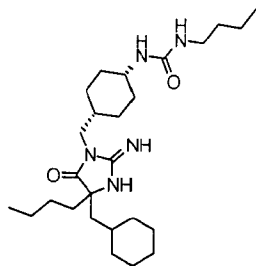
35

40

45

50

868



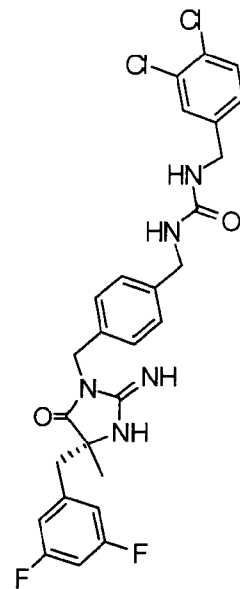
461

462

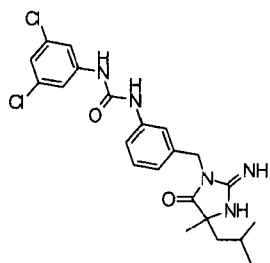
960

559

560



869

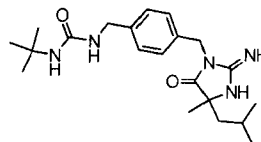


461

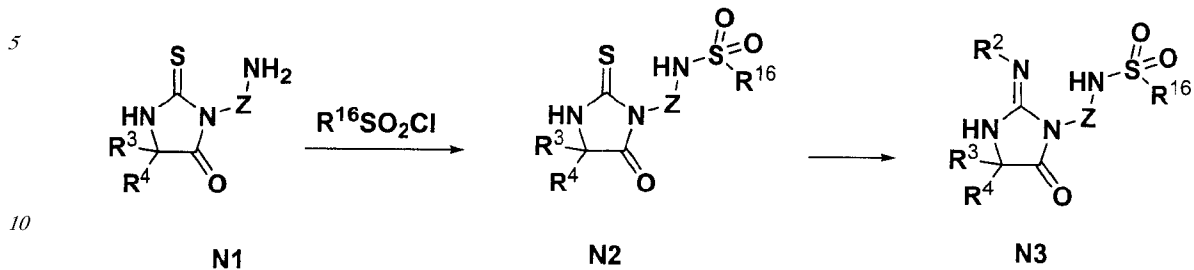
462

961

387



Методика N



15

20

25

(На этой схеме $-\text{Z}-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ эквивалентно R^1 , замещенному с помощью R^{21} , или R^1 , замещенному с помощью алкил- R^{22} , где R^{21} и R^{22} обозначают $-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^{15}$ и R^{16} обозначает H, и где Z обозначает при необходимости замещенный алкилен-арилен, алкилен-арилен-алкилен, алкилен-гетероарилен, алкилен-гетероарилен-алкилен, алкилен-циклоалкилен, алкилен-циклоалкилен-алкилен, алкилен-гетероциклоалкилен, алкилен-гетероциклоалкилен-алкилен, ариллен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен)

Методика N, стадия 1:

30

Соединение N2 ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) получают из N1 ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) по методике, описанной в методике K, стадия 1.

35

Методика N, стадия 2:

40

Соединение N3 ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) получают из N2 ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = пара- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) по методике, описанной в методике A, стадия 3.

45

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

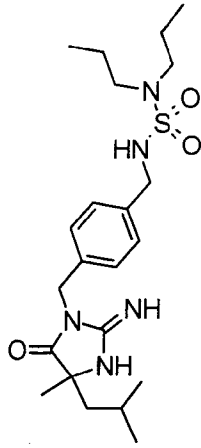
50

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
5							
10	<p>962</p>	380	381	967		484	485
15							
20	<p>963</p>	380	381	968		484	485
25							
30	<p>964</p>	394	395	969		498	499
35							
40	<p>965</p>	394	395	970		498	499
45							
50							

5

966

451 452



10

15

20

25

30

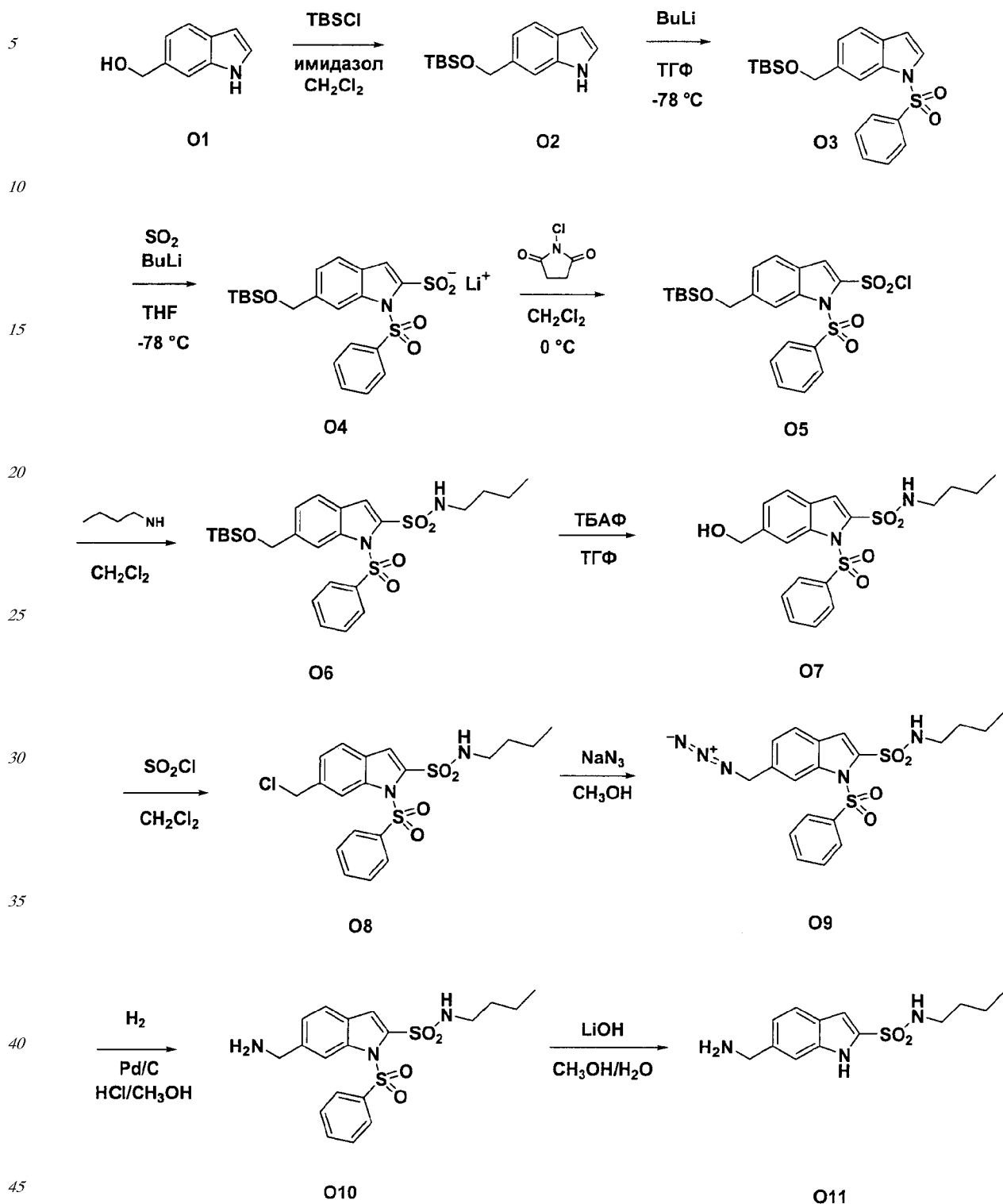
35

40

45

50

Методика О



Методика О, стадия 1:

50 Раствор индол-6-метанола (400 мг, 2,72 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорида (816 мг, 5,41 ммоль) и имидазола (740 мг, 10,9

ммоль) в CH_2Cl_2 перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем растворитель выпаривают и остаток хроматографируют с использованием смеси этилацетат/гексан и получают продукт O2.

Методика O, стадия 2:

К раствору O2 (200 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ (10 мл) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ прибавляют бутиллитий (1,2 экв.). Раствор перемешивают при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 мин и затем нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь охлаждают до $-78\text{ }^\circ\text{C}$ и прибавляют п-толуолсульфонилхлорид. Раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакцию останавливают насыщенным водным раствором K_2CO_3 , экстрагируют этилацетатом и CH_2Cl_2 . Неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием смеси этилацетат/гексан и получают 360 мг O3.

Методика O, стадия 3:

Раствор бутиллитий (1,2 экв.) прибавляют к раствору O3 (340 мг, 0,829 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при $-78\text{ }^\circ\text{C}$, затем диоксид серы пропускают через раствор в течение 15 мин. К реакционной смеси прибавляют гексан (100 мл). Реакционную смесь выпаривают и получают O4, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Методика O, стадия 4:

К раствору O4 (0,829 ммоль) в CH_2Cl_2 , охлажденному до $0\text{ }^\circ\text{C}$, прибавляют N-хлорсукцинимид (220 мг, 1,66 ммоль). Через 2 ч перемешивания раствор фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют и получают O5.

Методика O, стадия 5:

К раствору O5 в безводном пиридине (3 мл) прибавляют бутиламин (100 мкл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь подвергают распределению между 1 н HCl и CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют и промывают с помощью 1 н HCl (3х). Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенное

вещество очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием смеси этилацетат/гексан и получают O6.

5

Методика O, стадия 6:

К раствору O6 (70 мг) в ТГФ прибавляют ТБАФ (тетрабутиламмонийфторид).

10

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, а затем реакционную смесь хроматографируют с использованием смеси этилацетат/гексан и получают 50 мг O7 (95%).

15

Методика O, стадия 7:

К раствору O7 (50 мг) в CH_2Cl_2 (5 мл) прибавляют тионилхлорид (1 мл), реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и затем выпаривают и получают O8.

20

Методика O, стадия 8:

К раствору O8 в CH_3OH (5 мл) прибавляют азид натрия (50 мг). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и растворитель выпаривают. Остаток хроматографируют с использованием смеси этилацетат/гексан и после очистки получают O9.

25

30

Методика O, стадия 9:

К суспензии O9 (70 мг) в CH_3OH прибавляют 1 экв. HCl (водный раствор) и палладий на угле. Реакционную смесь гидрируют при давлении, равном 1 атм., в течение 20 мин и получают 90 мг неочищенного продукта O10.

35

40

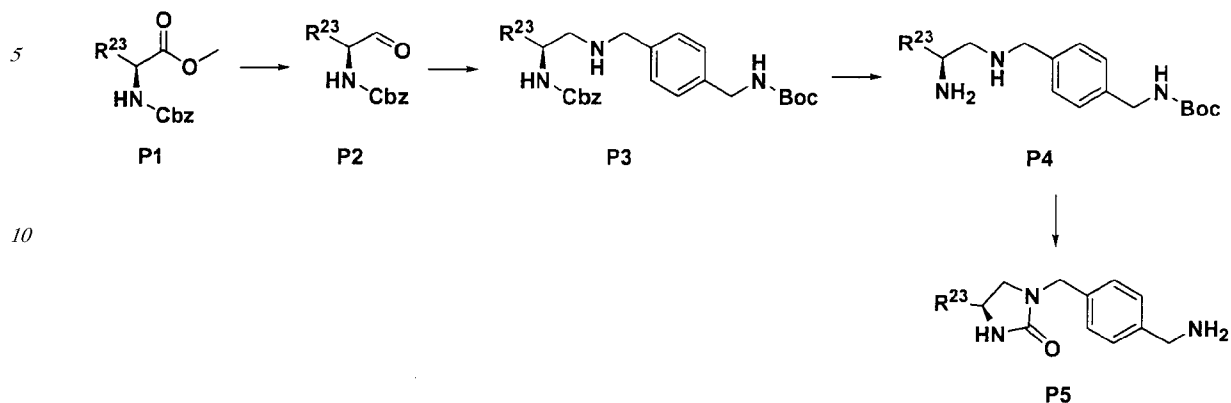
Методика O, стадия 10:

Раствор гидроксида лития (30 мг) в H_2O прибавляют к раствору O10 (40 мг) в CH_3OH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и прибавляют еще одну порцию LiOH (40 мг) и раствор перемешивают в течение еще 2 ч. Растворитель выпаривают и остаток хроматографируют с использованием смеси этилацетат/гексан и получают O11.

45

50

Методика Р



Методика Р, стадия 1:

20 300 мл раствора 100 г P1 ($R^{23}=n\text{-Pr}$) в ТГФ прибавляют к суспензии 38 г ЛАН в 2 л безводного ТГФ при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем прибавляют 30 мл H_2O , 90 мл 15% NaOH при 0 °С. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а

25 затем прибавляют Na_2SO_4 (безводный), смесь фильтруют и раствор выпаривают и получают продукт, который сушат в вакууме в течение ночи. Этот продукт растворяют в 600 мл ДХМ и раствор прибавляют к раствору оксалилхлорида (37,3 мл) и ДМСО (диметилсульфоксид) (60,8 мл) в 1,4 л ДХМ при -78 °С в течение 40 мин, а затем при -78 °С прибавляют диизопропилэтиламин (299 мл). Реакционной смеси дают достигнуть температуры -10 °С. Реакцию останавливают с помощью 1 л H_2O при -10 °С и смесь экстрагируют с помощью ДХМ. После удаления растворителя получают P2 ($R^{23}=\text{Pr}$, 106 г). Неочищенное вещество используют на следующей стадии без очистки.

Методика Р, стадия 2:

40 К 1,5 л раствора P2 ($R^{23}=\text{Pr}$, 106 г) в ДХМ прибавляют п-Вос-аминометилбензиламин (1,1 экв.) и триацетоксиборогидрид натрия (1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливают с помощью H_2O и экстрагируют с помощью ДХМ. После удаления растворителей остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью 3% MeOH в ДХМ, и получают 42,5 г P3 ($R^{23}=\text{Pr}$).

50

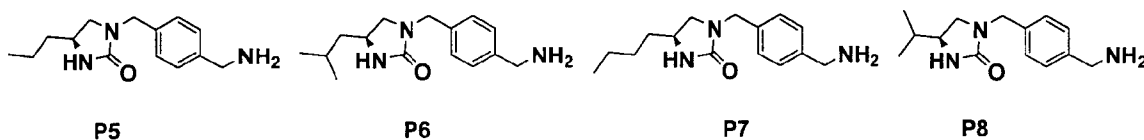
Методика Р, стадия 3:

Раствор Р3 ($R^{23}=\text{Pr}$, 110 мг) в 10 мл MeOH гидрируют с использованием Pd/C (5%, 11 мг) при давлении водорода, равном 1 атм., и после удаления растворителя и катализатора получают продукт Р4 ($R^{23}=\text{Pr}$).

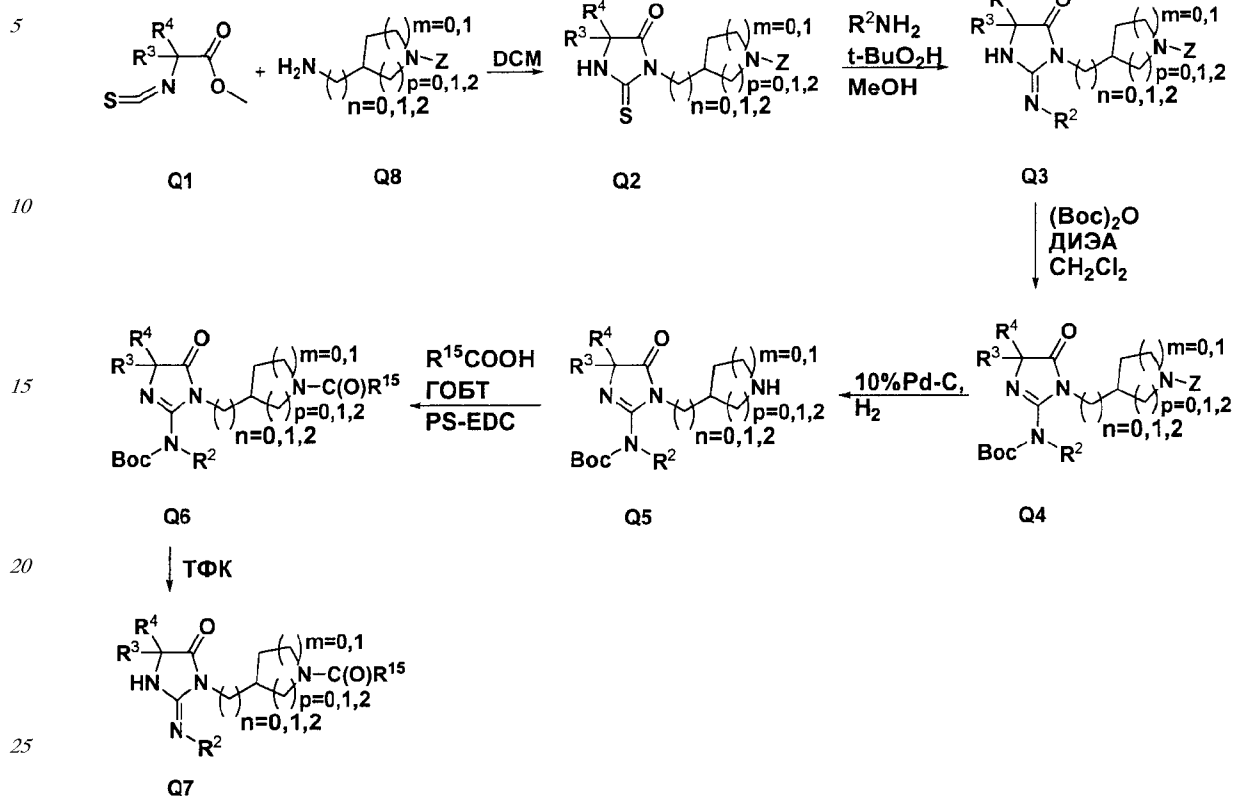
Методика Р, стадия 4:

К раствору Р4 в 10 мл ДХМ при 0 °С ($R_{23}=\text{Pr}$) прибавляют трифосген (1,2 экв.) и триэтиламин (2,4 экв.) и раствор перемешивают при 0 С в течение 2 ч, а затем реакцию смесь экстрагируют с помощью ДХМ/ H_2O . После удаления растворителя остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью EtOAc/гексан, и получают белое твердое вещество, которое обрабатывают с помощью 2 н HCl в диоксане в течение 2 ч. После удаления растворителя получают соединение Р5 ($R^{23}=\text{Pr}$) в виде белого твердого вещества (80 мг).

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичным методикам:



Методика Q



Методика Q, стадия 1

При комнатной температуре Q1 ($R^3=Me$; $R^4=iBu$) (1,00 г) и Q8 ($n=1$, $p=2$, $m=1$) (1,24 г) в дихлорметане (30 мл) перемешивают в течение 42 ч. Эту смесь концентрируют в вакууме и получают масло янтарного цвета, которое очищают на колонке с силикагелем (200 мл), элюируя смесью этилацетат/гексан и получают Q2 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$), бесцветное масло (1,59 г).

Методика Q, стадия 2

Соединение Q3 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) получают из Q2 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) по методике, сходной с методикой А, стадия 3.

Методика Q, стадия 3

Соединение Q3 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) (1,37 г) в безводном дихлорметане (25 мл) обрабатывают с помощью ди-трет-бутилдикарбоната (0,68 г, 1,1 экв.) и диизопропилэтиламина (0,66 мл, 1,1 экв.). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч, а затем его разбавля-

ют дихлорметаном и промывают с помощью 1 н хлористоводородной кислоты. Высушенный дихлорметановый раствор концентрируют в вакууме и получают бесцветную пленку (1,32 г), которую очищают на колонке с силикагелем (125 мл), элюируя смесью гексан : этилацетат, и получают соединение Q4 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=i-Bu$) в виде белого вспененного вещества (0,74 г).

Методика Q, стадия 4

Соединение Q4 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=i-Bu$) (0,540 г) в абсолютном EtOH (20 мл) гидрируют с использованием 10% Pd/C (0,400 г) при давлении, равном 1 атм., в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме и получают Q5 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=i-Bu$) в виде бесцветного масла (0,35 г).

Методика Q, стадия 5

Соединение Q5 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=i-Bu$) (0,012 г) и ГОБТ (0,005 г) растворяют в ацетонитриле (0,8 мл) и тетрагидрофуране (0,25 мл) обрабатывают с помощью смолы EDC (0,080 г, 3 экв., 1,53 ммоль/г) в лунке планшета для микротитрования с последующим прибавлением 1 М раствора дихлорэтана (40 мкл, 1,25 экв.). Затем лунку закрывают и планшет встряхивают в течение 18 ч, смесь фильтруют и смолу промывают ацетонитрилом (0,5 мл). Объединенный раствор обрабатывают с помощью трисаминовой смолы (0,050 г, 6 экв., 4,23 ммоль/г) и изоцианатной смолы (0,067 г, 3 экв., 1,53 ммоль/г) в течение 18 ч, а затем раствор фильтруют и растворитель удаляют в вакууме и получают Q6 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=i-Bu$, $R^{15}=Me$).

Методика Q, стадия 6.

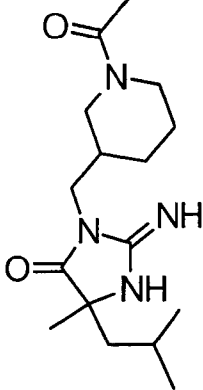
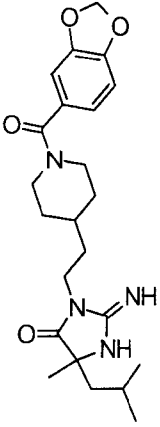
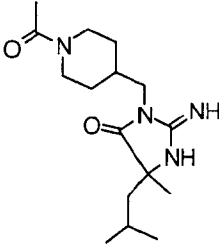
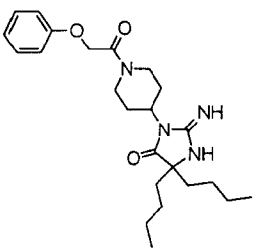
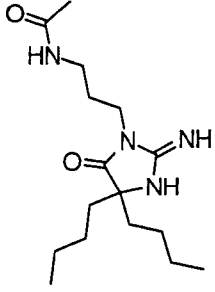
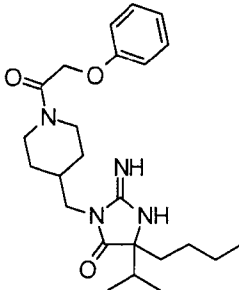
Дихлорметановый раствор (1,0 мл) Q6 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=i-Bu$, $R^{16}=Me$) смешивают с трифторуксусной кислотой (1,0 мл) и раствор встряхивают в течение 2 ч, а затем его концентрируют. Прибавляют диэтиловый эфир (0,5 мл) и затем концентрируют в вакууме и получают остаток, который очищают с помощью установки для препаративной ЖХМС и получают Q7 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=i-Bu$, $R^{15}=Me$). ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,38, br, 2H; δ 4,56, m, 1H; δ 3,79, m, 1H; δ 3,57, m, 2H; δ 2,99, m, 1H; δ 2,48, m, 1H; δ 2,04, s, 3H; δ 1,95, m,

^1H ; δ 1,5-1,8, m, 5H; δ 1,5, s, 3H; 1,25, m, 2H; δ 0,95, m, 3H; δ 0,85, m, 3H. ИЭ-ЖХМС (m/e) 309,17.

5

Указанные ниже соединения получают по аналогичным методикам:

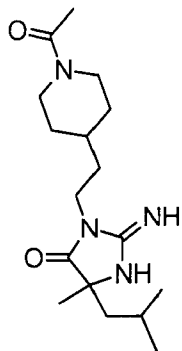
10

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
971		308	309	1074		428	429
972		308	309	1075		428	429
973		310	311	1076		428	429

50

5

974



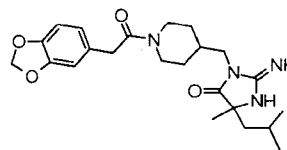
322

323

1077

128

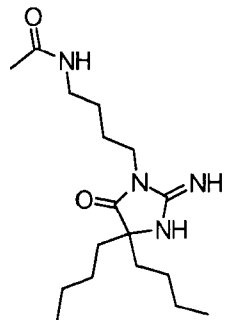
429



10

15

975



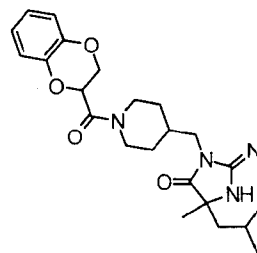
324

325

1078

428

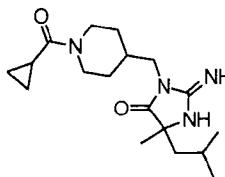
429



20

25

976



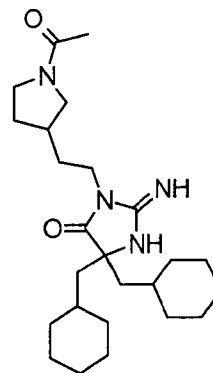
334

335

1079

430

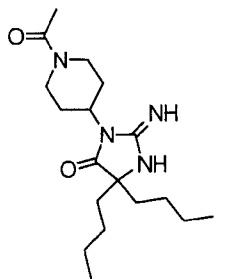
431



35

40

977



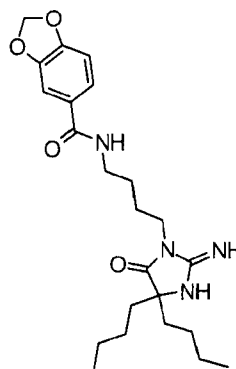
336

337

1080

430

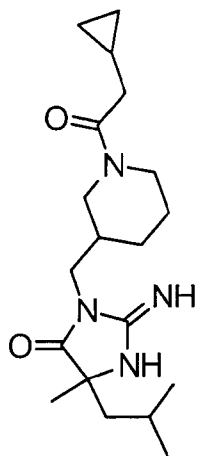
431



50

5

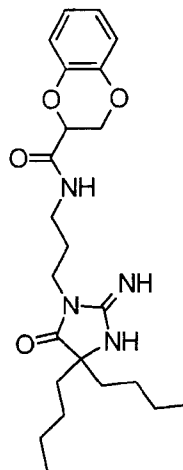
978



348

349

1081



430

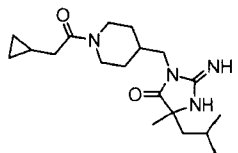
431

10

15

20

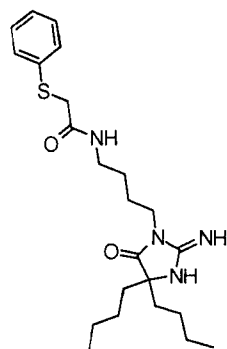
979



348

349

1082



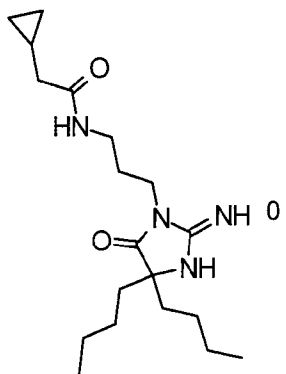
432

433

25

30

980



351

1083

432

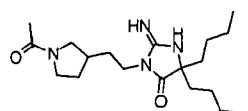
433

35

40

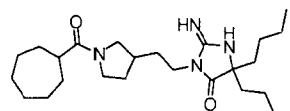
1084

981



350

351



432

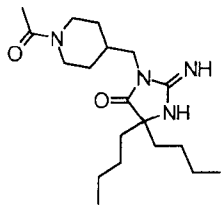
433

45

50

5

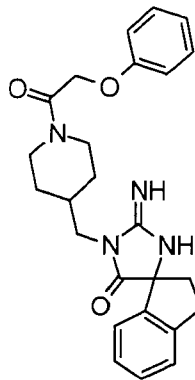
982



350

351

1085



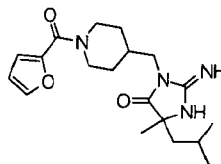
432

433

10

15

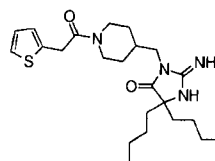
983



360

361

1086



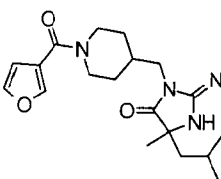
432

433

20

25

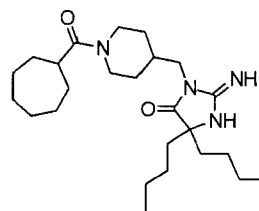
984



360

361

1087



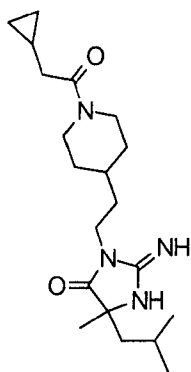
432

433

30

35

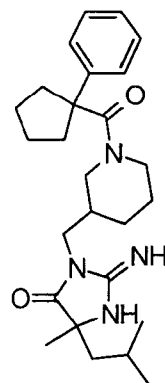
985



362

363

1088



438

439

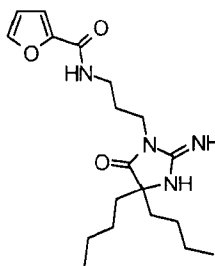
40

45

50

5

986



362

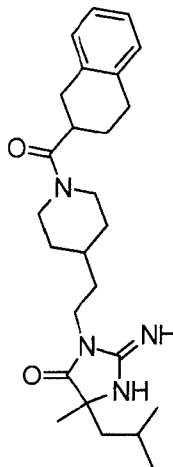
363

1089

438

439

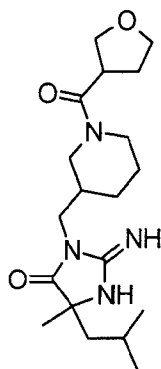
10



15

20

987



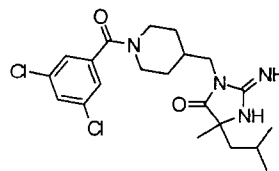
364

365

1090

438

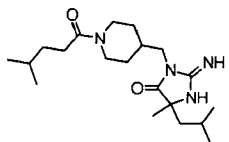
439



25

30

988



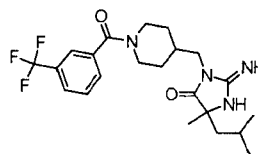
364

365

1091

438

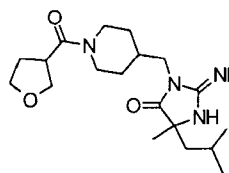
439



35

40

989



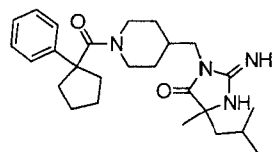
364

365

1092

438

439

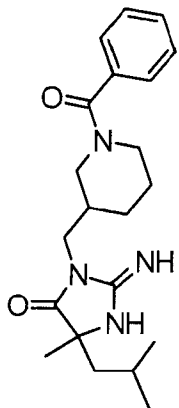


45

50

5

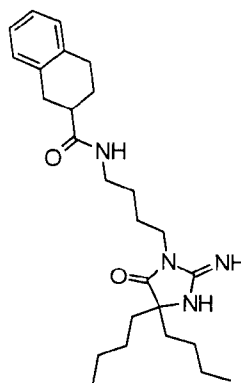
990



370

371

1093



440

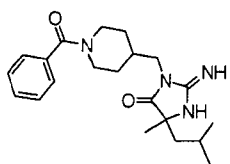
441

10

15

20

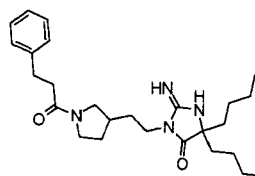
991



370

371

1094



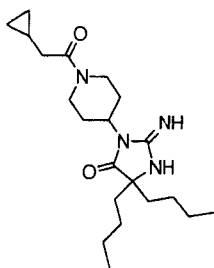
440

441

25

30

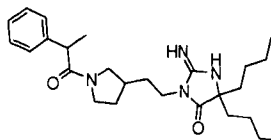
992



376

377

1095



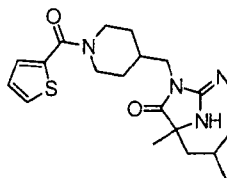
440

441

35

40

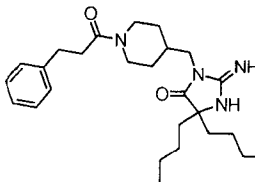
993



376

377

1096



440

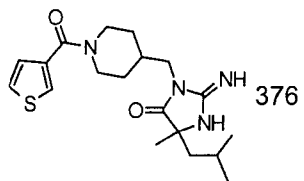
441

45

50

5

994



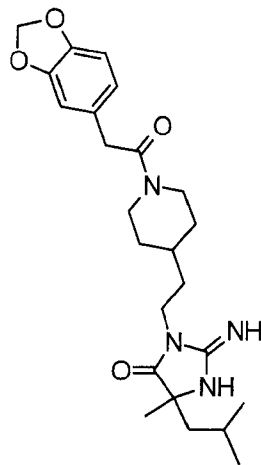
377

1097

442

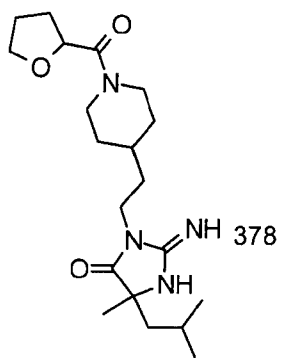
443

10



15

995



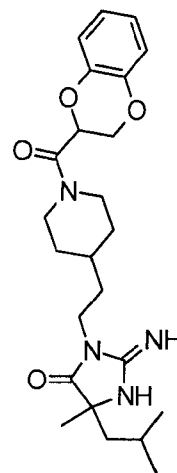
379

1098

442

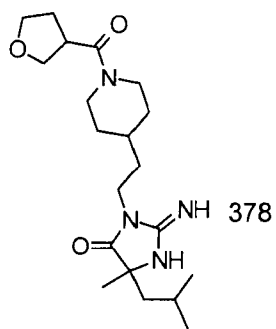
443

25



30

996



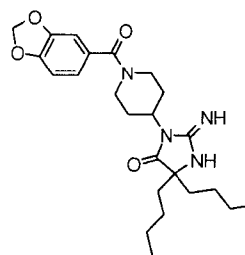
379

1099

442

443

40

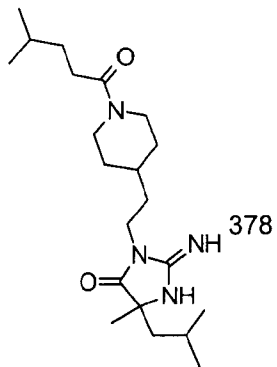


45

50

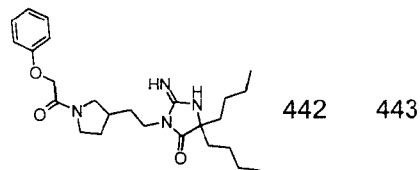
5

997



379

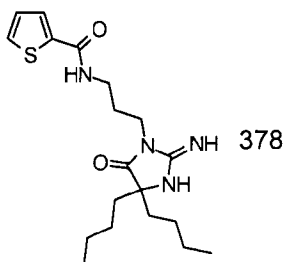
1100



10

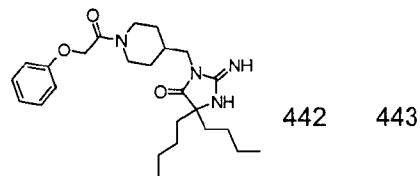
15

998



379

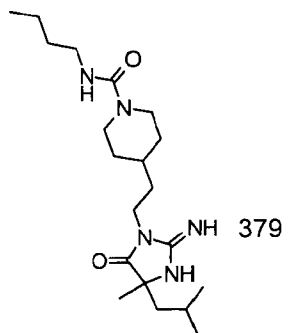
1101



20

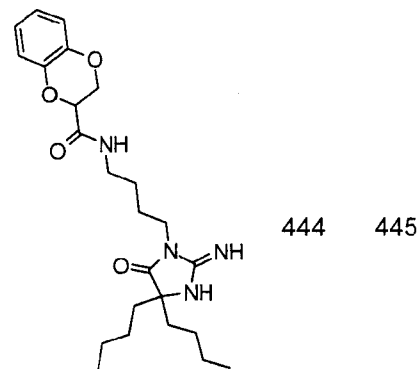
25

999



380

1102

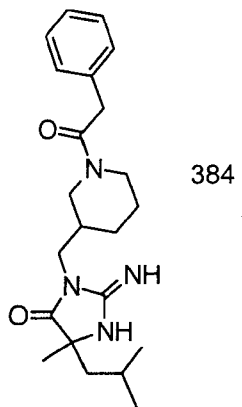


30

35

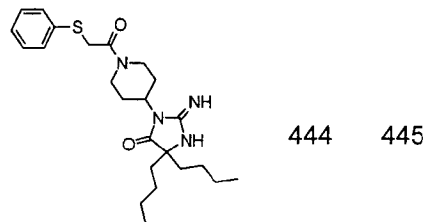
40

1000



385

1103

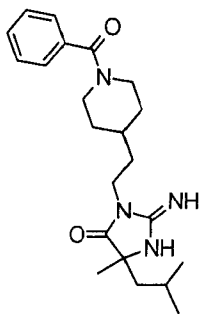


45

50

5

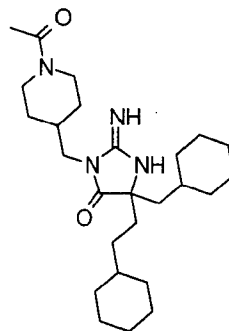
1001



384

385

1104



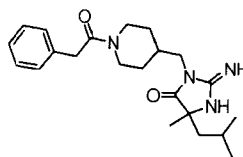
444

445

10

15

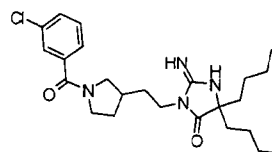
1002



384

385

1105



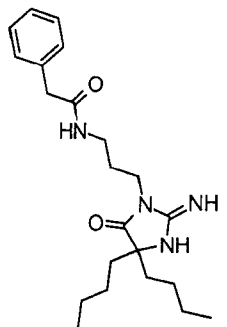
446

447

20

25

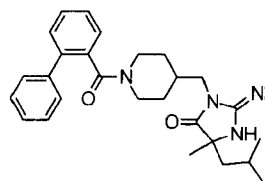
1003



386

387

1106



446

447

30

35

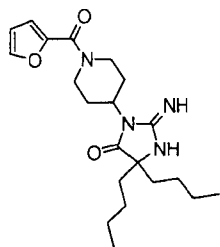
40

45

50

5

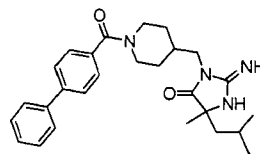
1004



388

389

1107



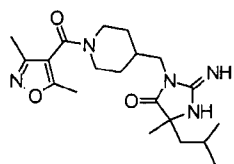
446

447

10

15

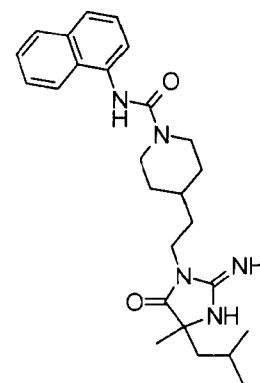
1005



389

390

1108



449

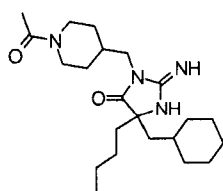
450

20

25

30

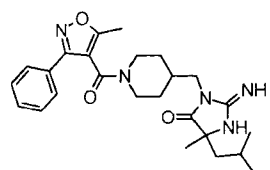
1006



390

391

1109



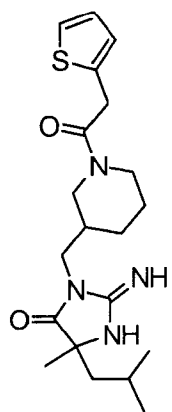
451

452

35

40

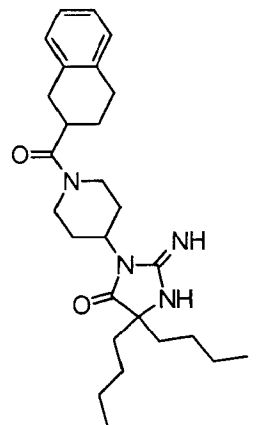
1007



390

391

1110



452

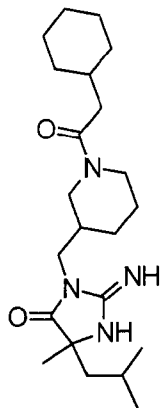
453

45

50

5

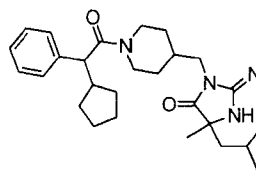
1008



390

391

1111



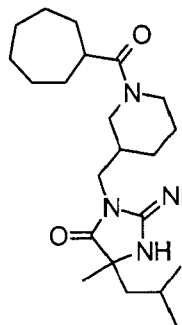
452

453

10

15

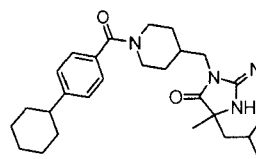
1009



390

391

1112



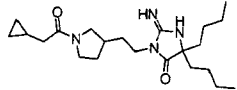
452

453

20

25

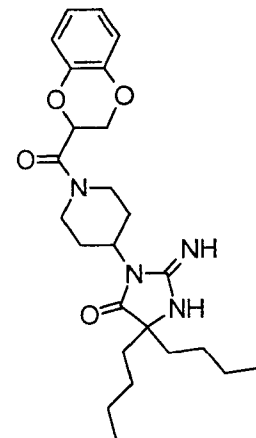
1010



390

391

1113



456

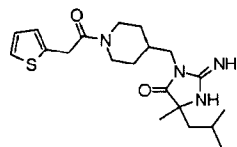
457

30

35

40

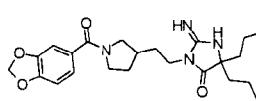
1011



390

391

1114



456

457

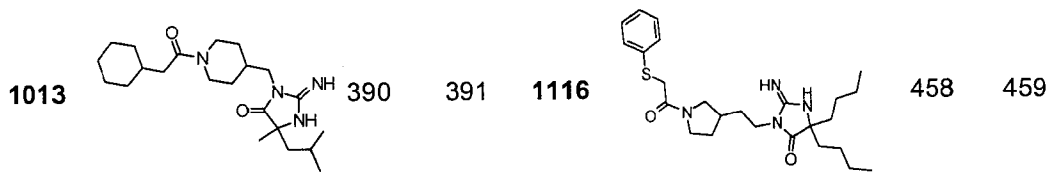
45

50



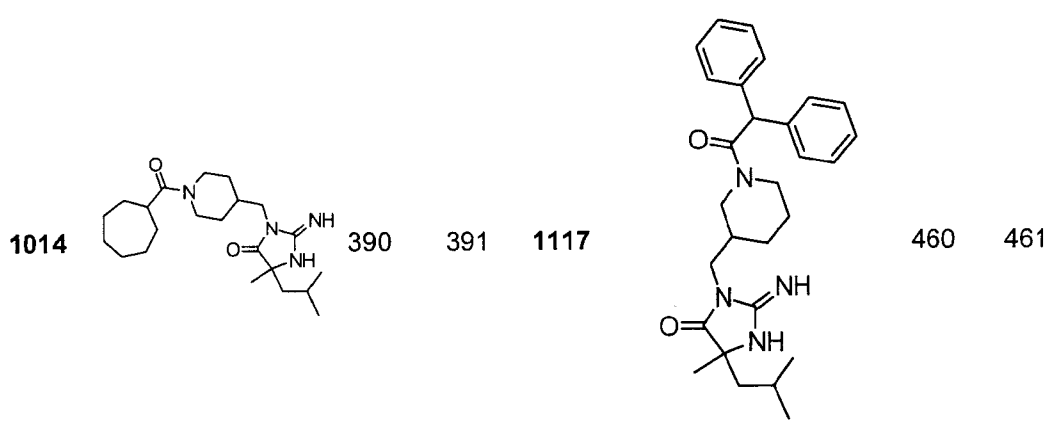
5

10



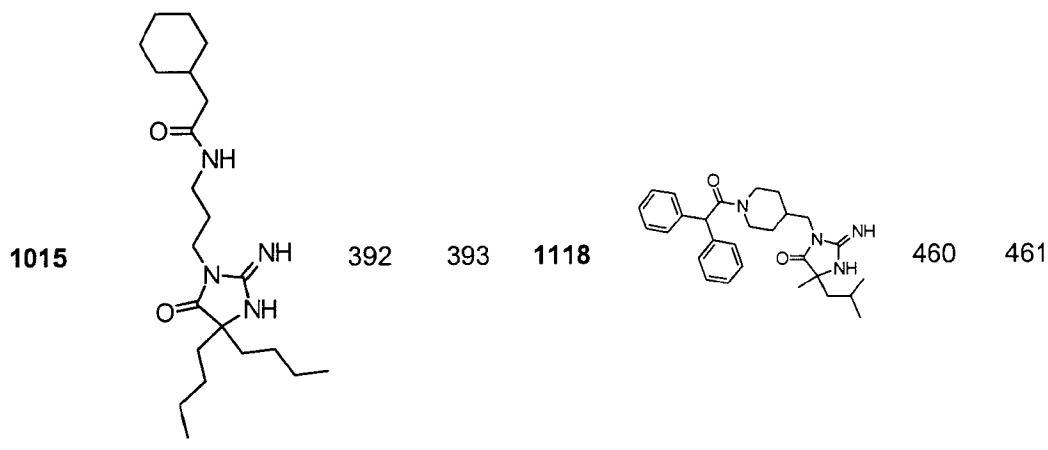
15

20



25

30



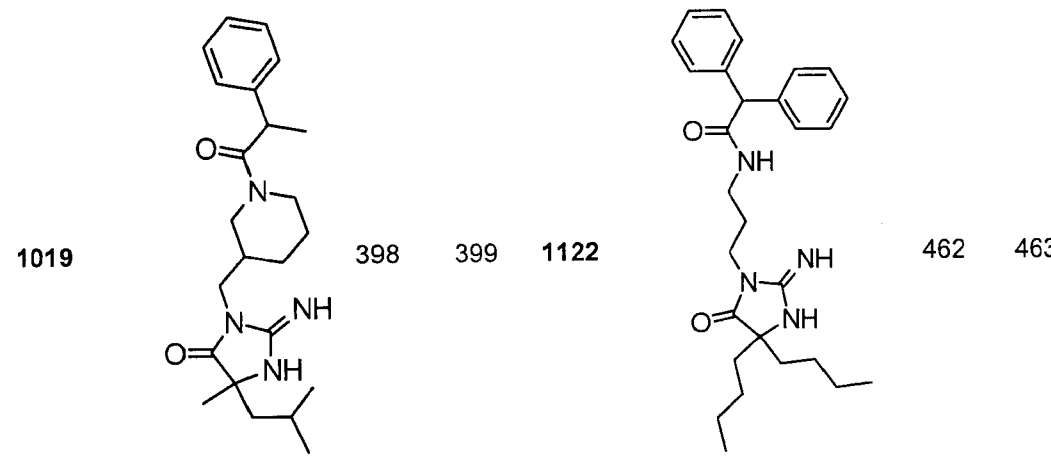
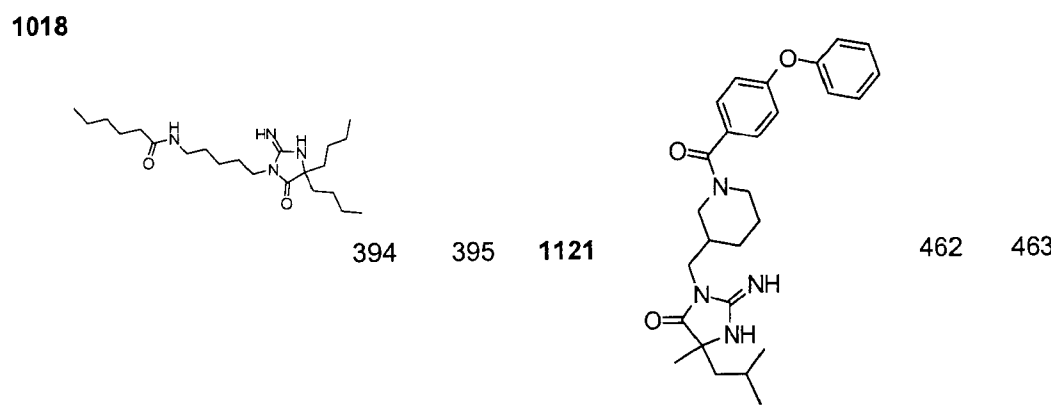
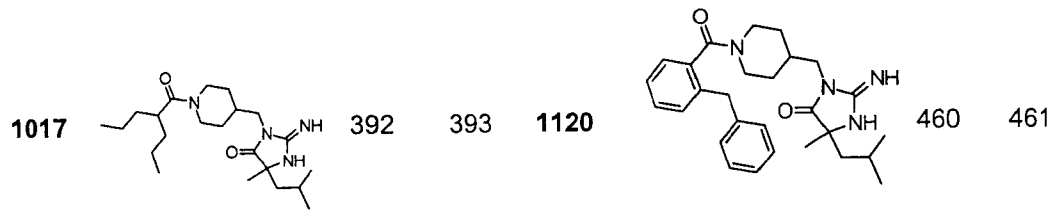
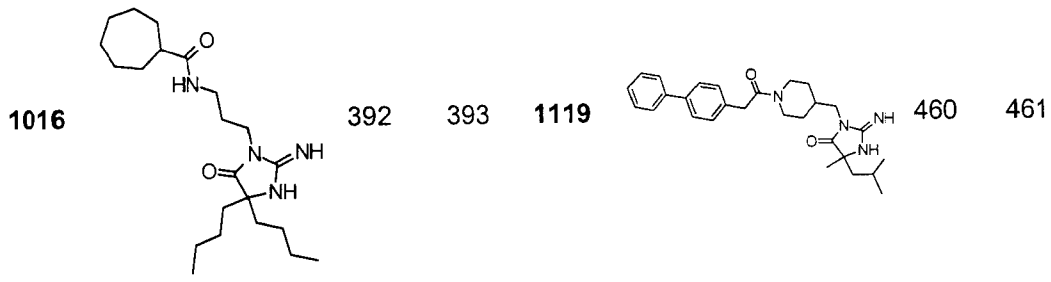
35

40

45

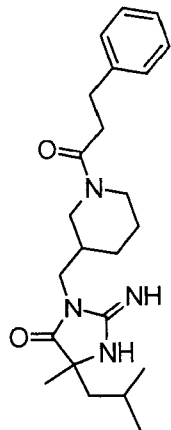
50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



5

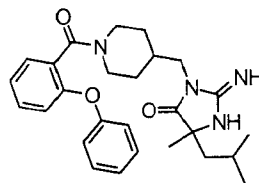
1020



398

399

1123



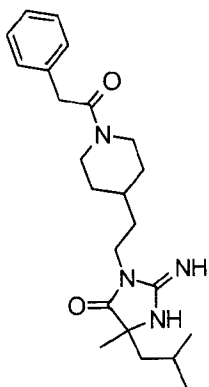
462

463

10

15

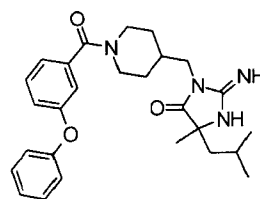
1021



398

399

1124



462

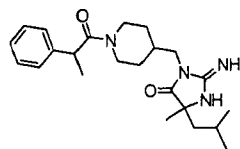
463

20

25

30

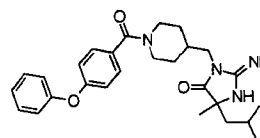
1022



398

399

1125



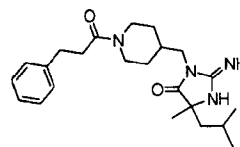
462

463

35

40

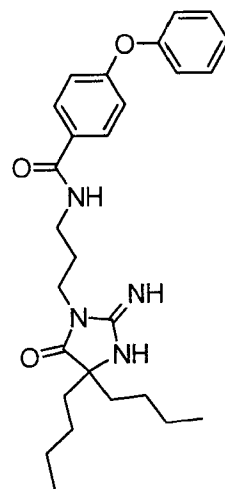
1023



398

399

1126



464

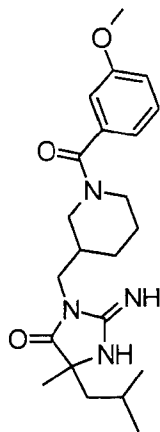
465

45

50

5

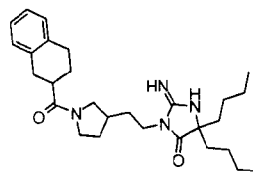
1024



400

401

1127



466

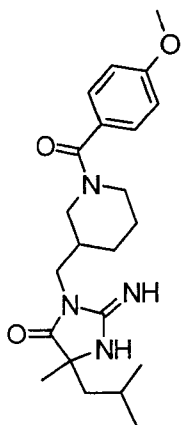
467

10

15

20

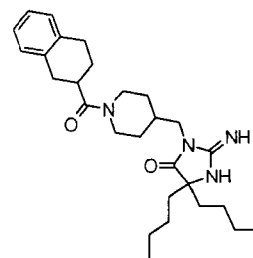
1025



400

401

1128



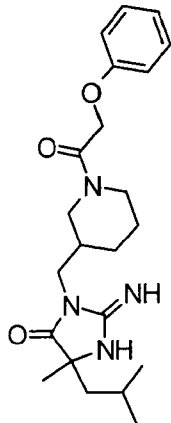
466

467

25

30

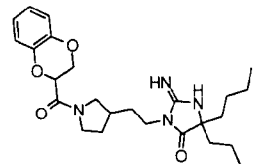
1026



400

401

1129



470

471

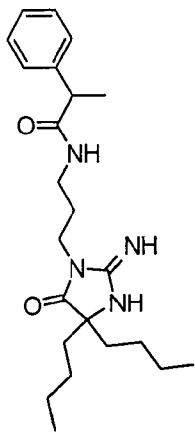
40

45

50

5

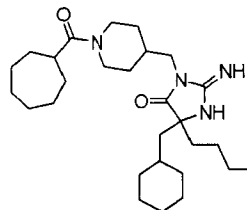
1027



400

401

1130



472

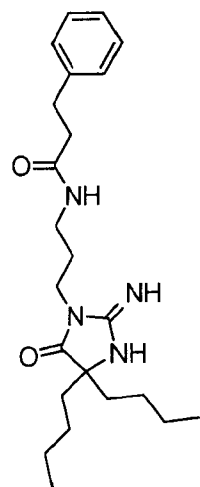
473

10

15

20

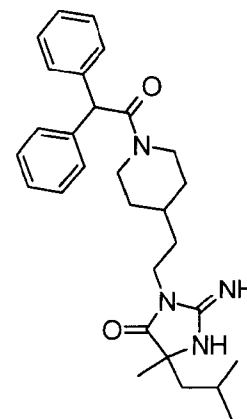
1028



400

401

1131



474

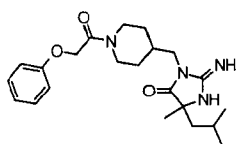
475

25

30

35

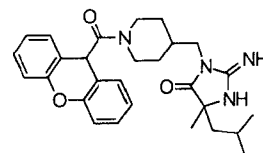
1029



400

401

1132



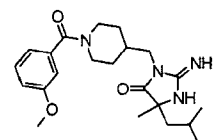
474

475

40

45

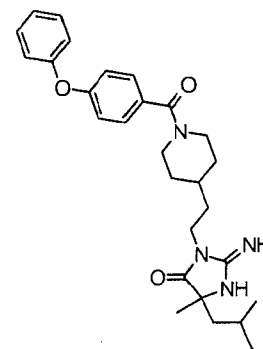
1030



400

401

1133



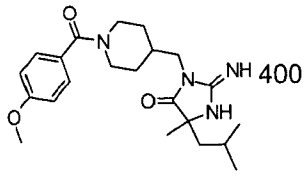
476

477

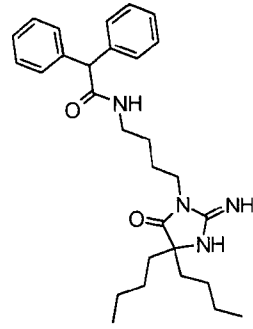
50

5

1031



400 401 1134

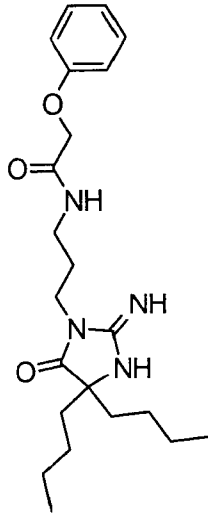


476 477

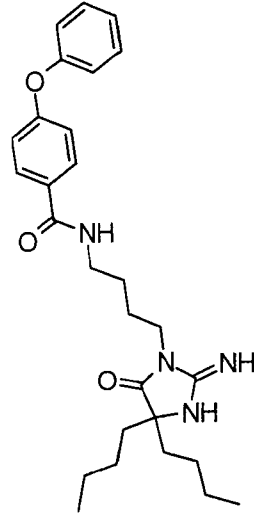
10

15

1032



402 403 1135



478 479

20

25

30

35

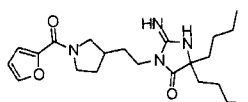
40

45

50

5

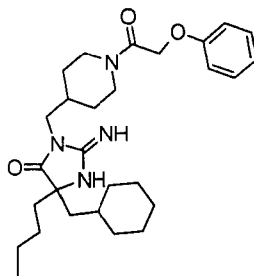
1033



402

403

1136



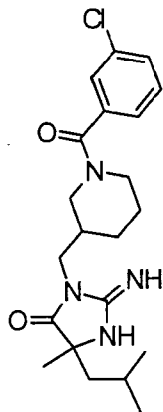
482

483

10

15

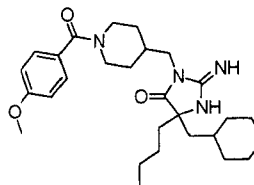
1034



404

405

1137



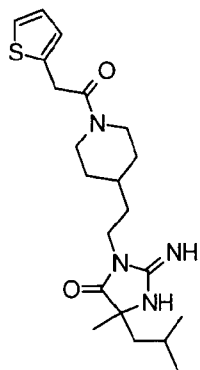
482

483

20

25

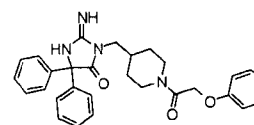
1035



404

405

1138



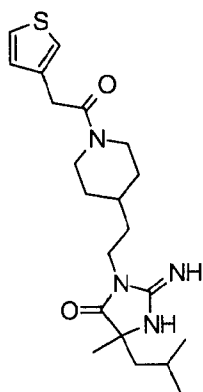
482

483

35

40

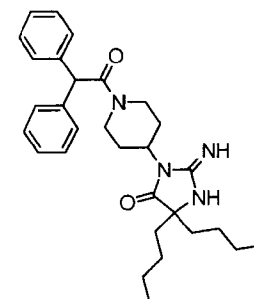
1036



404

405

1139



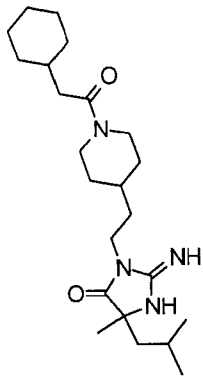
488

489

50

5

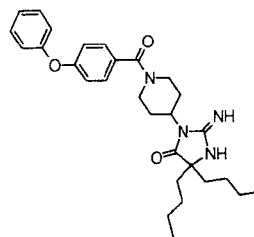
1037



404

405

1140



490

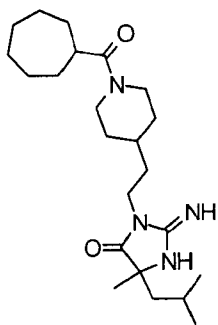
491

10

15

20

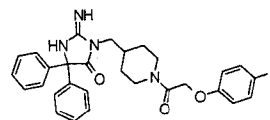
1038



404

405

1141



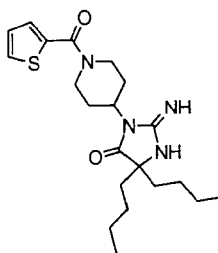
500

501

25

30

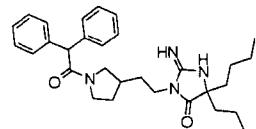
1039



404

405

1142



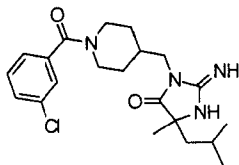
502

503

35

40

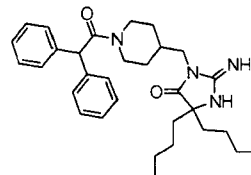
1040



404

405

1143



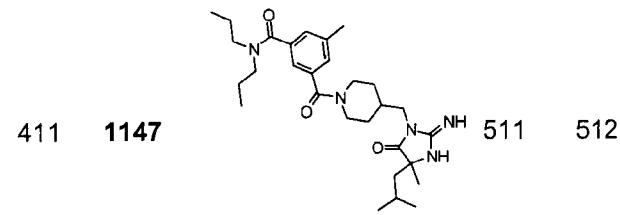
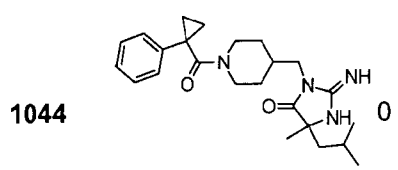
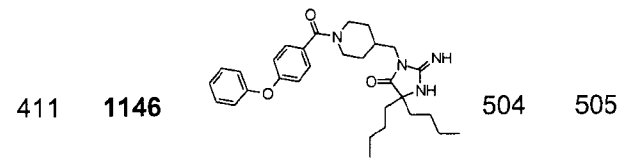
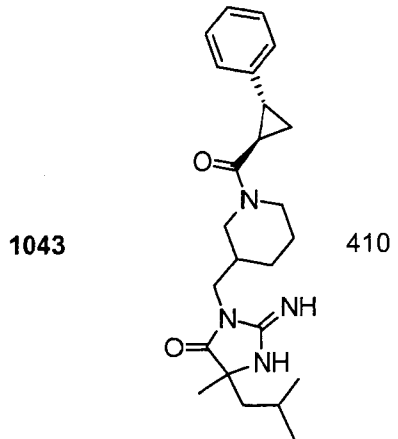
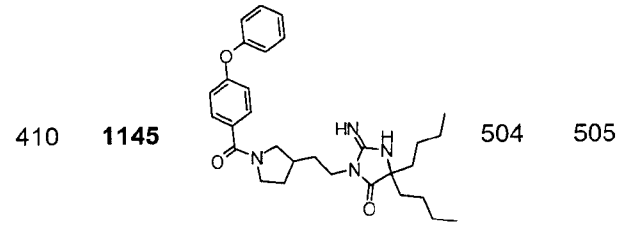
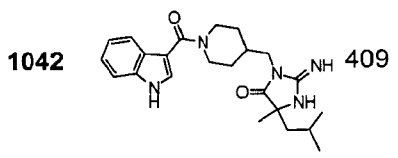
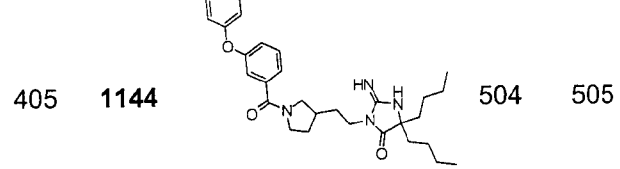
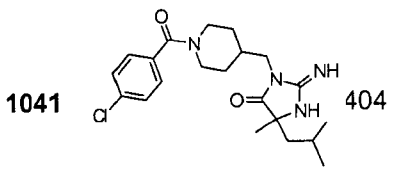
502

503

45

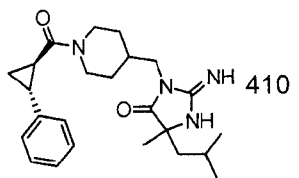
50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



5

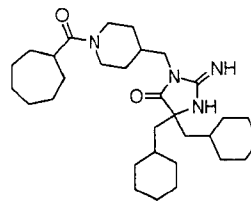
1045



410

411

1148

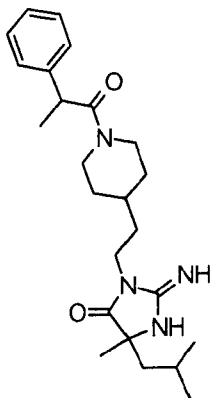


512

513

10

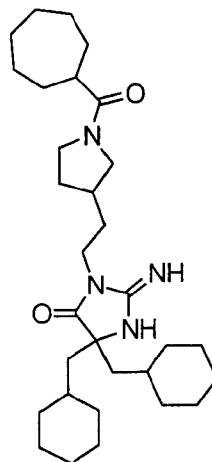
1046



412

413

1149



512

513

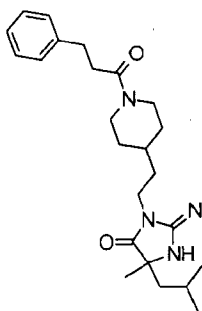
15

20

25

30

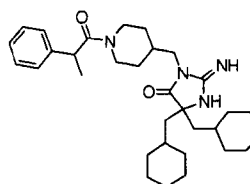
1047



412

413

1150



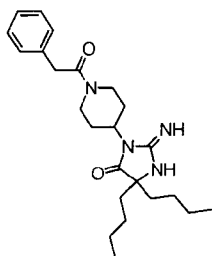
520

521

35

40

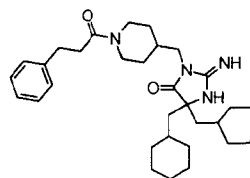
1048



412

413

1151



520

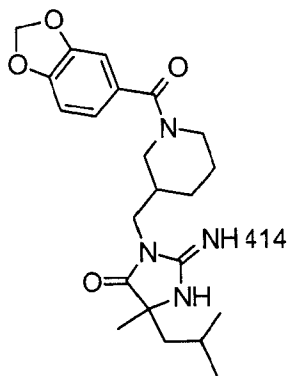
521

45

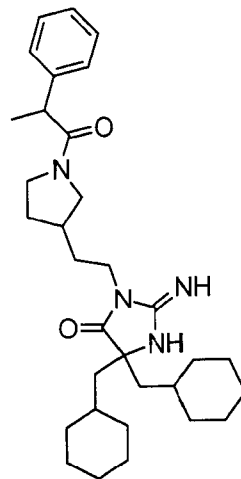
50

5

1049



415 1152



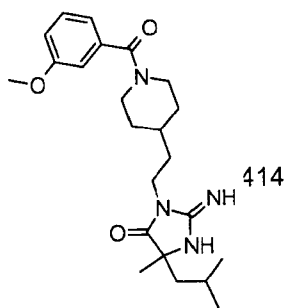
520 521

10

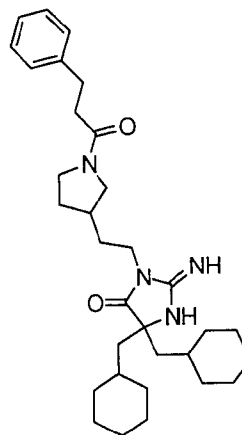
15

20

1050



415 1153



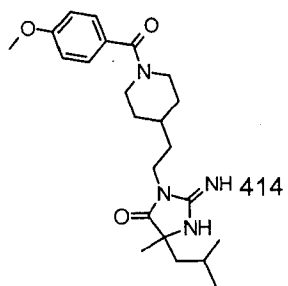
520 521

25

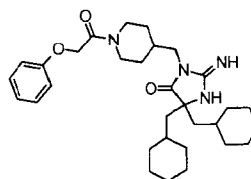
30

35

1051



415 1154



522 523

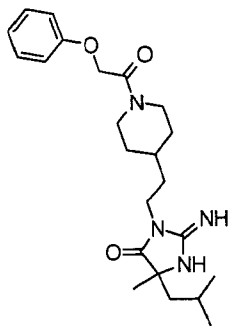
40

45

50

5

1052

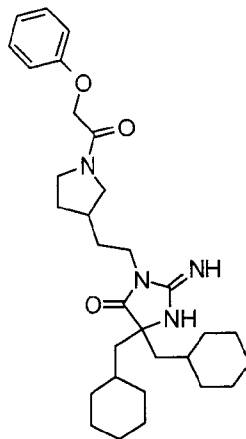


414

415

1155

10



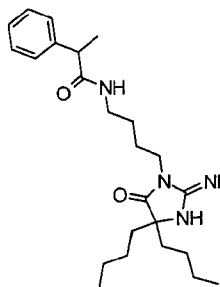
522

523

15

20

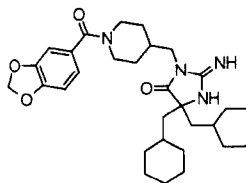
1053



414

415

1156



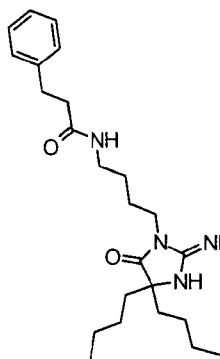
536

537

25

30

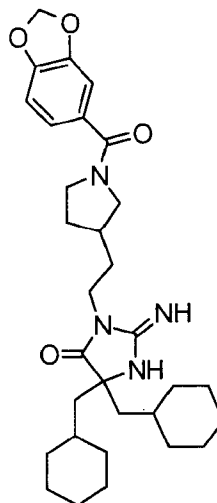
1054



414

415

1157



536

537

35

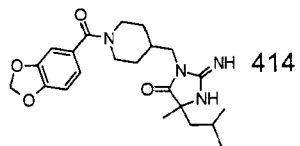
40

45

50

5

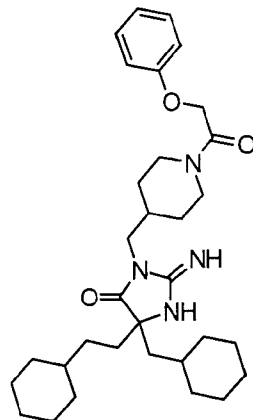
1055



414

415

1158



536

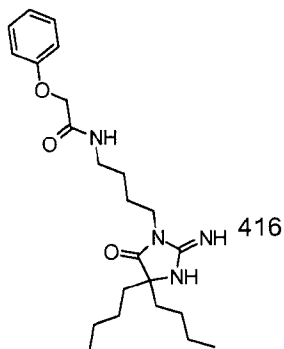
537

10

15

20

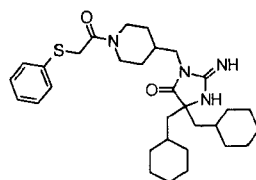
1056



416

417

1159



538

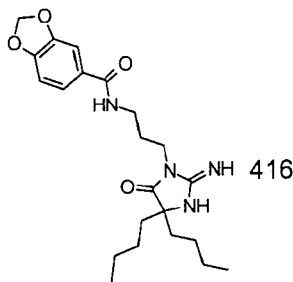
539

25

30

35

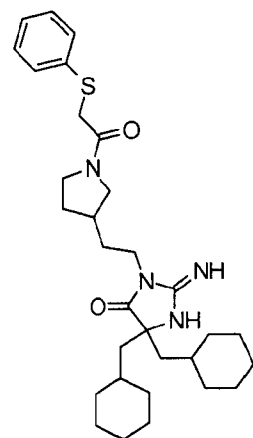
1057



416

417

1160



538

539

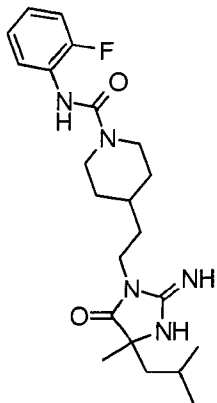
40

45

50

5

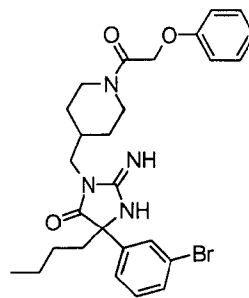
1058



417

418

1161



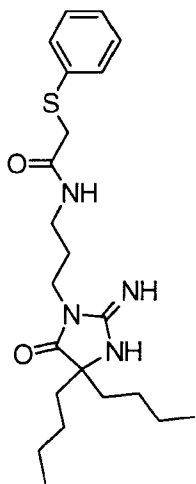
540

541

10

15

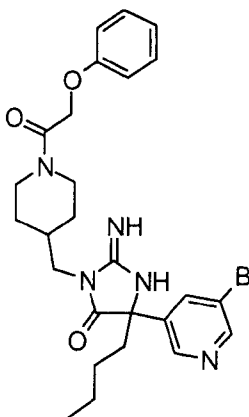
1059



418

419

1162



541

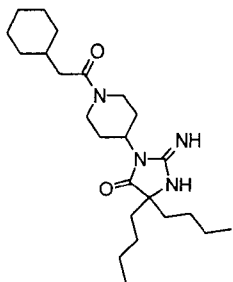
542

20

25

30

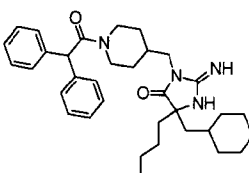
1060



418

419

1163



542

543

35

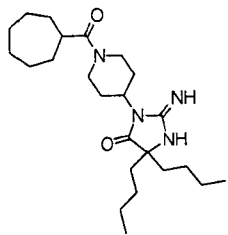
40

45

50

5

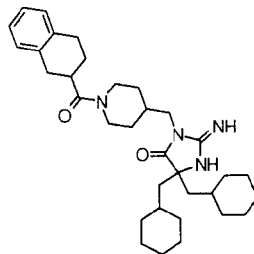
1061



418

419

1164



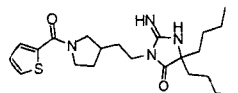
546

547

10

15

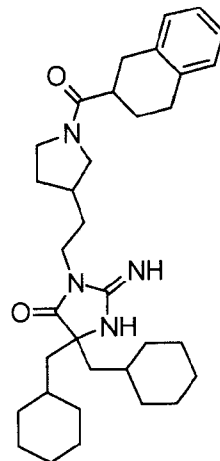
1062



418

419

1165



546

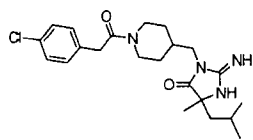
547

20

25

30

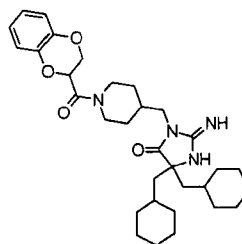
1063



418

419

1166



550

551

35

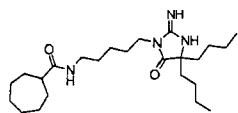
40

45

50

5

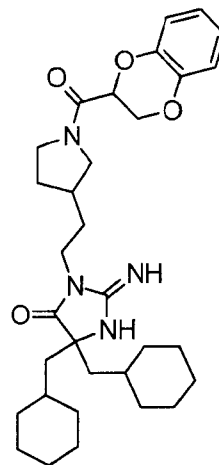
1064



420

421

1167



550

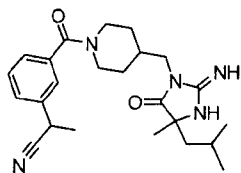
551

10

15

20

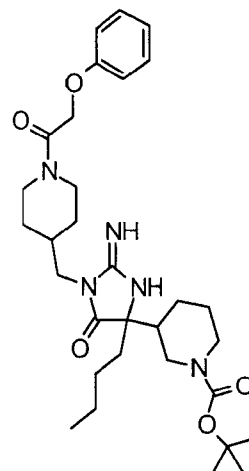
1065



423

424

1168



569

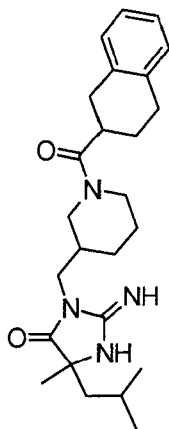
570

25

30

35

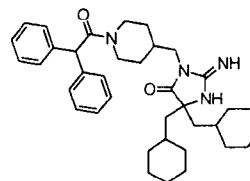
1066



424

425

1169



582

583

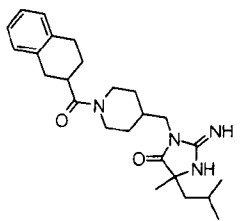
40

45

50

5

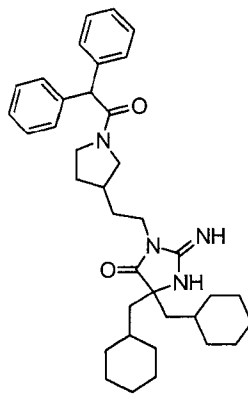
1067



424

425

1170



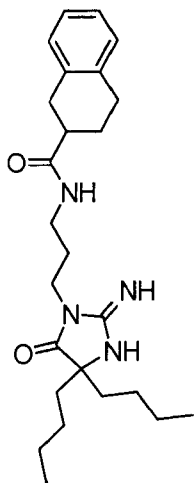
582

583

10

15

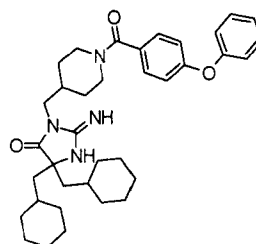
1068



426

427

1171



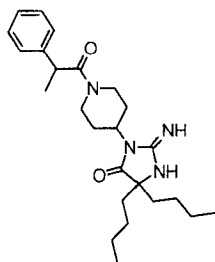
584

585

25

30

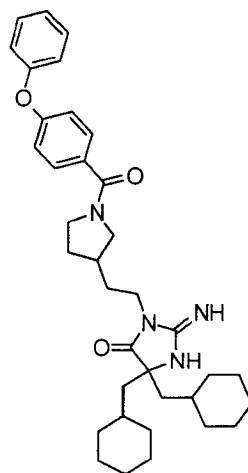
1069



426

427

1172



584

585

35

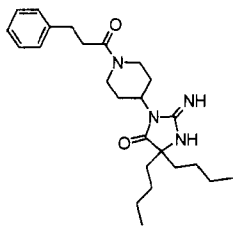
40

45

50

5

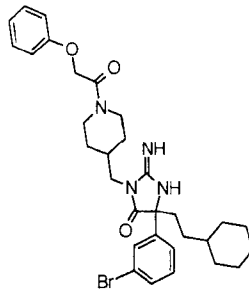
1070



426

427

1173



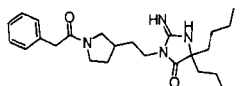
594

595

10

15

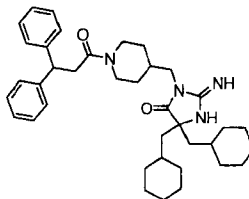
1071



426

427

1174



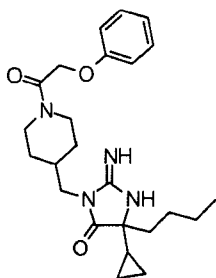
596

597

20

25

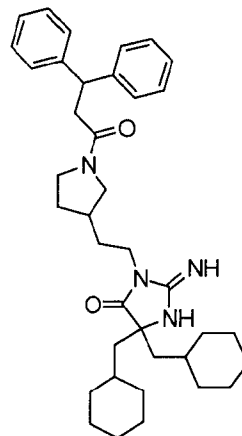
1072



426

427

1175



596

597

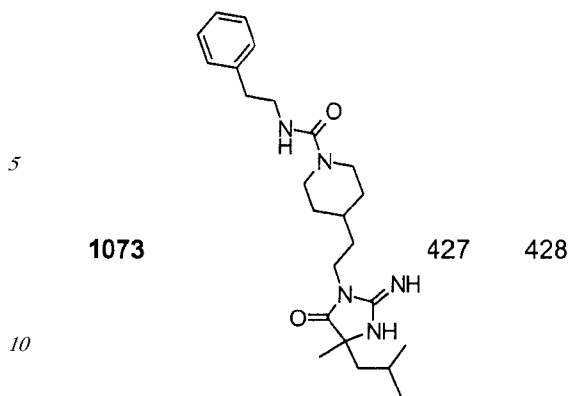
30

35

40

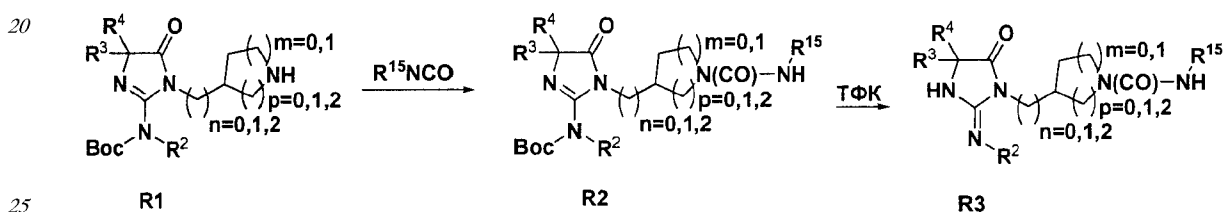
45

50



15

Методика R



30

Методика R, стадия 1.

35

Раствор R¹ (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu) (0,010 г) в ацетонитриле (0,85 мл) и дихлорэтано (0,15 мл) помещают в лунку планшета для микротитрования с последующим прибавлением 0,12 мл 0,5 М раствора фенилизоцианата в дихлорэтано. Лунку закрывают и планшет встряхивают в течение 20 ч, а затем смесь фильтруют и твердое вещество промывают ацетонитрилом (0,5 мл).

40

Объединенный раствор обрабатывают с помощью трисаминовой смолы (0,050 г, 6 экв., 4,23 ммоль/г) и изоцианатной смолы (0,067 г, 3 экв., 1,53 ммоль/г) и смесь встряхивают в течение 18 ч. Смесь фильтруют и раствор выпаривают и получают R² (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu и R¹⁵=Ph).

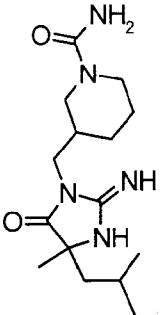
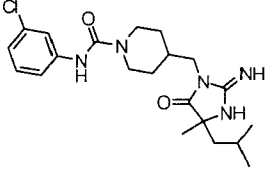
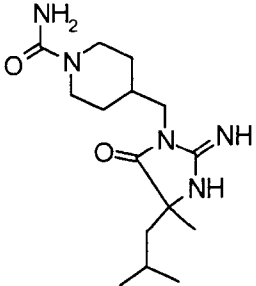
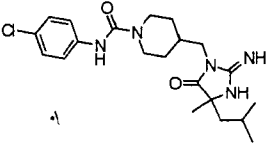
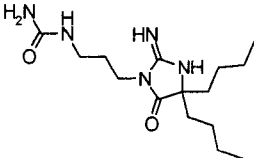
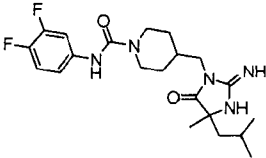
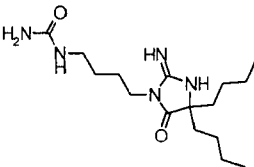
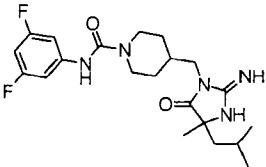
45

Методика R, стадия 2.

50

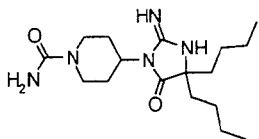
Методику, сходную с методикой Q, стадия 6, используют для превращения R² (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu и R¹⁵=Ph) в R³ (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu и R¹⁵=Ph).

Указанные ниже соединения получают по аналогичным методикам:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
1176		309	310	1215		419	420
1177		309	310	1216		419	420
1178		311	312	1217		421	422
1179		325	326	1218		421	422

5

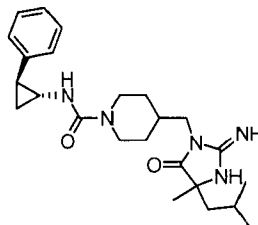
1180



337

338

1219

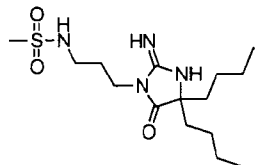


425

426

10

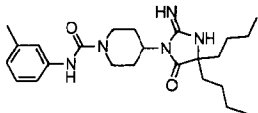
1181



346

347

1220



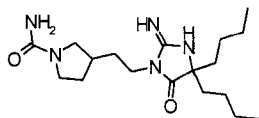
427

428

15

20

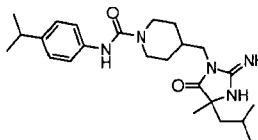
1182



351

352

1221



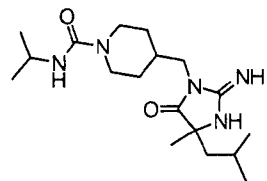
427

428

25

30

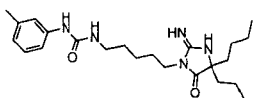
1183



351

352

1222



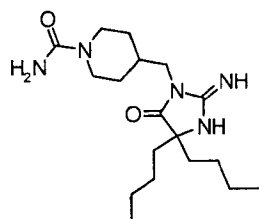
429

430

35

40

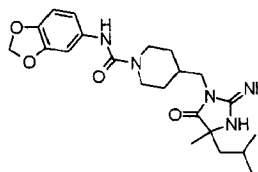
1184



351

352

1223



429

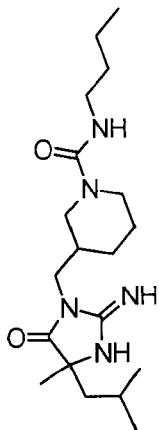
430

45

50

5

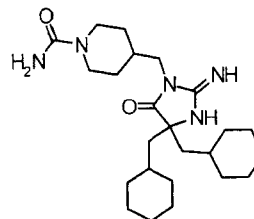
1185



365

366

1224



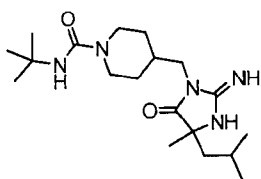
431

432

10

15

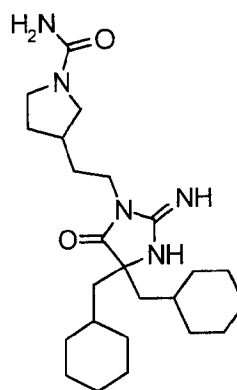
1186



365

366

1225



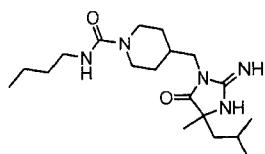
431

432

20

25

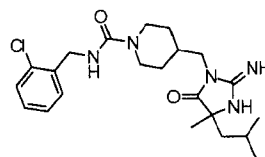
1187



365

366

1226



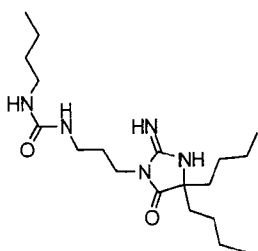
433

434

30

35

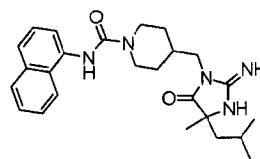
1188



367

368

1227



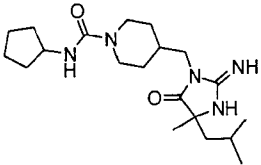
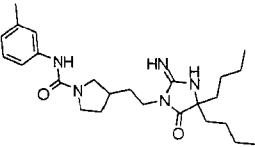
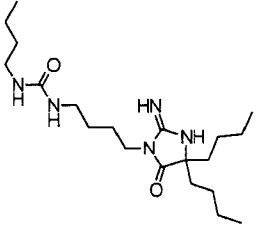
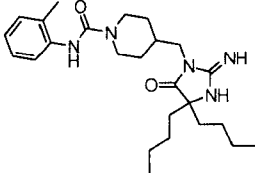
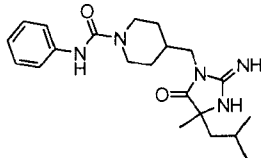
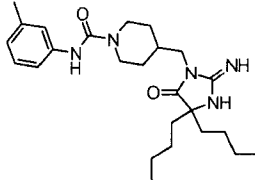
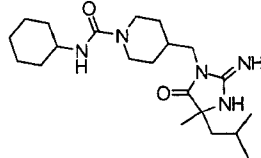
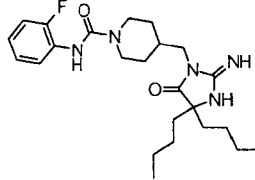
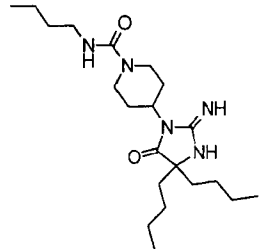
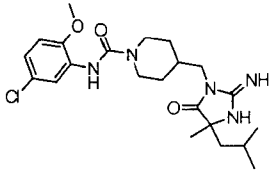
435

436

40

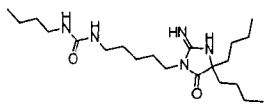
45

50

5	<p>1189</p> 	<p>377</p>	<p>378</p>	<p>1228</p>		<p>441</p>	<p>442</p>	
10								
15	<p>1190</p> 	<p>381</p>	<p>382</p>	<p>1229</p>		<p>441</p>	<p>442</p>	
20								
25	<p>1191</p> 	<p>385</p>	<p>386</p>	<p>1230</p>		<p>441</p>	<p>442</p>	
30								
35	<p>1192</p> 	<p>391</p>	<p>392</p>	<p>1231</p>		<p>445</p>	<p>446</p>	
40								
45	<p>1193</p> 	<p>393</p>	<p>394</p>	<p>1232</p>		<p>449</p>	<p>450</p>	
50								

5

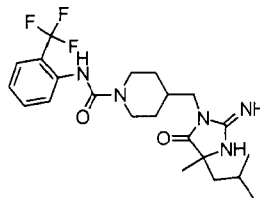
1194



395

396

1233

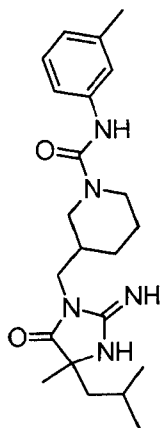


453

454

10

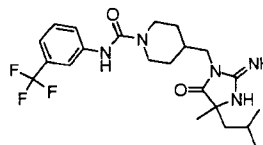
1195



399

400

1234



453

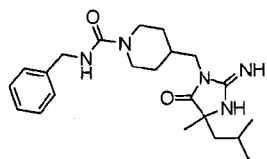
454

15

20

25

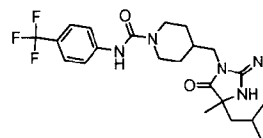
1196



399

400

1235



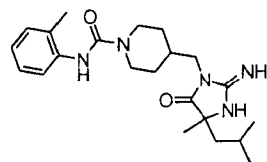
453

454

30

35

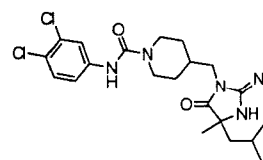
1197



399

400

1236



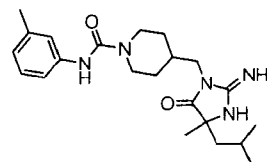
453

454

40

45

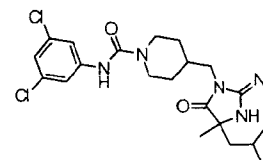
1198



399

400

1237

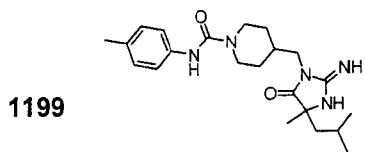


453

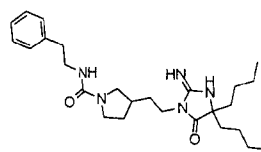
454

50

5

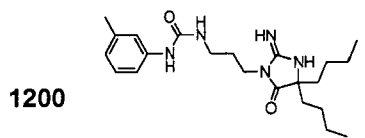


399 400 **1238**

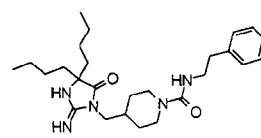


455 456

10



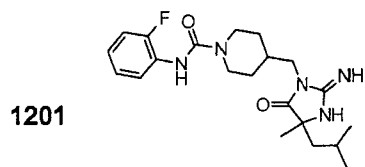
401 402 **1239**



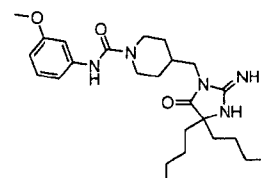
455 456

15

20



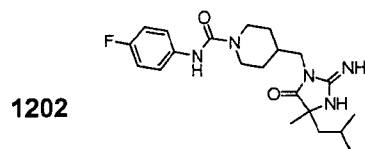
403 404 **1240**



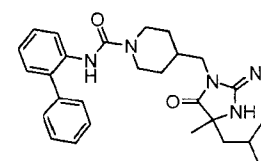
457 458

25

30



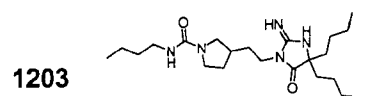
403 404 **1241**



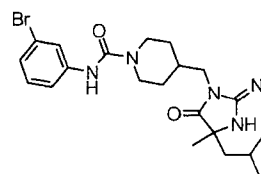
461 462

35

40



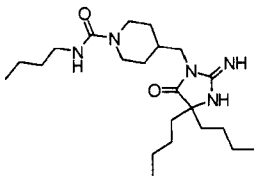
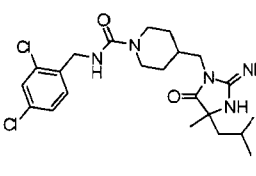
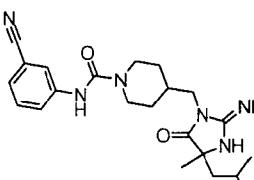
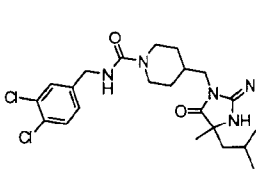
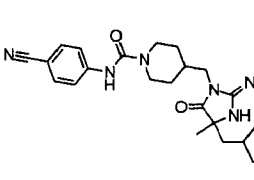
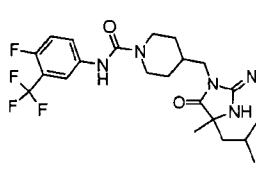
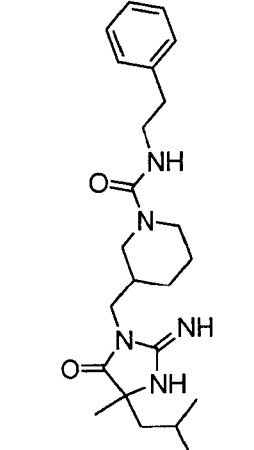
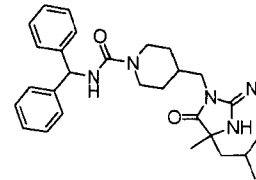
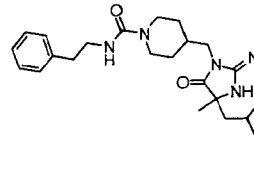
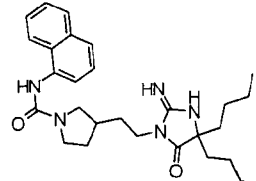
407 408 **1242**



463 464

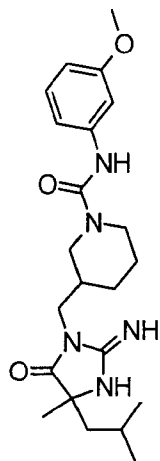
45

50

5	<p>1204</p> 	407	408	<p>1243</p> 	467	468
10	<p>1205</p> 	410	411	<p>1244</p> 	467	468
15	<p>1206</p> 	410	411	<p>1245</p> 	471	472
20	<p>1207</p> 	413	414	<p>1246</p> 	475	476
25	<p>1208</p> 	413	414	<p>1247</p> 	477	478
30						
35						
40						
45						
50						

5

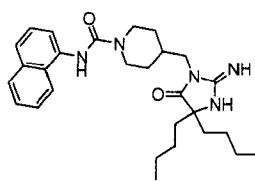
1209



415

416

1248



477

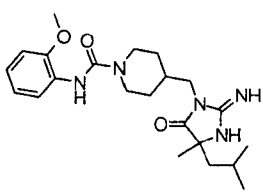
478

10

15

20

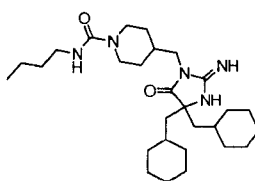
1210



415

416

1249



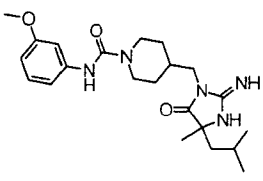
487

488

25

30

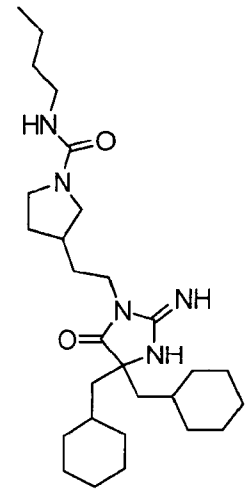
1211



415

416

1250



487

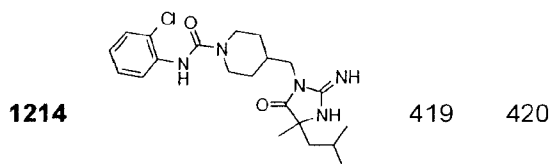
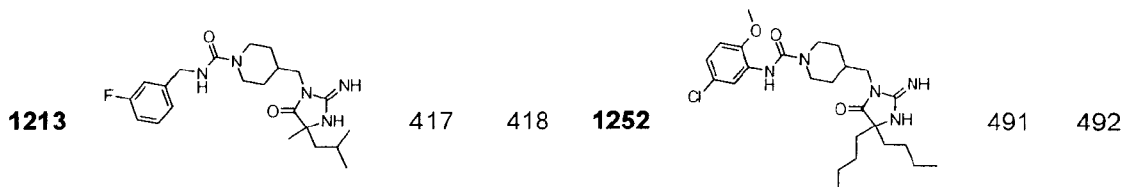
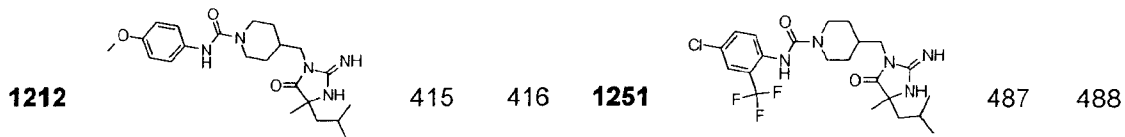
488

35

40

45

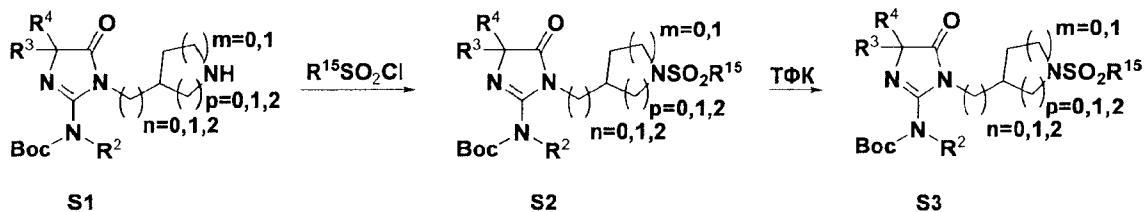
50



25

30

Методика S



40

Методика S, стадия 1.

45

50

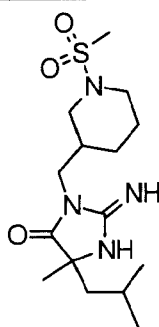
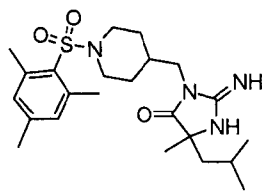
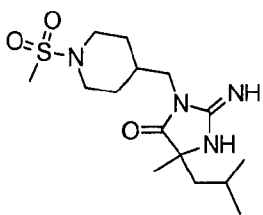
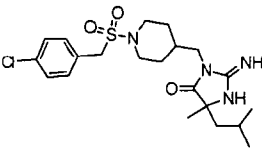
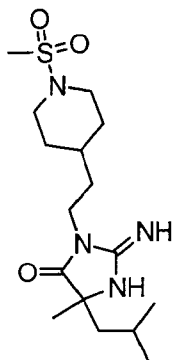
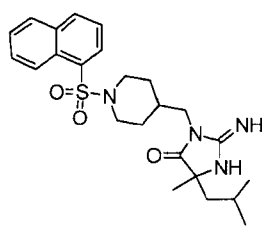
Раствор S1 (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu) (0,010 г) в ацетонитриле (0,85 мл) и дихлорэтано (0,15 мл) помещают в планшет для микротитрования с последующим прибавлением смолы DIPEA-MP (0,030 г, 4 экв.) и фенилсульфонилхлорида в диоксане (1М, 45 мкл, 0,045 ммоль). Лунку закрывают и встряхивают в течение 18 ч, а затем фильтруют и остаток промывают ацетонитрилом (0,5 мл). Объединенный раствор обрабатывают с помощью трисаминовой смо-

лы (0,040 г, 6 экв., 4,23 ммоль/г) и изоцианатной смолы (0,060 г, 3 экв., 1,53 ммоль/г) и встряхивают в течение 18 ч, а затем смесь фильтруют и растворитель удаляют и получают S2 (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu и R¹⁵=Ph).

Методика S, стадия 2.

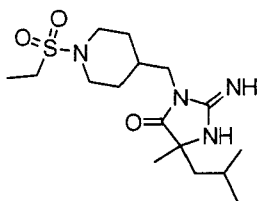
Методику, сходную с методикой Q, стадия 6, используют для превращения S2 в S3 (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu и R¹⁵=Ph).

Указанные ниже соединения получают по аналогичным методикам:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
1253		344	345	1293		448	449
1254		344	345	1294		454	455
1255		358	359	1295		456	457

5

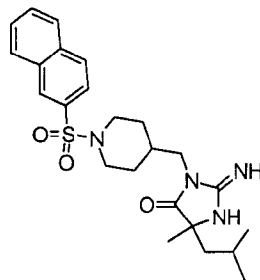
1256



358

359

1296



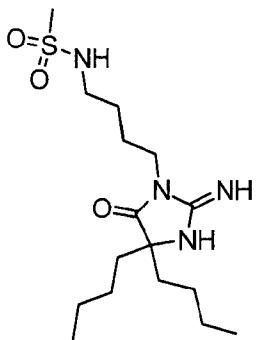
456

457

10

15

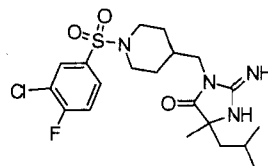
1257



360

361

1297



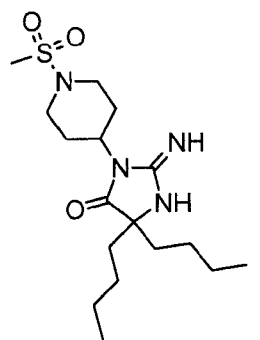
458

459

20

25

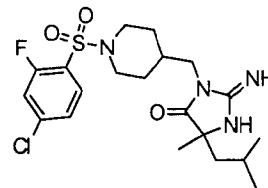
1258



372

373

1298



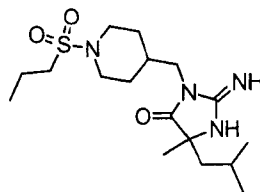
458

459

30

35

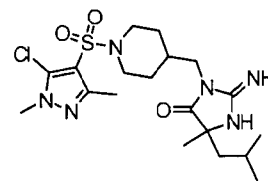
1259



372

373

1299



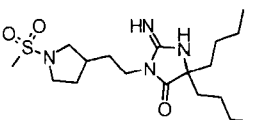
458

459

40

45

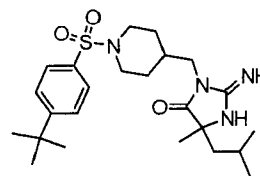
1260



386

387

1300



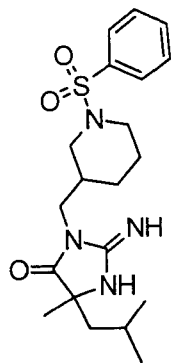
462

463

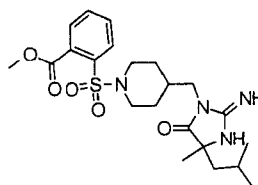
50

5

1261



406 407 1301

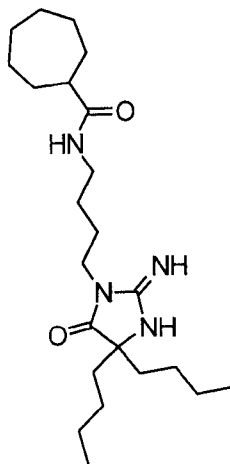


464 465

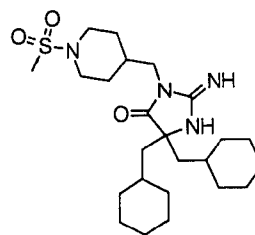
10

15

1262



406 407 1302

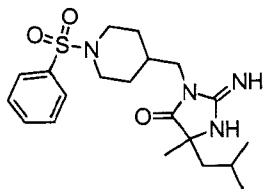


466 467

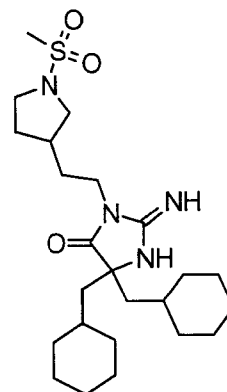
25

30

1263



406 407 1303

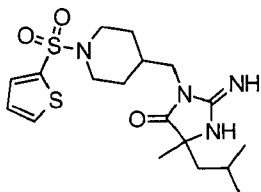


466 467

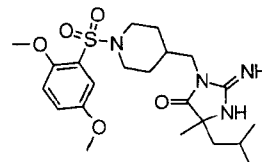
35

40

1264

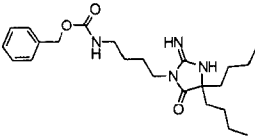
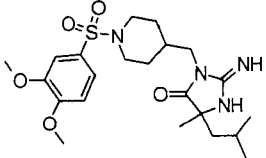
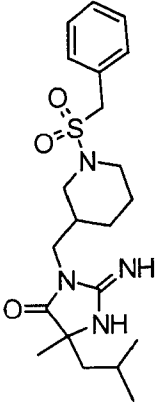
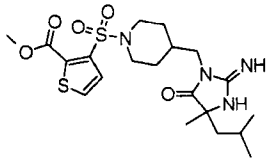
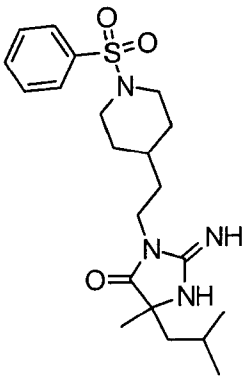
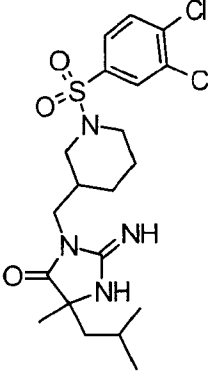
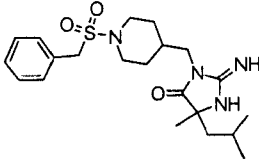
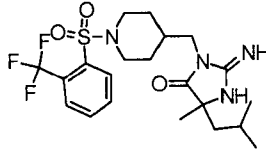
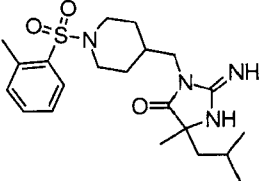
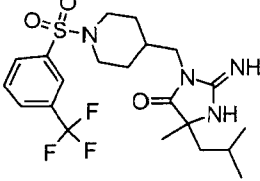


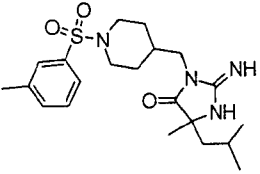
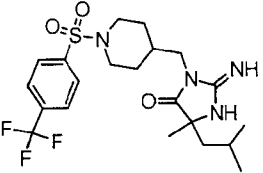
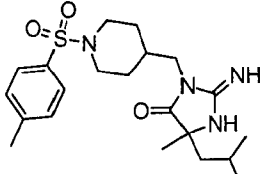
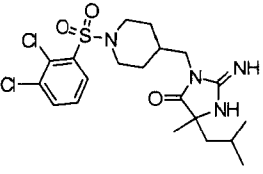
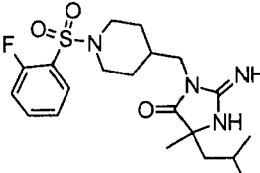
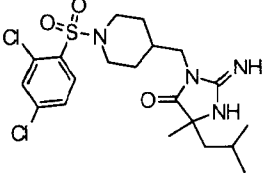
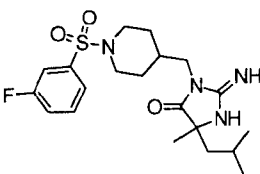
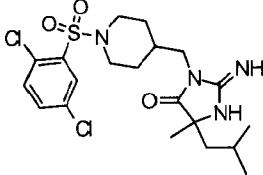
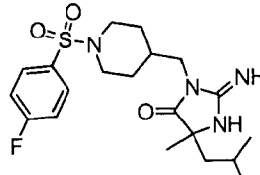
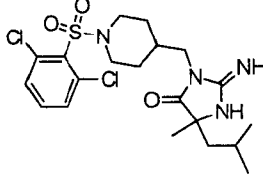
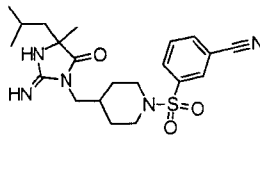
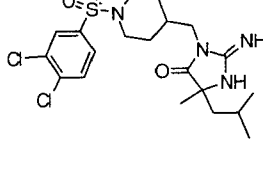
412 413 1304



466 467

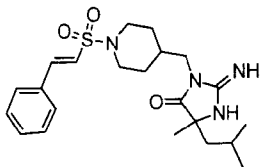
50

5	<p>1265</p> 	416	417	1305		466	467
10	<p>1266</p> 	420	421	1306		470	471
20	<p>1267</p> 	420	421	1307		474	475
35	<p>1268</p> 	420	421	1308		474	475
45	<p>1269</p> 	420	421	1309		474	475
50							

5	1270		420	421	1310		474	475
10	1271		420	421	1311		474	475
15								
20	1272		424	425	1312		474	475
25								
30	1273		424	425	1313		474	475
35	1274		424	425	1314		474	475
40								
45	1275		431	432	1315		474	475
50								

5

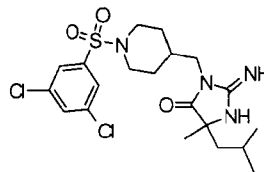
1276



432

433

1316

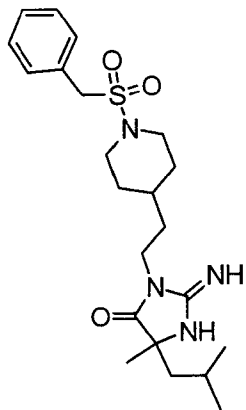


474

475

10

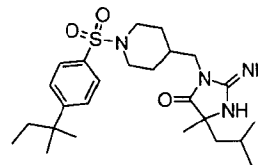
1277



434

435

1317



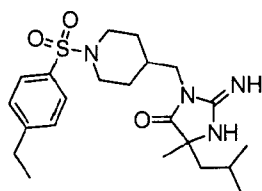
476

477

20

25

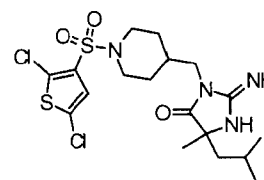
1278



434

435

1318



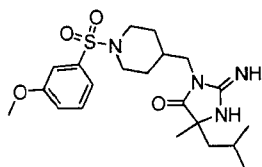
480

481

30

35

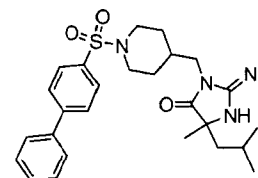
1279



436

437

1319



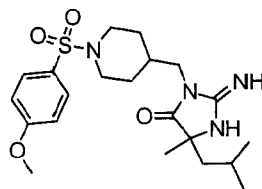
482

483

40

45

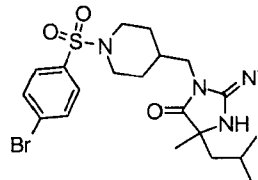
1280



436

437

1320



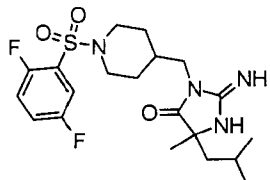
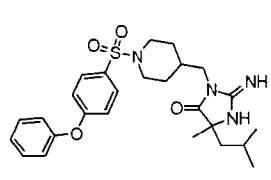
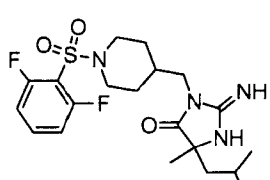
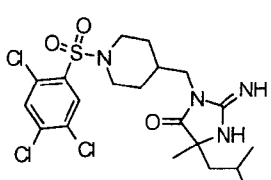
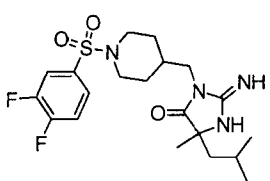
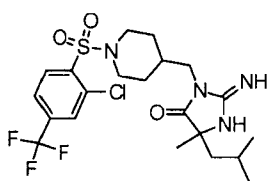
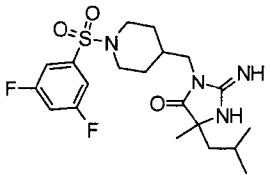
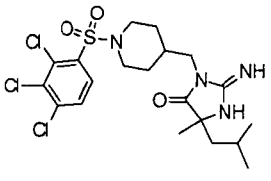
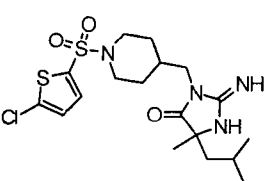
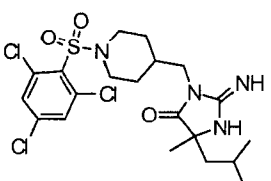
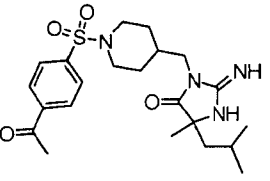
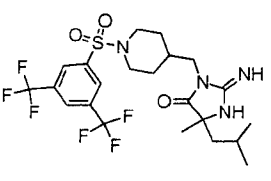
484

485

50

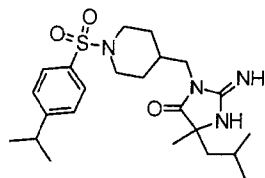
5	1281		438	439	1321		484	485
10								
15	1282		440	441	1322		488	489
20								
25	1283		440	441	1323		490	491
30								
35	1284		440	441	1324		490	491
40								
45	1285		442	443	1325		492	493

50

5	<p>1286</p> 	442	443	1326		498	499
10	<p>1287</p> 	442	443	1327		508	509
15							
20	<p>1288</p> 	442	443	1328		508	509
25							
30	<p>1289</p> 	442	443	1329		508	509
35							
40	<p>1290</p> 	446	447	1330		508	509
45	<p>1291</p> 	448	449	1331		542	543
50							

5

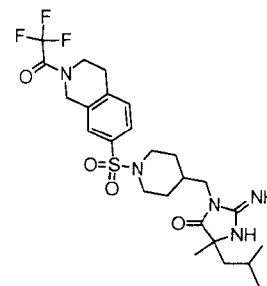
1292



448

449

1332



557

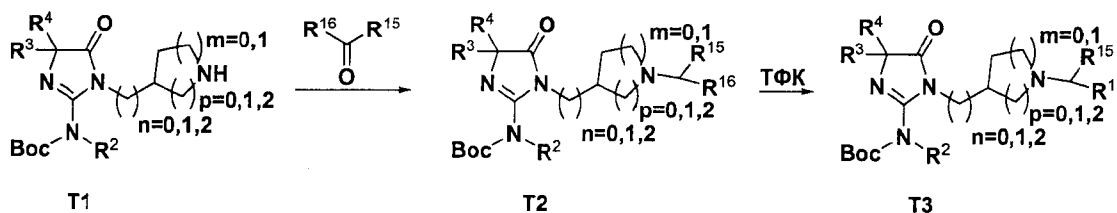
558

10

Методика Т

15

20



25

Методика Т, стадия 1.

30

В лунку планшета для микротитрования, содержащую 1 мл раствора Т1 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$) в ДХМ (0,010 г) и $R^{15}C(O)R^{16}$ (5 экв., $R^{15}=H$, $R^{16}=Ph$) прибавляют цианоборогидрид натрия в дихлорэтане (14,3 мг / мл, 2 экв.). Лунку закрывают и встряхивают в течение 20 ч, а затем в лунку прибавляют смолу MP-TsOH (100 мг, 1,29 ммоль/г), а через 2 ч дополнительное количество смолы MP-TsOH (50 мг). Затем смесь встряхивают в течение еще 1 ч, смесь фильтруют и смолу промывают дихлорэтаном (1 мл) (3 X), затем с помощью MeOH (1 мл) (2 X). Смолу обрабатывают с помощью 7 н аммиака в MeOH (1 мл) в течение 30 мин (2X), а после этого фильтруют и выпаривают растворитель и получают Т2 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$ и $R^{15}=Ph$ и $R^{16}=H$).

35

40

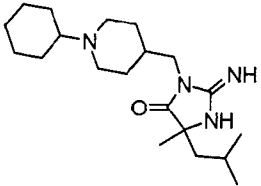
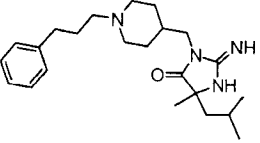
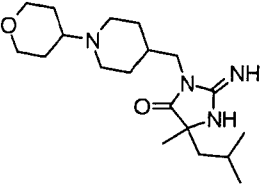
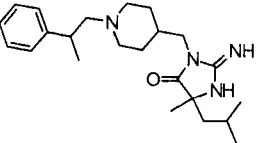
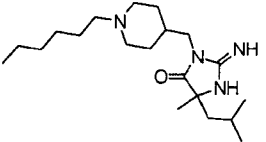
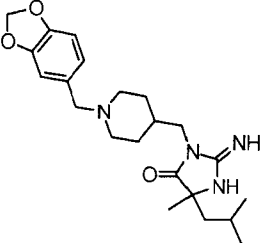
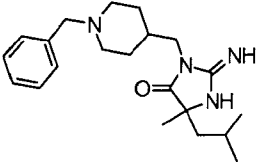
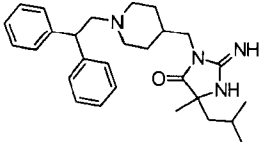
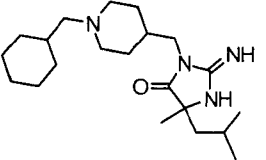
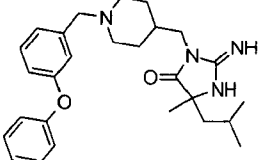
Методика Т, стадия 2.

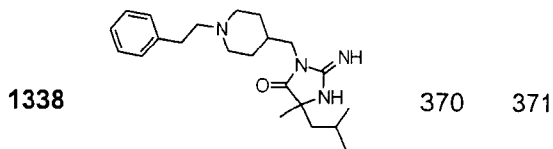
45

Методику, сходную с методикой Q, стадия 6, используют для превращения Т2 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$ и $R^{15}=Ph$ и $R^{16}=H$) в Т3 ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=H$, $R^3=Me$; $R^4=iBu$ и $R^{15}=Ph$ и $R^{16}=H$).

50

Указанные ниже соединения получают по аналогичным методикам:

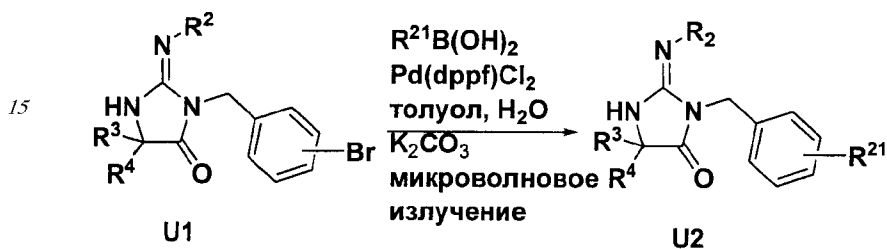
№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е	
5								
10	1333		348	349	1339		384	385
15	1334		350	351	1340		384	385
20								
25	1335		350	351	1341		400	401
30								
35	1336		356	357	1342		446	447
40								
45	1337		362	363	1343		448	449
50								



5

10

Методика U



20

В сосуд для микроволновой печи помещают U1 ($\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = i\text{-Bu}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$) (0,025 г) в толуоле (4 мл), карбонат калия (0,035 г), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,020 г), воду (0,02 мл) и $\text{R}^{21}\text{B}(\text{OH})_2$ ($\text{R}^{21} = m\text{-метоксифенил}$) (3 экв.). Сосуд помещают в микроволновую печь на 10 мин при 150°C . Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и экстрагируют с помощью 2,5 н NaOH. Высушенный (MgSO_4) дихлорметановый раствор концентрируют в вакууме и получают коричневый остаток, который очищают с помощью препаративной ЖХМС с обращенной фазой и получают продукт U2 ($\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = i\text{Bu}$; $\text{R}^4 = \text{Me}$; $\text{R}^{21} = m\text{-метоксифенил}$).

25

30

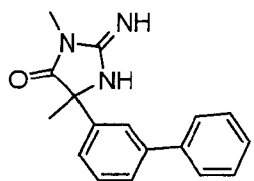
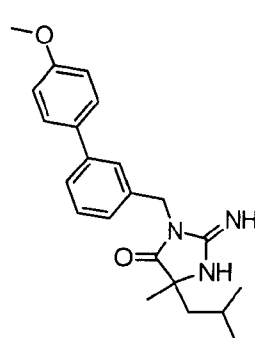
35

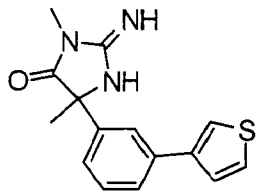
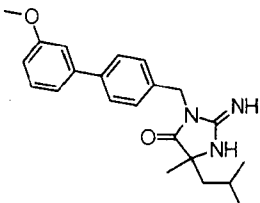
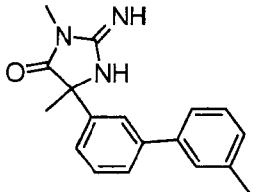
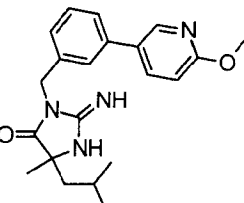
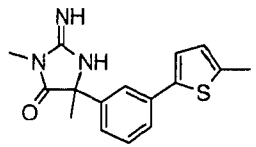
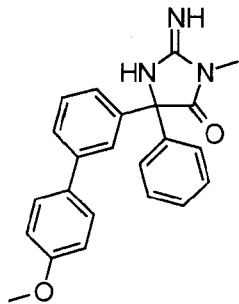
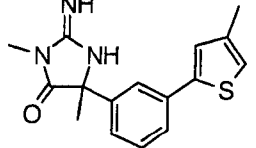
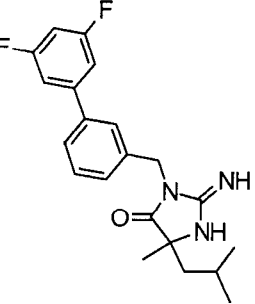
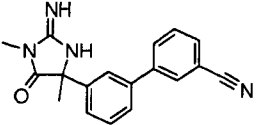
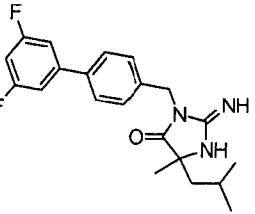
Указанные ниже соединения получают по аналогичным методикам:

40

45

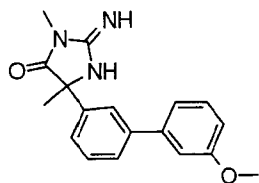
50

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
1344		279	280	1381		365	366

5	1345		285	286	1382		365	366
10								
15	1346		293	294	1383		366	367
20								
25	1347		299	300	1384		371	372
30								
35	1348		299	300	1385		371	372
40								
45	1349		304	305	1386		371	372
50								

5

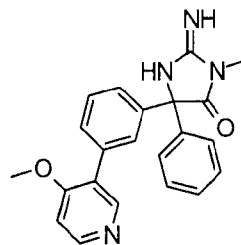
1350



309

310

1387



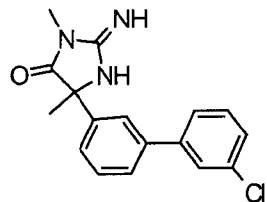
372

373

10

15

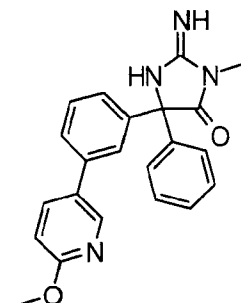
1351



313

314

1388



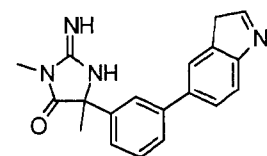
372

373

20

25

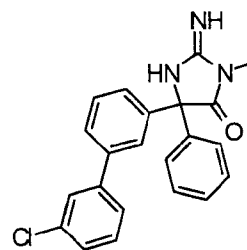
1352



318

319

1389



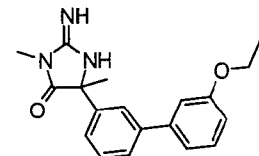
375

376

30

35

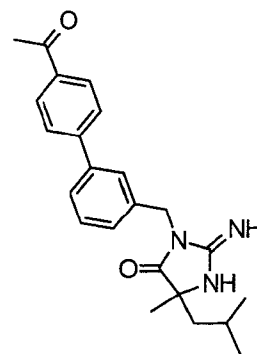
1353



323

324

1390



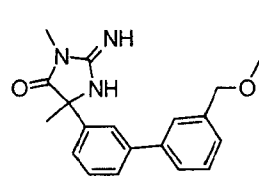
377

378

40

45

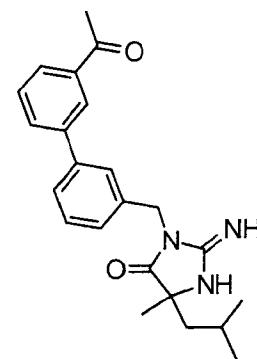
1354



323

324

1391

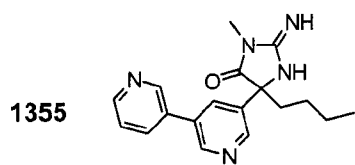


377

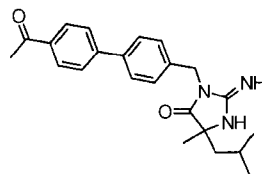
378

50

5

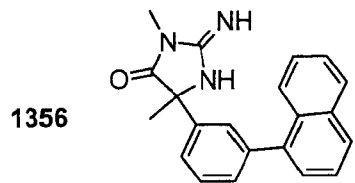


323 324 **1392**

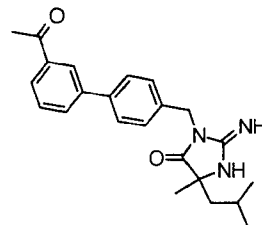


377 378

10



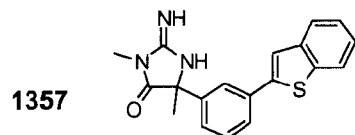
329 330 **1393**



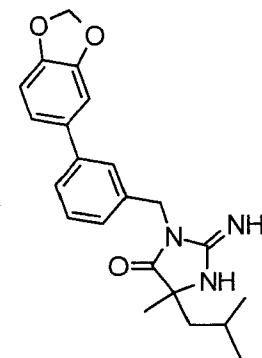
377 378

15

20



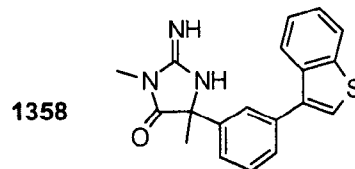
335 336 **1394**



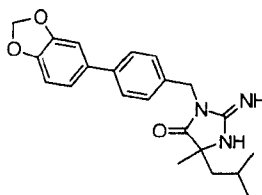
379 380

25

30



335 336 **1395**



379 380

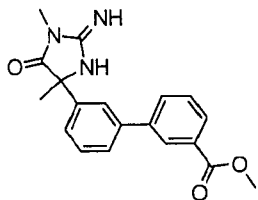
40

45

50

5

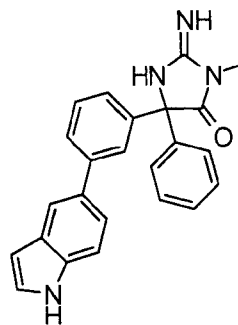
1359



337

338

1396



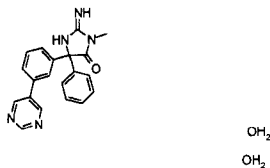
380

381

10

15

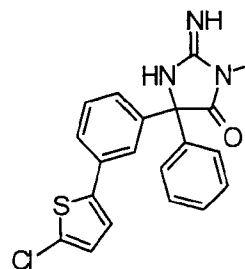
1360



343

344

1397



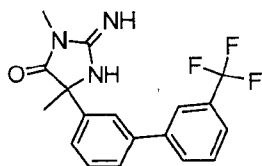
381

382

20

25

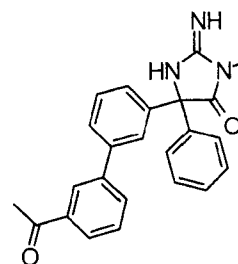
1361



347

348

1398



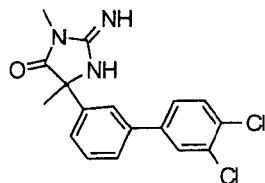
383

384

30

35

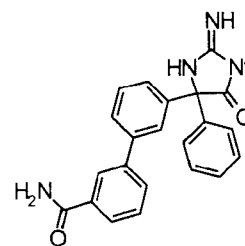
1362



347

348

1399



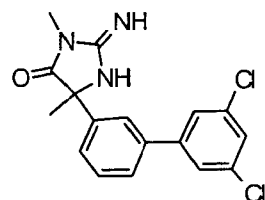
384

385

40

45

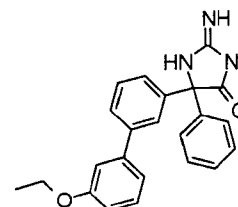
1363



347

348

1400



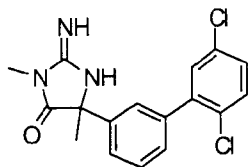
385

386

50

5

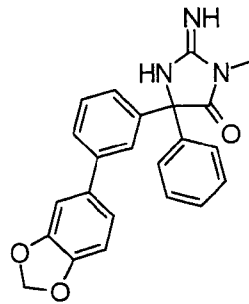
1364



347

348

1401



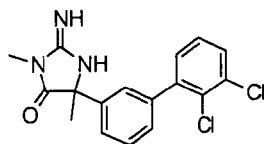
385

386

10

15

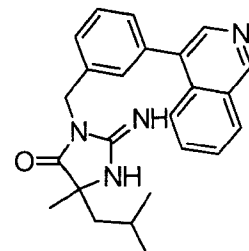
1365



347

348

1402



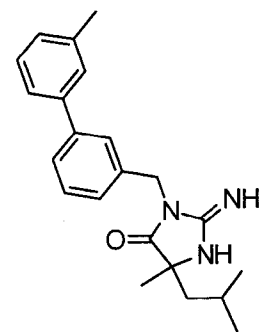
386

387

20

25

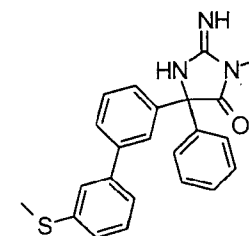
1366



349

350

1403



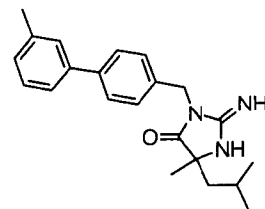
387

388

30

35

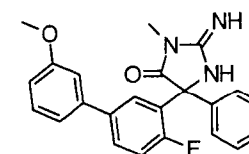
1367



349

350

1404



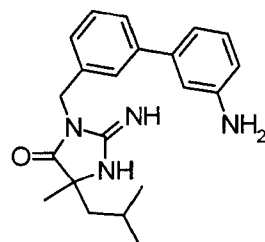
389

390

40

45

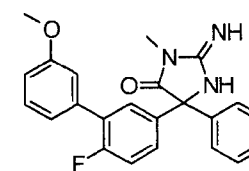
1368



350

351

1405



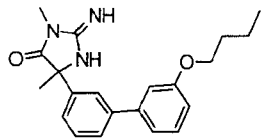
389

390

50

5

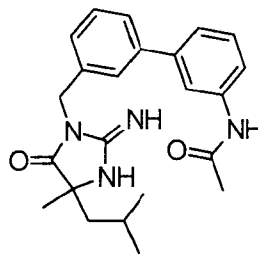
1369



351

352

1406

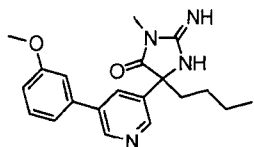


392

393

10

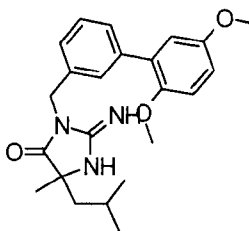
1370



352

353

1407



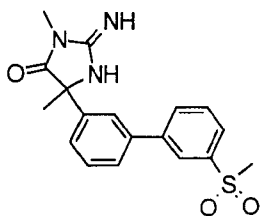
395

396

15

20

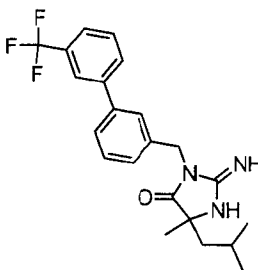
1371



357

358

1408



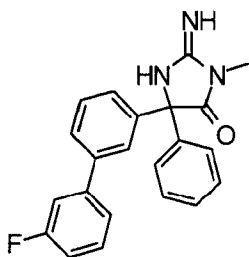
403

404

25

30

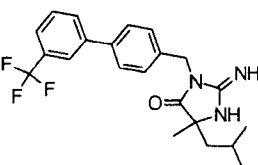
1372



359

360

1409



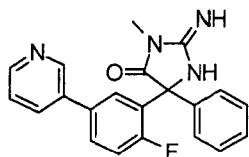
403

404

35

40

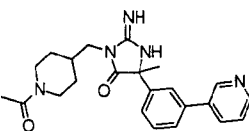
1373



360

361

1410

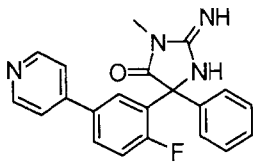
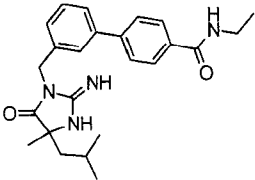
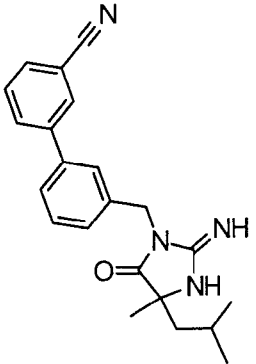
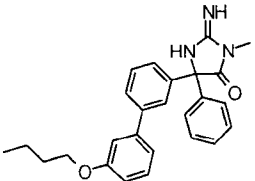
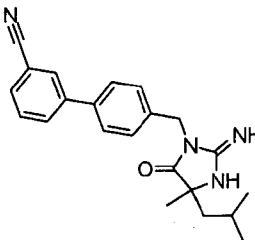
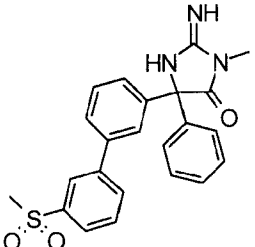
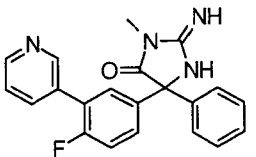
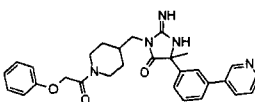
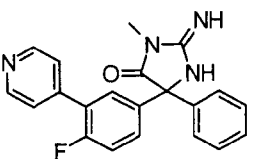
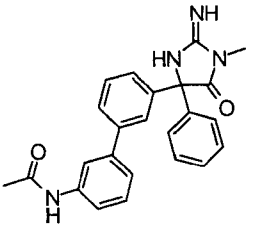


405

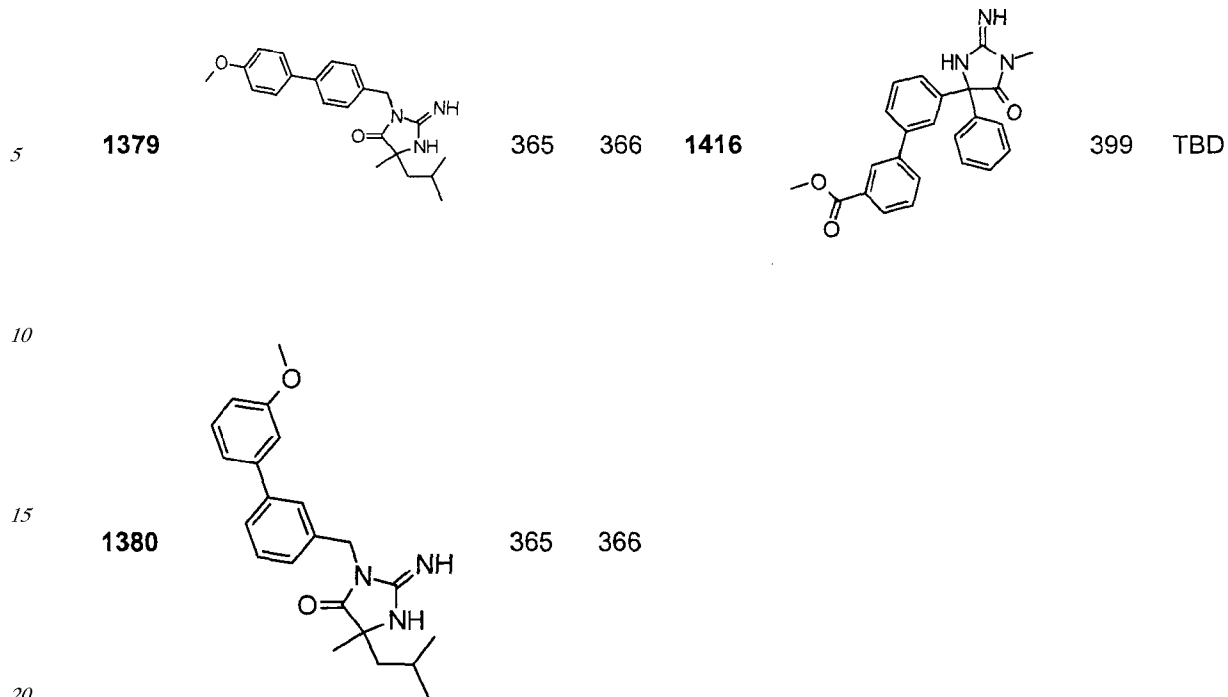
406

45

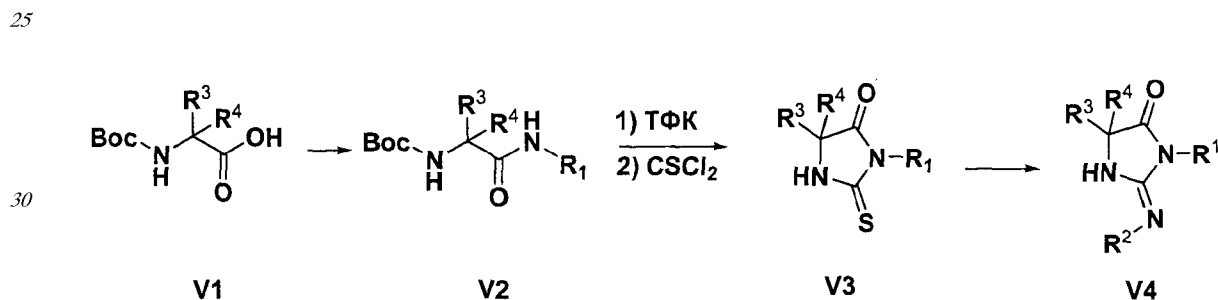
50

5	1374		360	361	1411		406	407
10	1375		360	361	1412		413	414
20	1376		360	361	1413		419	420
30	1377		360	361	1414		497	498
40	1378		360	361	1415		398	TBD

50



Методика V



35 Методика V, стадия 1:

40 Соединение V1 ($R^3 = R^4 = \text{Me}$) (14,76 ммоль), ЭДКИ (14,76 ммоль), HOAt (14,76 ммоль) и ДИЭА (14,76 ммоль) смешивают с 36 мл ДХМ. Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем прибавляют 3-хлорбензиламин. Затем реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, его промывают карбонатом натрия (3X), водой, 1 н

45 HCl (4 X) и водным раствором карбоната натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают и остаток очищают на флэш-колонке и получают амид V2 ($R^1 = 3\text{-хлорбензил}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$).

50

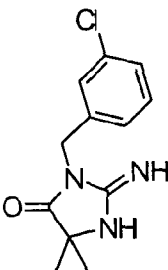
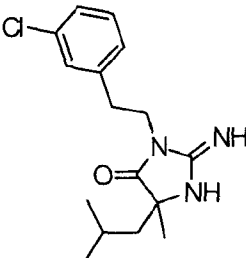
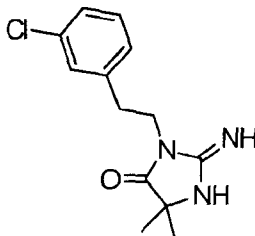
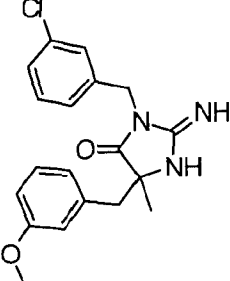
Методика V, стадия 2

Соединение V2 ($R^1 = 3\text{-хлорбензил}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$) (8,33 ммоль) растворяют в 35 мл безводного ДХМ и охлаждают до 0-5°C. В атмосфере N_2 по каплям прибавляют тиофосген (9,16 ммоль) в 10 мл ДХМ с последующим прибавлением ДИЭА (11,96 ммоль). Раствор перемешивают в бане со льдом в течение 0,5 ч, а затем реакционную смесь промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 X), рассолом и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают и остаток очищают на флэш-колонке с использованием смеси этилацетат/гексан и получают тиогидантоин V3 ($R^1 = 3\text{-хлорбензил}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$).

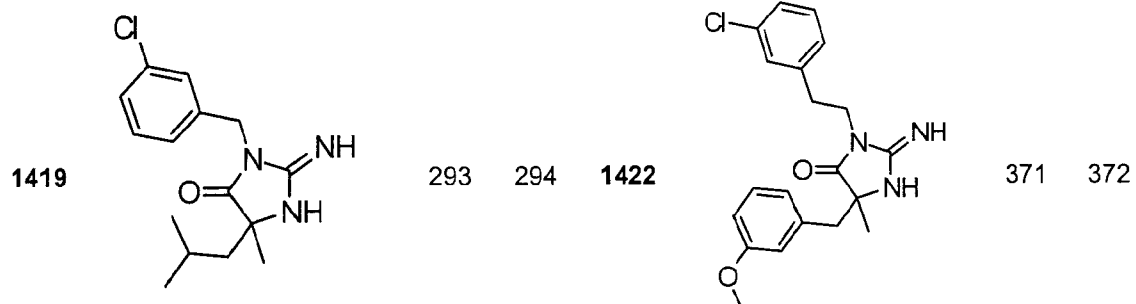
Методика V, стадия 3:

Тиогидантоин V3 ($R^1 = 3\text{-хлорбензил}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$) обрабатывают с помощью трет-бутилгидропероксида и гидроксида аммония в MeOH при комнатной температуре в течение 48 ч и получают соединение V4 ($R^1 = 3\text{-хлорбензил}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$).

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

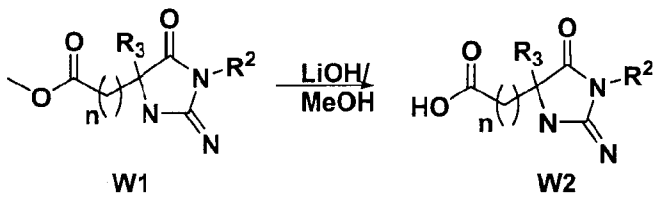
№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
1417		251	252	1420		307	308
1418		265	266	1421		357	358

5
10



Методика W

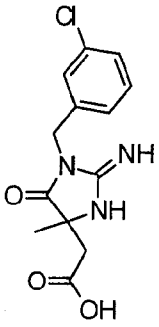
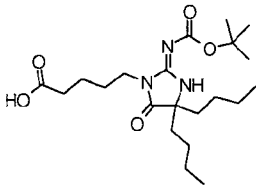
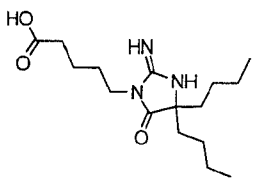
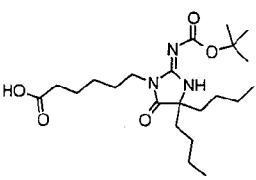
15
20



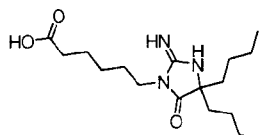
Соединение W1, полученное по методике A (n=1, R²=m-Cl-Bn, R³=Me), гидролизуют в W2 (n=1, R²=m-Cl-Bn, R³=Me) с использованием 2 экв. LiOH в MeOH.

Указанные ниже соединения синтезируют сходным образом:

30
35
40
45
50

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
1423		295	296	1426		411	412
1424		311	312	1427		425	426

1425

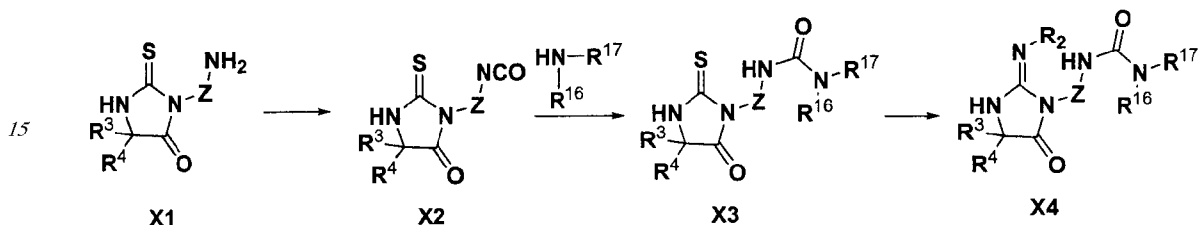


325 326

5

Методика X

10



15

20

(На этой схеме $-Z-NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$ эквивалентно R^1 , замещенному с помощью R^{21} , или R^1 , замещенному с помощью алкил- R^{22} , где R^{21} и R^{22} обозначают $-NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$ и R^{15} обозначает H, и где Z обозначает при необходимости замещенный алкилен-арилен, алкилен-арилен-алкилен, алкилен-гетероарилен, алкилен-гетероарилен-алкилен, алкилен-циклоалкилен, алкилен-циклоалкилен-алкилен, алкилен-гетероциклоалкилен, алкилен-гетероциклоалкилен-алкилен, ариллен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен)

30

Методика X, стадия 1:

35

К смеси амина X1, полученного по методике L ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$; Z = пара- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) (10 мг), с ДХМ и насыщенным раствором NaHCO_3 (1:1 по объему) при комнатной температуре прибавляют трифосген (0,33 экв.). Раствор энергично перемешивают в течение 40 мин, а затем органический слой отделяют и сушат над безводным Na_2SO_4 . Органический раствор выпаривают и получают соединение X2 ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$; Z = пара- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$).

45

Методика X, стадия 2:

50

Соединение X3 ($R^{15} = H$; $R^{16} =$ циклопропилметил; $R^3 = Me$; $R^4 = iBu$; $Z =$ пара- $(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) получают из X2 ($R^3 = Me$; $R^4 = iBu$; $Z =$ пара- $(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) по методике, сходной с методикой М, стадия 1.

Методика X, стадия 3:

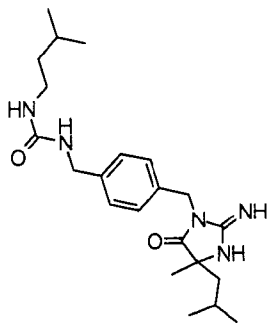
Соединение X4 ($R^{16} = H$; $R^{17} =$ циклопропилметил; $R^2 = H$; $R^3 = Me$; $R^4 = iBu$; $Z =$ пара- $(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) получают из X3 ($R^{16} = H$; $R^{17} =$ циклопропилметил; $R^2 = H$; $R^3 = Me$; $R^4 = iBu$; $Z =$ пара- $(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) по методике, сходной с методикой А, стадия 3. ЯМР (CD_3OD): δ 7,25, s, 4H; δ 4,8, m, 2H; δ 4,25, s, 2H; δ 2,9, m, 2H; δ 1,68, m, 2H; δ 1,44, m, 1H; δ 1,36, s, 3H; δ 0,9, m, 1H; δ 0,82, m, 3H; δ 0,66, m, 3H; δ 0,4, m, 2H; δ 0,12, m, 2H. ИЭ-ЖХМС (m/e) 386,1.

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
1428		385	386	1443		518	519
1429		401	402	1444		518	519

5

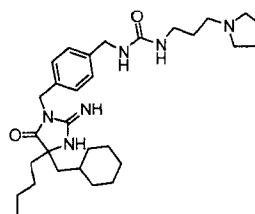
1430



401

402

1445



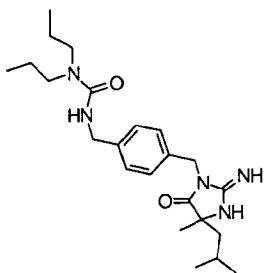
524

525

10

15

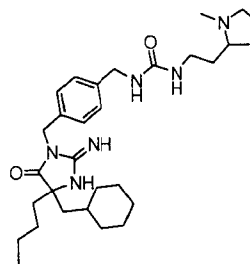
1431



415

416

1446



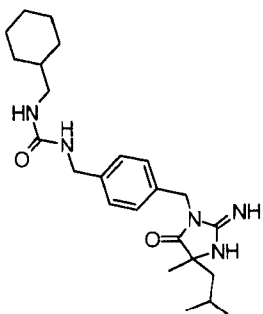
524

525

20

25

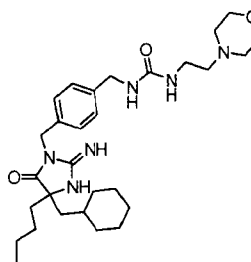
1432



427

428

1447



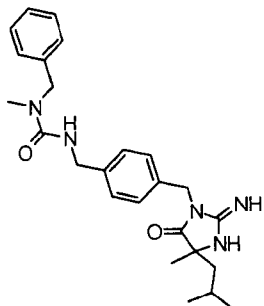
526

527

35

40

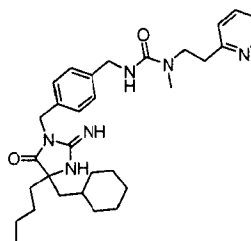
1433



435

436

1448



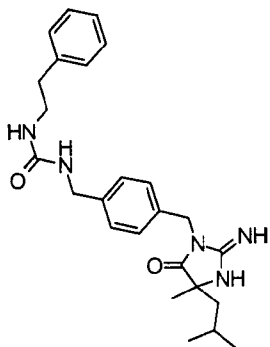
532

533

50

5

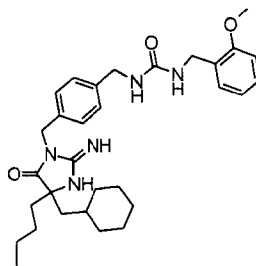
1434



435

436

1449



533

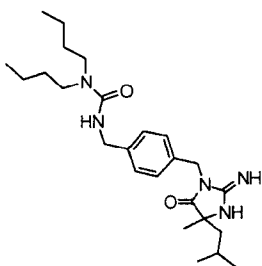
534

10

15

20

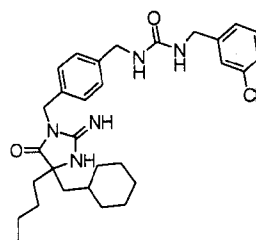
1435



443

444

1450



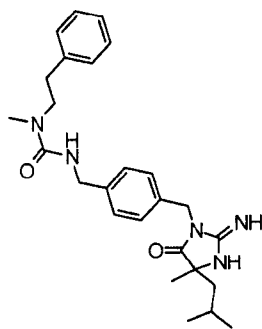
537

538

25

30

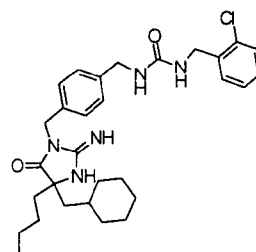
1436



449

450

1451



537

538

35

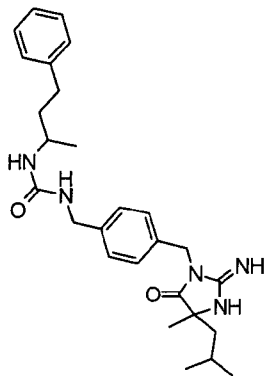
40

45

50

5

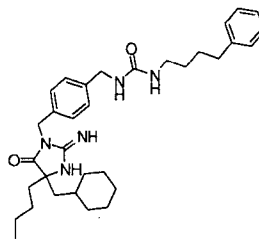
1437



463

464

1452



545

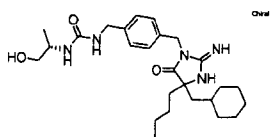
546

10

15

20

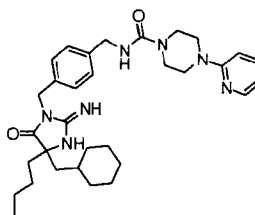
1438



471

472

1453



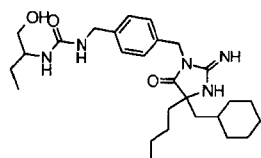
559

560

25

30

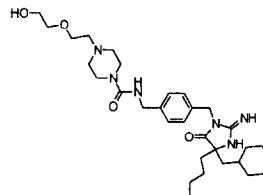
1439



485

486

1454



570

571

35

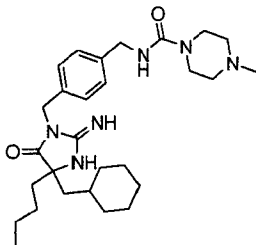
40

45

50

5

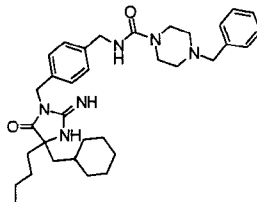
1440



496

497

1455



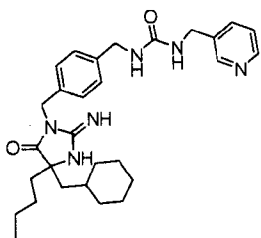
572

573

10

15

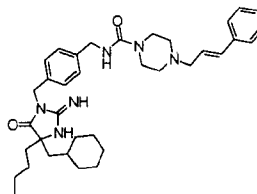
1441



504

505

1456



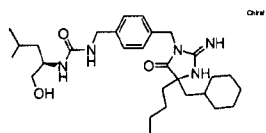
598

599

20

25

1442



513

514

30

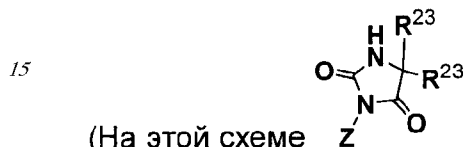
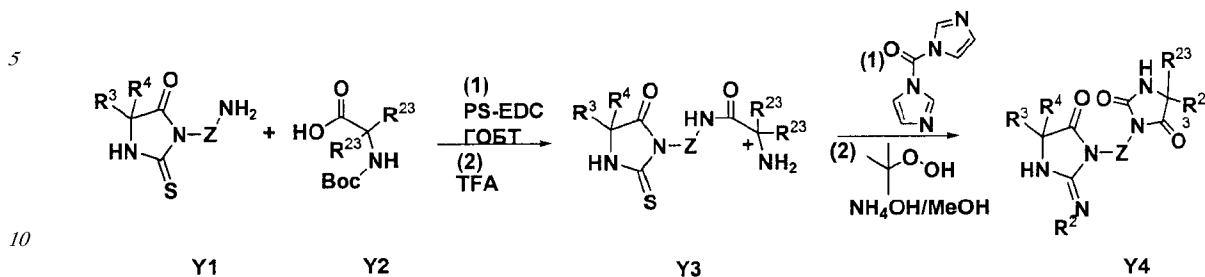
35

40

45

50

Методика Y



(На этой схеме эквивалентно R^1 , замещенному с помощью R^{21} , или R^1 , замещенному с помощью алкил- R^{22} , где R^{21} и R^{22} обозначают $-N(R^{15})-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$ и R^{15} и R^{16} образуют кольцо, определенное выше, и где Z обозначает при необходимости замещенный алкилен-арилен, алкилен-арилен-алкилен, алкилен-гетероарилен, алкилен-гетероарилен-алкилен, алкилен-циклоалкилен, алкилен-циклоалкилен-алкилен, алкилен-гетероциклоалкилен, алкилен-гетероциклоалкилен-алкилен, ариллен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен)

20

25

30 Методика Y, стадия 1:

Реакционную смесь соединения Y1, полученного по методике L ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$;
 35 $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) (0,1639 ммоль), Y2 ($R^{23} = \text{H}$; $R^{23} = \text{Pr}$) (0,1967 ммоль), смолы PS-EDC (0,4917 ммоль) и НОВТ (0,2459 ммоль) в 3,5 мл смеси ТГФ, MeCN и ДМФ (1:1:0,3) встряхивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем прибавляют 6 экв. PS-трисаминовой смолы и 3 экв. PS-изоцианатной смолы. Через 6 ч реакционную смесь фильтруют и смолу промывают с помощью ТГФ, ДХМ и MeOH. Объединенные фильтраты выпаривают и неочищенное вещество обрабатывают с помощью 40% ТФК в ДХМ в течение 40
 40 мин, а затем растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью системы ЖХВД с обращенной фазой и получают продукт Y3 ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$;
 45 $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{23} = \text{H}$; $R^{23} = \text{Pr}$).

50

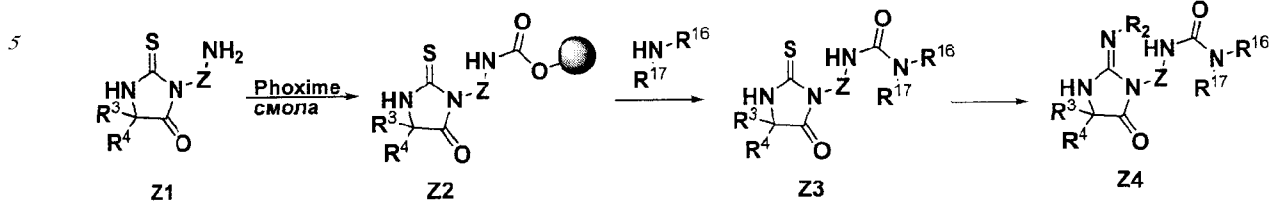
Методика Y, стадия 2:

5 Реакционный раствор Y3 ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$; $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{23} = \text{H}$;
 10 $R^{23} = \text{Pr}$) (0,030 ммоль), карбонилдиимидазол (0,032 ммоль), и ДИЭА (0,09
 ммоль) в 0,5 мл ДХМ встряхивают в течение выходных дней при комнатной
 15 температуре. Неочищенное вещество после этого очищают с помощью колонки
 с обращенной фазой и получают тиогидантоин, который превращают в Y4 ($R^2 =$
 H ; $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$; $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{23} = \text{H}$; $R^{23} = \text{Pr}$).

15 Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
1457		413	414	1459		427	428
1458		413	414				

Методика Z



10

(На этой схеме $-Z-NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$ эквивалентно R^1 , замещенному с помощью R^{21} , или R^1 , замещенному с помощью алкил- R^{22} , где R^{21} и R^{22} обозначают $-N(R^{15})-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$ и R^{15} обозначает H, и где Z обозначает при необходимости замещенный алкилен-арилен, алкилен-арилен-алкилен, алкилен-гетероарилен, алкилен-гетероарилен-алкилен, алкилен-циклоалкилен, алкилен-циклоалкилен-алкилен, алкилен-гетероциклоалкилен, алкилен-гетероциклоалкилен-алкилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен)

25

Методика Z, стадия 1:

К раствору смолы Phoxime™ (1,23 ммоль/г) в ДХМ прибавляют амин Z1, полученный по методике L ($R^3 = Me$; $R^4 = iBu$; $Z = \text{пара}-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) (2 экв.).

30

Смесь встряхивают в течение ночи, затем смолу фильтруют и промывают с помощью ДХМ, MeOH, ТГФ (3 цикла), затем ДХМ (x2), сушат в вакууме и получают смолу Z2 ($R^3 = Me$; $R^4 = iBu$; $Z = \text{пара}-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$).

35

Методика Z, стадия 2:

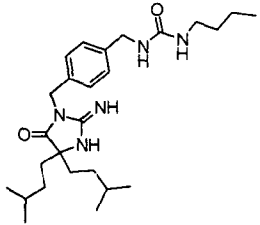
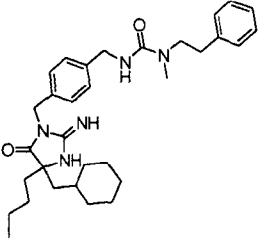
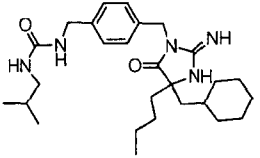
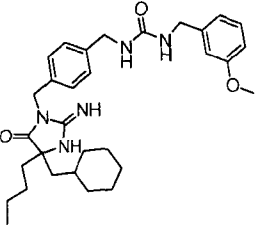
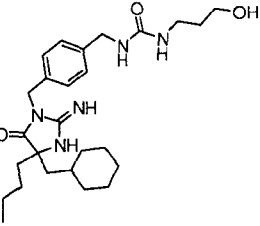
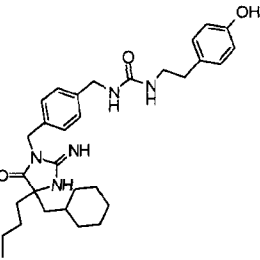
К смоле Z2 ($R^3 = Me$; $R^4 = iBu$; $Z = \text{пара}-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$), набухшей в ДХМ, в толуоле прибавляют N-метилбензиламин (4 экв.). Смесь нагревают при 80-90°C в течение ночи, затем прибавляют смолу MP-TsOH (1,3 ммоль/г, 12 экв.). Смесь встряхивают в течение 1,5 ч, раствор фильтруют и смолу промывают с помощью ДХМ и MeOH. Объединенный органический раствор концентрируют в вакууме и получают Z3 ($R^3 = Me$; $R^4 = iBu$; $Z = \text{пара}-(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$; $R^{16} = Me$; $R^{17} = Bn$).

50

Методика Z, стадия 3:

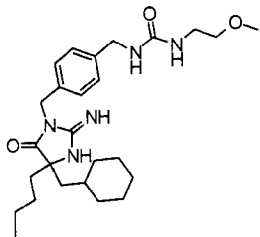
Соединение Z4 ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$; $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$; $R^{16} = \text{Me}$; $R^{17} = \text{Bn}$)
 получают из Z3 ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$; $Z = \text{пара}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$; $R^{16} = \text{Me}$; $R^{17} = \text{Bn}$)
 по методике, сходной с методикой А, стадия 3.

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
1460		457	458	1474		531	532
1461		469	470	1475		533	534
1462		471	472	1476		533	534

5

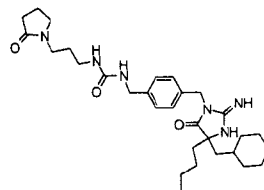
1463



471

472

1477



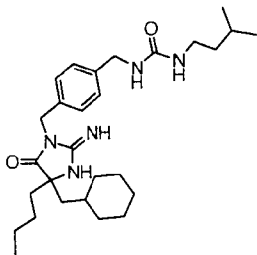
538

539

10

15

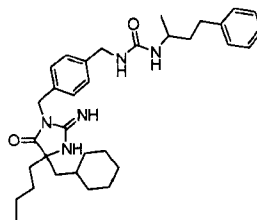
1464



483

484

1478



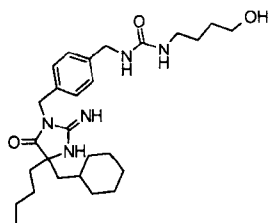
545

546

20

25

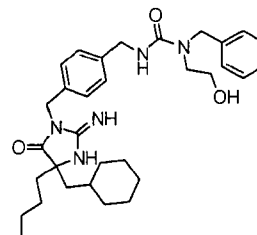
1465



485

486

1479



547

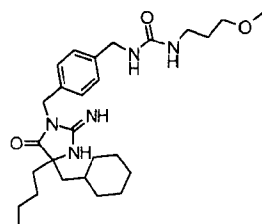
548

30

35

40

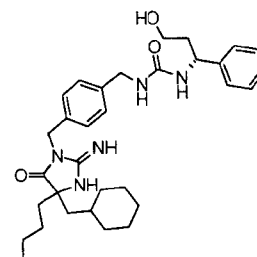
1466



485

486

1480



547

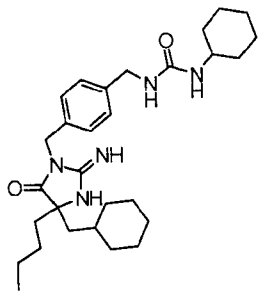
548

45

50

5

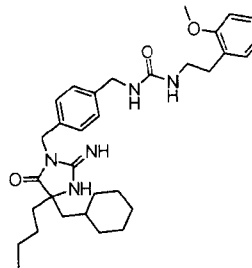
1467



495

496

1481



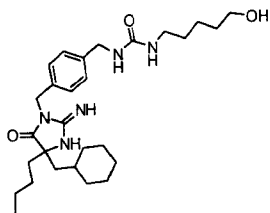
547

548

10

15

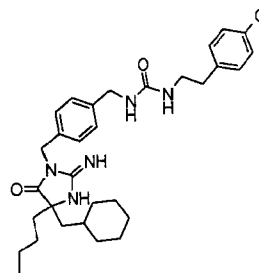
1468



499

500

1482



551

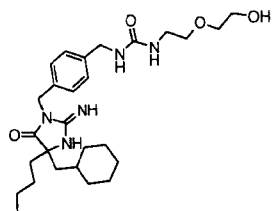
552

20

25

30

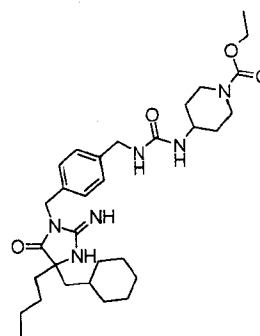
1469



501

502

1483



568

569

35

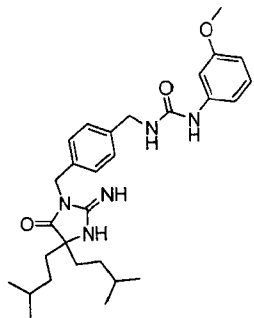
40

45

50

5

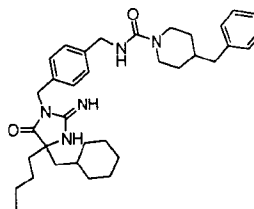
1470



507

508

1484



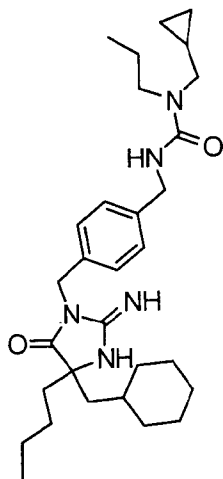
571

572

10

15

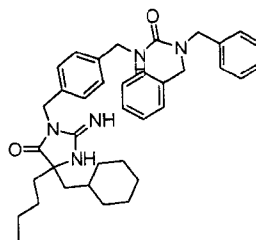
1471



509

510

1485



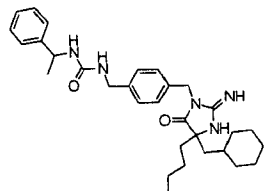
593

594

20

30

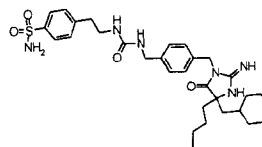
1472



517

518

1486



596

597

35

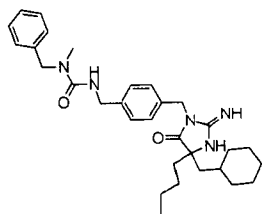
40

45

50

5

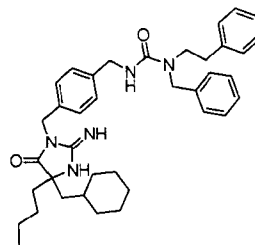
1473



517

518

1487



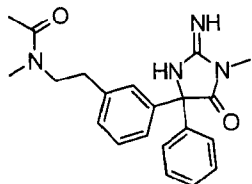
607

608

10

15

1488



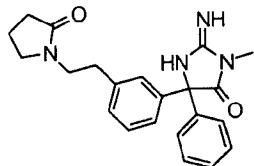
364

365

20

25

1489

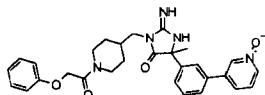


377

377

30

1490



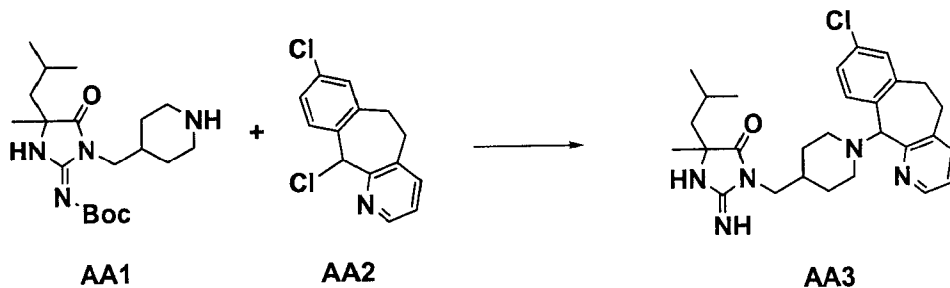
513

514

35

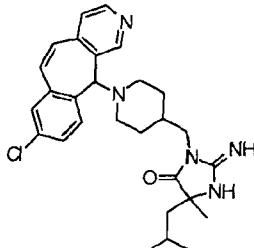
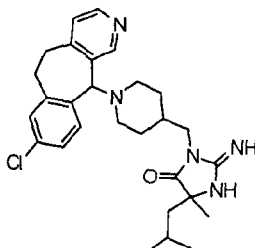
Методика АА

40



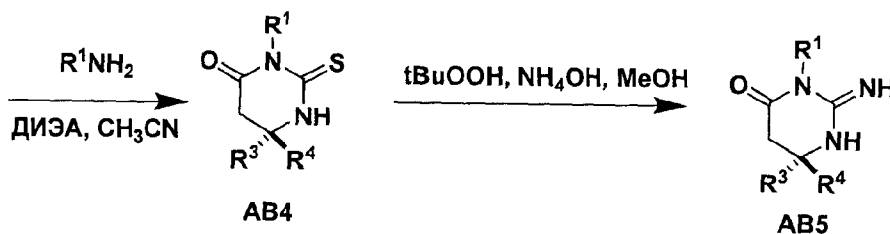
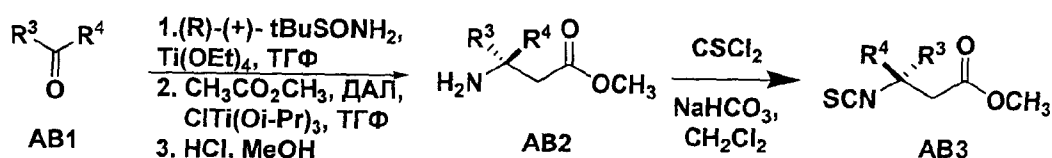
50

8,11-Дихлор-6,11-дигидро-5H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридин (AA2) (18 мг) вводят в реакцию с AA1, полученным по методике Q, и диизопропилэтиламином (14 мкл) в ацетонитриле (2,5 мл). Полученную смесь нагревают при 65 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь помещают на пластинки с силикагелем для препаративной хроматографии и, элюируя смесью гексан : этилацетат 3:1, получают искомый продукт, который обрабатывают с помощью 40% ТФК. Выпаривание растворителя с последующей очисткой дает соединение AA3.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
187		491	492	188		493	494

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике.

Методика АВ



Методика АВ, стадия 1:

К раствору (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфонамида (1,0 г, 8,3 ммоль, 1 экв.) и АВ1 ($R^3=Ph$, $R^4=n-Bu$) (3 мл, 9,1 ммоль, 1,1 экв.) в безводном ТГФ (30 мл) при комнатной температуре прибавляют $Ti(OEt)_4$ (7 мл, 17 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревают при 70 °С в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь при энергичном перемешивании выливают в 30 мл рассола. Полученную суспензию фильтруют через слой целита и твердое вещество промывают с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Фильтрат промывают рассолом (30 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на диоксиде кремния, элюируя смесью гексан/ Et_2O (5:1), и получают 1,9 г (85%) (R)-2-метил-N-(1-фенилпентилиден)пропан-2-сульфинамида. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7,91 (m, 2H), 7,52-7,37 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 0,95 (m, 3H). МС (ИЭР - ионизация электро-распылением): $MH^+ = 265,9$. ЖХВД $t_R = 7,24, 7,58$ мин (E/Z = 5,5:1).

К раствору метилацетата (0,6 мл, 6,9 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (5 мл) с помощью шприца при -78 °С по каплям прибавляют ДАЛ (2 М в смеси гептан/ТГФ, 3,4 мл, 6,9 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при -78 °С в течение 30 мин раствор $SiTi(Oi-Pr)_3$ (1,8 мл, 7,6 ммоль, 2,2 экв.) в ТГФ (5 мл). После перемешивания в течение еще 30 мин с помощью шприца по каплям прибавляют раствор (R)-2-метил-N-(1-фенилпентилиден)пропан-2-сульфинамида (0,9 г, 3,4 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивают при -78 °С в течение 3 ч и ТСХ (тонкослойная хроматография) указывает на отсутствие исходного вещества. Прибавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 экв.) и суспензию нагревают до комнатной температуры. Смесь разбавляют с помощью H_2O (50 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Затем смесь подвергают распределению между H_2O (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$) и концентрируют и получают 1,1 г коричневого масла. Хроматография на силикагеле с использованием смеси 50% EtOAc/гексаны в качестве элюента дает 0,8 г (76%) метил 3-((R)-2-метилпропан-2-илсульфинамидо)-3-фенилгептаноата в виде желтого масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7,15-7,07 (m, 5H), 3,35 (s, 1H), 3,19 (dd, $J=16, 5,6$ Гц, 1H), 3,01 (dd, $J=15,8, 5,5$ Гц, 1H), 2,07

(m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 4H), 1,17 (s, 9H), 0,89 (m, 3H). МС (ИЭР): MH^+ = 339,9. ЖХВД t_R = 7,50, 7,6 мин (E/Z = 1,5:1).

5

К раствору метил-3-((R)-2-метилпропан-2-илсульфинамидо)-3-фенилгептаноата (0,4 г, 1,1 ммоль) в 12 мл MeOH прибавляют 16 мл 4 н HCl/диоксан. После перемешивания в течение 30 мин летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток повторно растворяют в MeOH (6 мл), перемешивают в течение 5 мин и повторно выпаривают и получают 0,30 г (97%) АВ2 ($R^3=Ph$, $R^4= n-Bu$) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 9,01 (br s, 2H), 7,37-7,12 (m, 5H), 3,64 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,1 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,7 (m, 3H). МС (ИЭР): MH^+ = 235,9. ЖХВД t_R = 4,72 мин.

10

15

20

Методика АВ, стадия 2:

Обработка соединения АВ2 ($R^3=Ph$, $R^4=n$ -бутил) тиофосгеном в CH_2Cl_2 в присутствии водного раствора $NaHCO_3$ при 0 °С дает изотиоцианат АВ3 ($R^3=Ph$, $R^4=n$ -бутил), который превращают в конечный продукт по методике, сходной с методикой А, стадия 2 и методики А, стадия 3 и получают продукт АВ5 ($R^3=Ph$, $R^4=n$ -бутил, $R^1=Me$). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 10,4 (br s, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 3,23 (dd, $J = 16, 5,6$ Гц, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,8 (dd, $J = 15,8, 5,5$ Гц, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,1-1,0 (m, 4H), 0,99 (m, 3H). МС (ИЭР): MH^+ = 260,2. ЖХВД t_R = 5,09 мин.

25

30

35

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичным методикам:

40

45

50

5

10

15

20

25

30

35

40

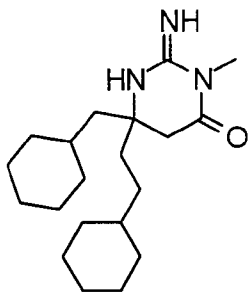
45

50

№	Структура	MM	Эксп. m/e	№	Структура	MM	Эксп. m/e
189		239	240	195		443	444
190		253	254	196		463	464
191		259	260	197		537	538

5

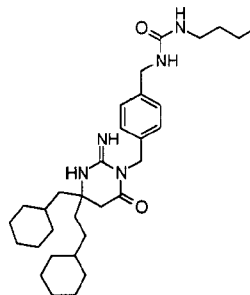
192



333

334

198



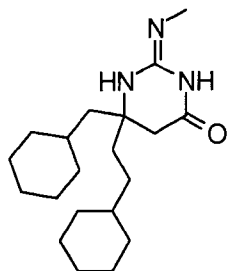
537

538

10

15

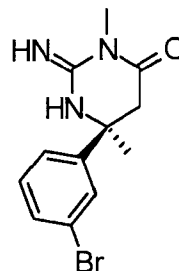
193



333

334

199



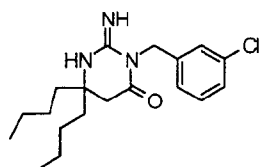
295

296

20

25

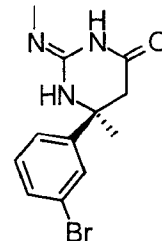
194



349

350

200



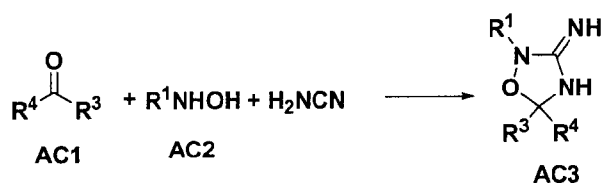
295

296

30

Методика АС

35



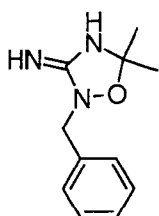
40

45

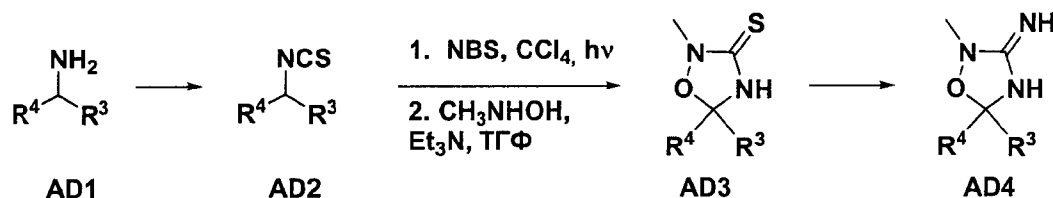
50

Используют модифицированную методику из публикации Hull, R. *et al*, *J. Chem. Soc.* 1963, 6028-6033. В соответствии с ней к раствору АС2 (R¹=бензил) (0,72 г, 5,9 ммоль) в АС1 (R⁴=Ме, R³=Ме) (1,4 мл) прибавляют 50% водный раствор цианамиды (0,31 мл, 8,0 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревают с обратным холодильником (~40 °С) в течение 0,5 ч, затем охлаждают

до 25 °С и перемешивают в течение еще 16 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между эфиром и H₂O. Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке при элюировании смесью 5-10% CH₃OH/CH₂Cl₂ с последующим проведением препаративной ЖХВД с обращенной фазой и получают 0,15 г (8,0%) АСЗ (R¹=бензил, R⁴=Me и R³=Me) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CH₃OH, 300 МГц): δ 7,35-7,33 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 1,46 (s, 6H); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ 157,8, 135,6, 129,1, 128,5, 127,9, 104,2, 59,6, 28,8. МС (ИЭР) m/e 206,1 (M+H)⁺.

№	Структура	ММ	Эксперим. m/e
201		205	206

Методика БА



Методика БА, стадия 1:

AD2 (R³=Ph, R⁴=^tButyl) получают из AD1 по методике, сходной с методикой АВ, стадия 2.

Методика БА, стадия 2:

Используют модифицированную методику из публикации Hussein, A. Q. *et al*, *Chem. Ber.* 1979, 112, 1948-1955. В соответствии с ней к смеси AD2 (R³=Ph, R⁴=трет-бутил) (0,56 г, 2,7 ммоль) с CCl₄ (25 мл) при внесенных кипятыльниках прибавляют N-бромсукцинимид (0,49 г, 2,7 ммоль). Смесь облучают источником

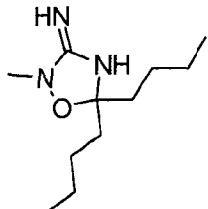
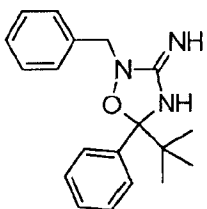
света мощностью 200 Вт в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, твердое вещество отфильтровывают и летучие вещества удаляют в вакууме. Хроматография на силикагеле при элюировании смесью 5% EtOAc/гексан дает 0,57 г (73%) 1-(1-бром-1-изотиоцианато-2,2-диметилпропил)бензола в виде бежевого порошкообразного вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,63-7,61 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 3H), 1,17 (s, 9H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 139,1, 129,0, 128,9, 128,6, 127,5, 91,2, 45,6, 26,6. МС (ИЭР) m/e 284,9 (M+H) $^+$.

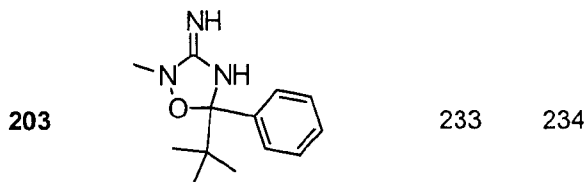
К раствору 1-(1-бром-1-изотиоцианато-2,2-диметилпропил)бензола (0,13 г, 0,47 ммоль) и гидрохлорида *N*-метилгидроксиламина (0,047 г, 0,57 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавляют триэтиламин (0,18 мл, 1,32 ммоль). Смесью перемешивают при 25 °С в течение 16 ч, фильтруют и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с использованием смеси $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ в качестве элюента и получают 0,050 г (42%) AD3 ($\text{R}^3=\text{Ph}$, R^4 =трет-бутил) в виде стеклообразного твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,35-7,26 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 1,0 (s, 9H); МС (ИЭР) m/e 251,1 (M+H) $^+$.

Методика БА, стадия 2:

К раствору AD3 ($\text{R}^3=\text{Ph}$, R^4 =трет-бутил) (0,065 г, 0,26 ммоль) в CH_3OH (5 мл) при 0 °С прибавляют водный раствор аммиака (2 мл), а затем 70% водный раствор трет-бутилгидропероксида (2 мл). Реакционной смеси дают нагреться до 25 °С и перемешивают в течение 16 ч, летучие вещества удаляют и остаток очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают 2,0 мг (2,2%) AD4 ($\text{R}^3=\text{Ph}$, R^4 =трет-бутил) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,0 (s, 9H); МС (ИЭР) m/e 234,2 (M+H) $^+$.

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичным методикам:

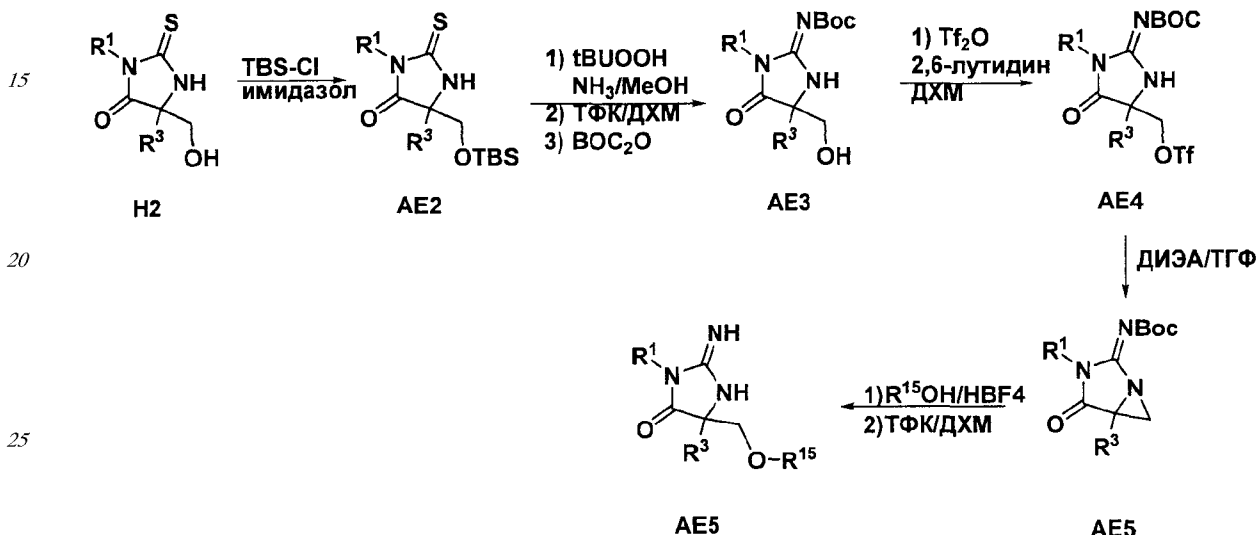
№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
202		213	214	204		309	310



5

10

Методика АЕ



30

Методика АЕ, стадия 1:

TBDMS-Cl (5,3 г, 35,19 ммоль) и имидазол (2,4 г, 35,19 ммоль) прибавляют к суспензии H2 ($R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилметил) (8,2 г, 31,99 ммоль) в 220 мл ДХМ.

35

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь фильтруют и фильтрат разбавляют с помощью 1200 мл EtOAc. Органическую фазу промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$ 3X и рассолом 3X и сушат над безводным Na_2SO_4 и получают 12 г AE2 ($R^1=Me$,

40

$R^3=$ циклогексилметил), который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

45

Методика АЕ, стадия 2:

AE2 ($R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилметил; 12 г неочищенного вещества) превращают в иминогидантоин при условиях, аналогичных использованным в методике А, стадия 3, который затем обрабатывают с помощью 75% ТФК в ДХМ при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривают в вакууме и по-

50

лучают 13,6 г продукта, который вводят в реакцию с Вос-ангидридом и после очистки на колонке получают 5,8 г АЕЗ ($R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилметил).

5

Методика АЕ, стадия 3:

АЕ4 ($R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилметил) (8,2 г) получают из АЕЗ (5,8 г) в соответствии со стадией 4 методики Н.

10

Методика АЕ, стадия 4:

К раствору АЕ4 ($R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилметил) (3,95 г, 8,38 ммоль) в безводном ТГФ (98 мл) прибавляют диизопропилэтиламин (7 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере N_2 (газообразный) при комнатной температуре. Через 5,5 ч реакционную смесь концентрируют и неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя в градиентном режиме смесью от 0 до 75% этилацетата в гексане и получают АЕ5 ($R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилметил) (2,48 г, 92%).

15

20

25

Методика АЕ, стадия 4:

К раствору $R^{15}OH$ ($R^{15}=$ циклобутил) (10 мкл) и HF_4 (1 экв.) в безводном метиленхлориде (0,5 мл) прибавляют раствор АЕ5 ($R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилметил) (20 мг, 0,062 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавляют трифторуксусную кислоту (1 мл) и раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют и неочищенное вещество очищают с помощью препаративной ЖХВД/МС с обращенной фазой, элюируя в течение 7 мин в градиентном режиме смесью от 5 до 95% CH_3CN в H_2O с прибавлением 0,1 % муравьиной кислоты, и получают АЕ5 ($R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилметил, $R^{15}=$ циклобутил).

30

35

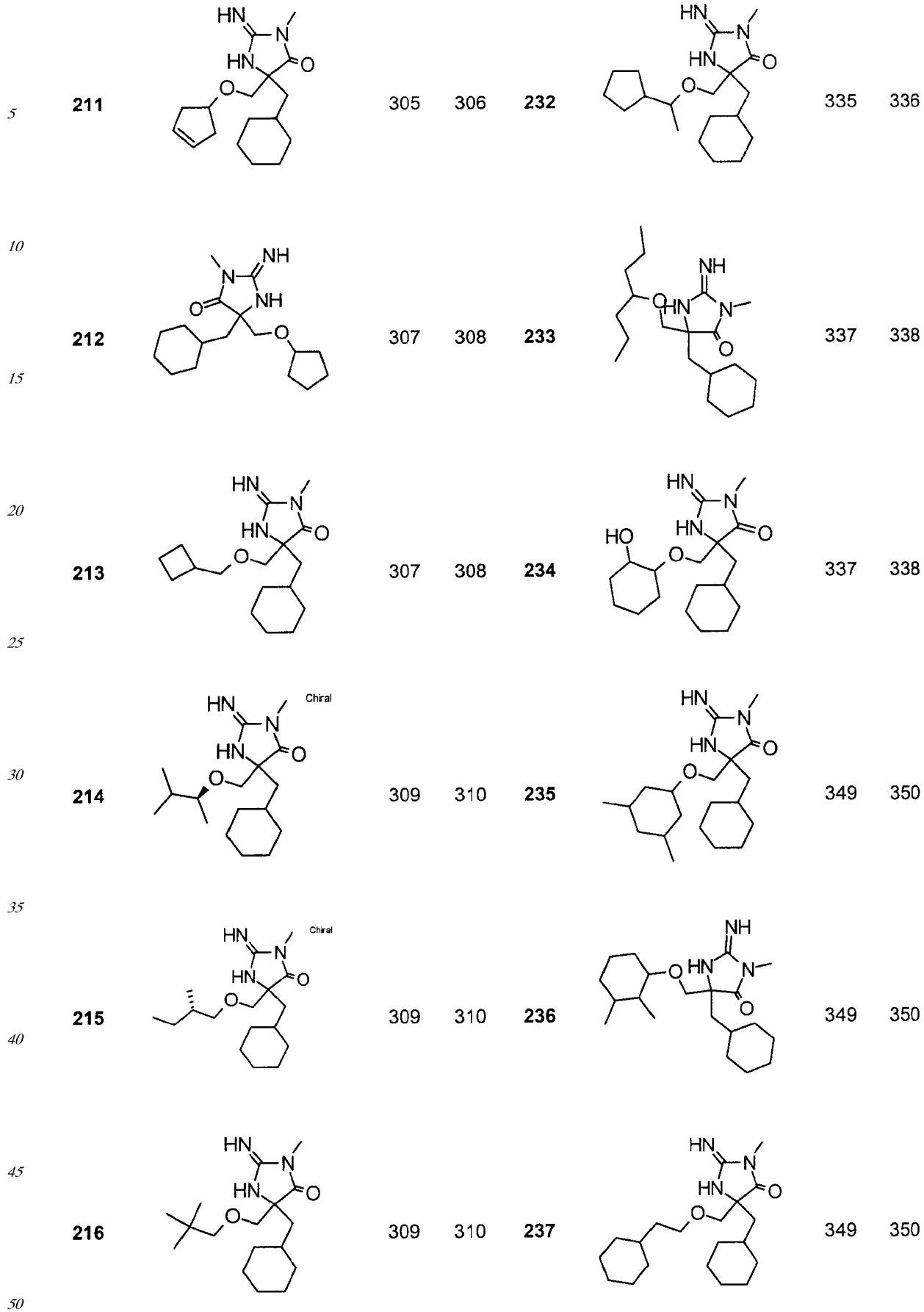
40

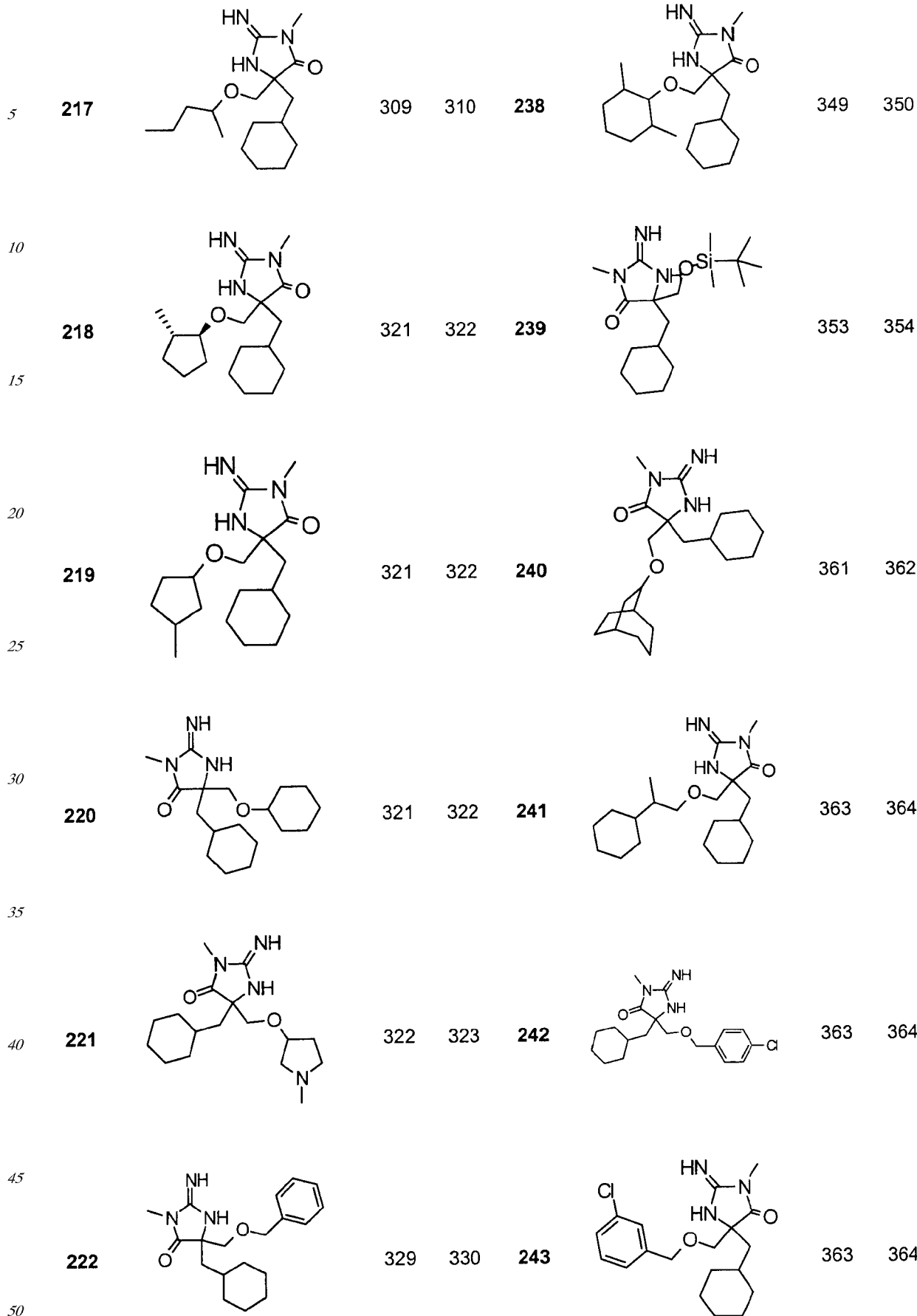
Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

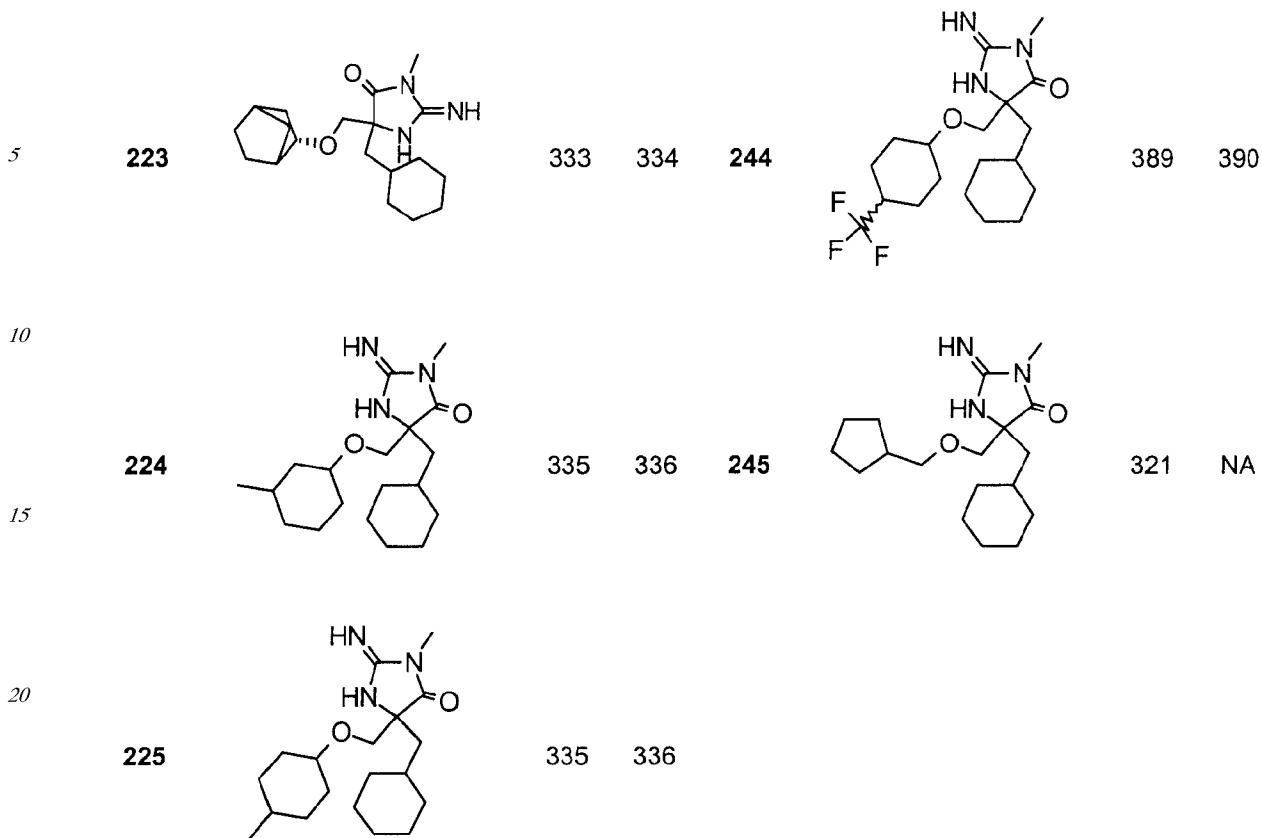
45

50

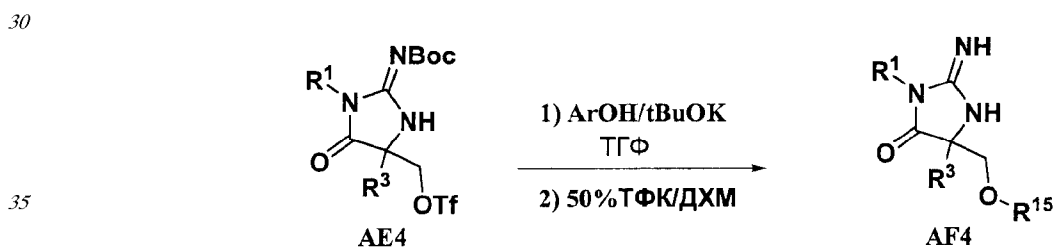
№	Структура	MM	Эксп. m/e	№	Структура	MM	Эксп. m/e
5 205		267	268	226		335	336
10 206		293	294	227		335	336
15 207		295	296	228		335	336
20 208		295	296	229		335	336
25 209		295	296	230		335	336
30 210		295	296	231		335	336
35 209		295	296	230		335	336
40 209		295	296	230		335	336
45 210		295	296	231		335	336
50 210		295	296	231		335	336







Методика АФ

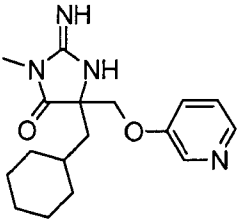
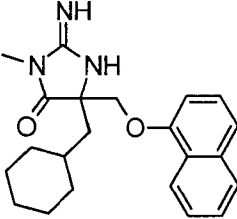
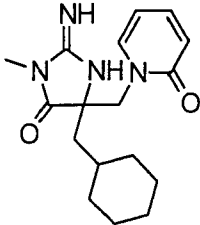
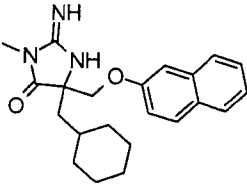
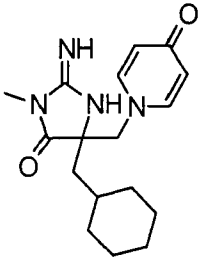
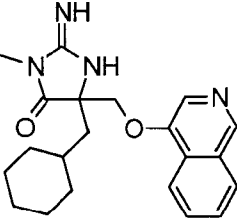
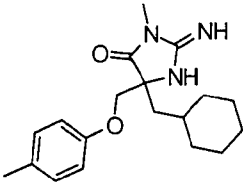
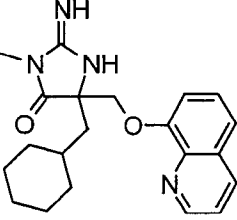
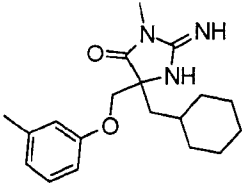
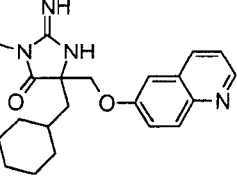


40 К раствору tBuOK (9,5 мг, 0,0848 ммоль) в 0,5 мл безводного ТГФ прибавляют
 45 ArOH (Ar=m-хлорфенил)(13 мкл, 0,1273 ммоль) в 0,5 мл безводного ТГФ с по-
 50 следующим прибавлением AE4 (R¹=Me, R³=циклогексилметил) (20 мг, 0,0424
 ммоль) в 0,5 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при ком-
 натной температуре в течение 2 дней, а затем ее разбавляют с помощью 1 мл
 MeCN, обрабатывают с помощью 100 мг смолы MP-TsOH и 100 мг смолы
 Amberlyst A26. Смолу удаляют фильтрованием и фильтрат выпаривают и полу-
 чают продукт, который обрабатывают с помощью 50% ТФК в течение 1 ч. После
 выпаривания ТФК в вакууме остаток растворяют в 2 мл MeCN и обрабатывают

с помощью 100 мг смолы MP-TsOH. Смолу тщательно промывают с помощью ТГФ, MeCN и MeOH и затем обрабатывают с помощью 2 М NH₃ в MeOH и получают AF2 (R¹=Me, R³=циклогексилметил и R¹⁵=3-хлорфенил).

5

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

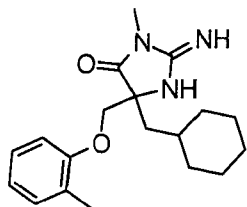
№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
246		316	317	309		365	366
247		316	317	310		365	366
248		316	317	311		366	367
249		329	330	312		366	367
250		329	330	313		366	367

45

50

5

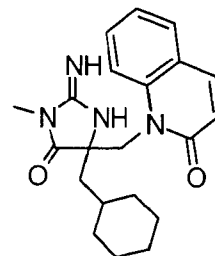
251



329

330

314

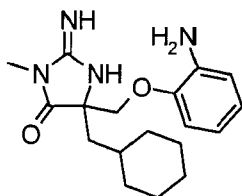


366

367

10

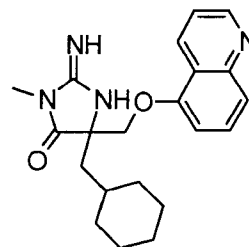
252



330

331

315



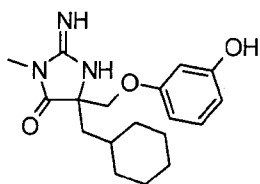
366

367

15

20

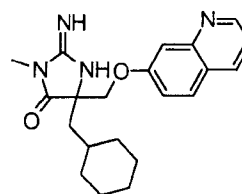
253



331

332

316



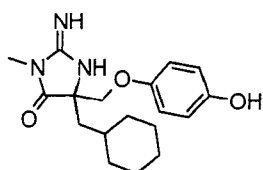
366

367

25

30

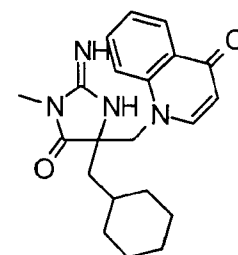
254



331

332

317



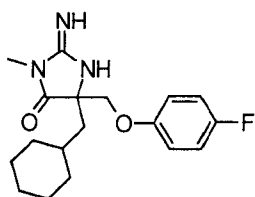
366

367

35

40

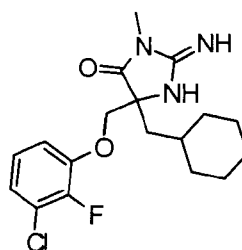
255



333

334

318

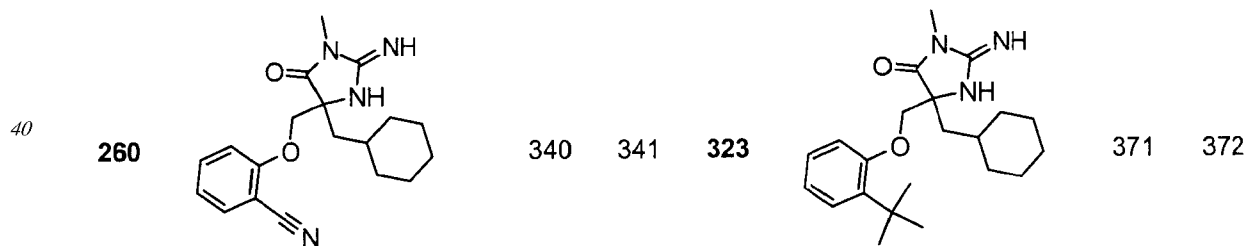
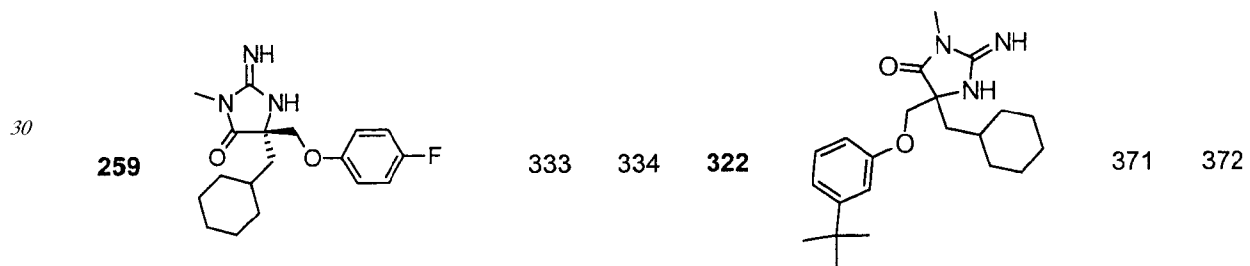
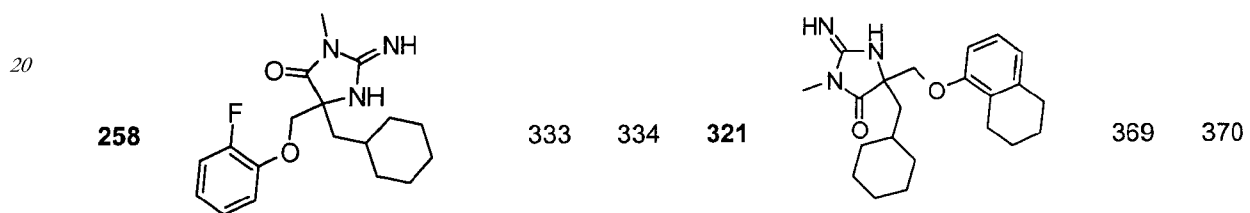
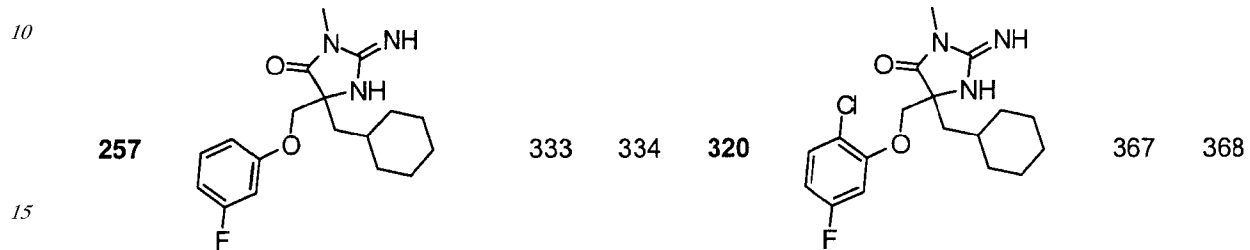
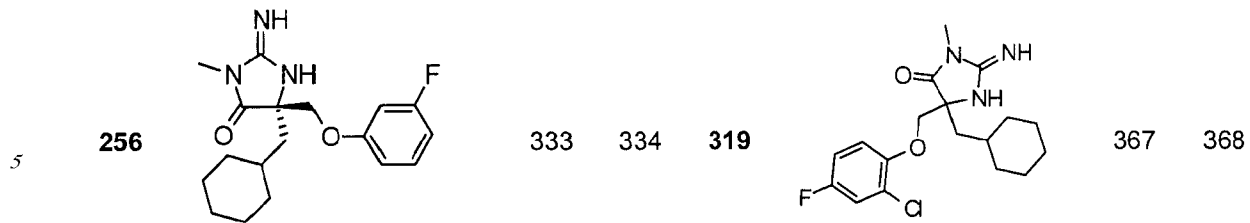


367

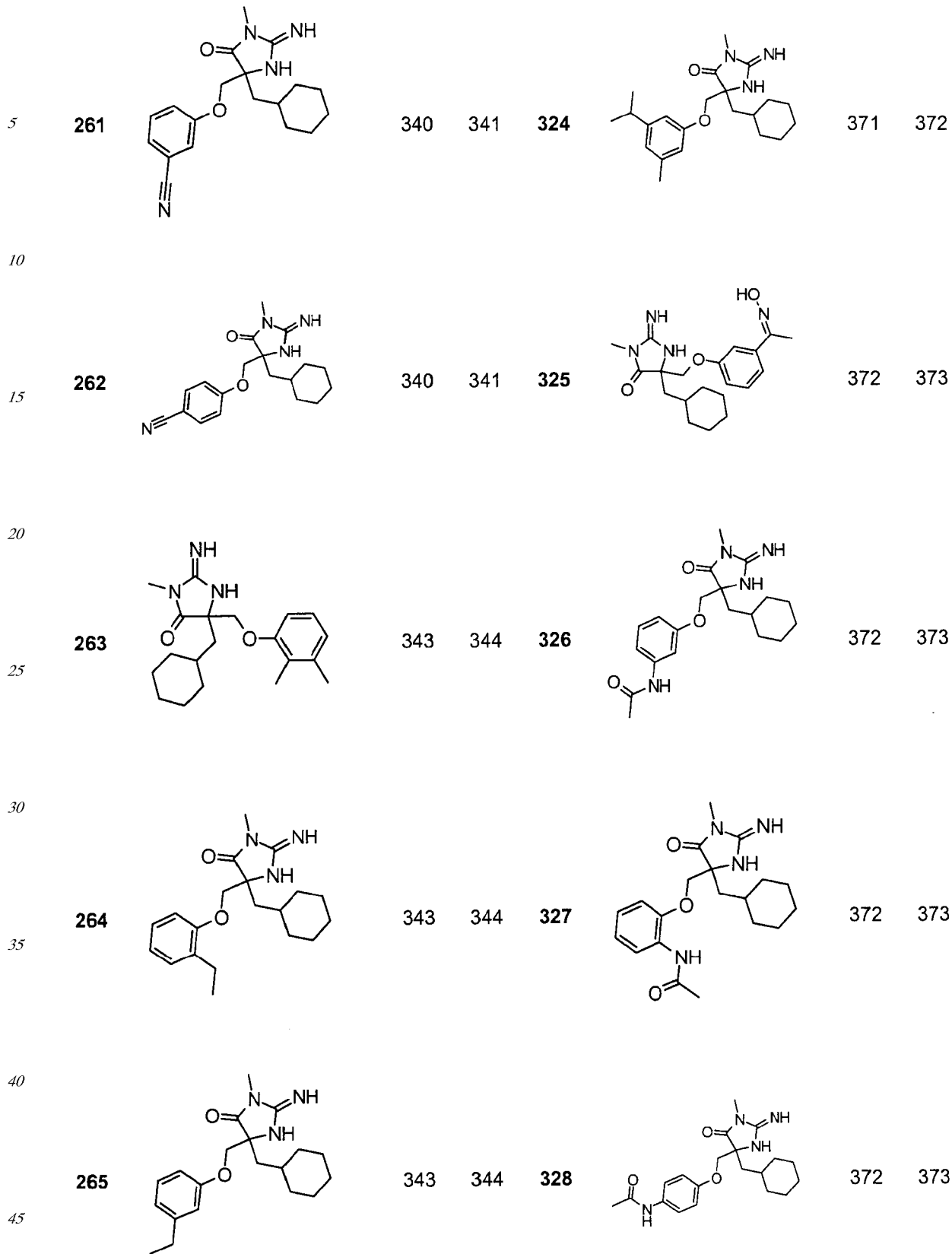
368

45

50



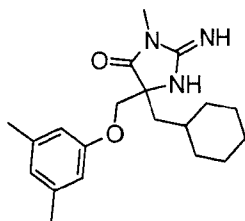
50



50

5

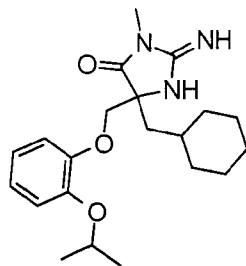
266



343

344

329

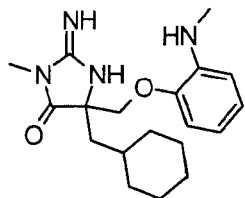


373

374

10

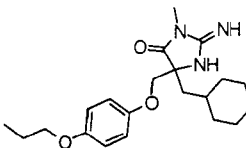
267



344

345

330



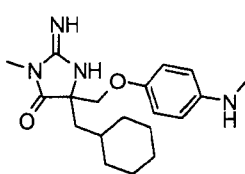
373

374

15

20

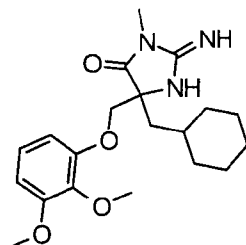
268



344

345

331



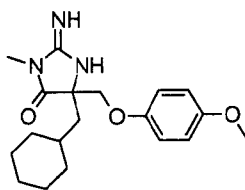
375

376

25

30

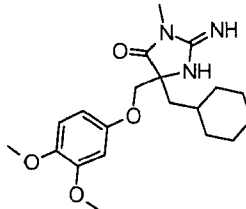
269



345

346

332



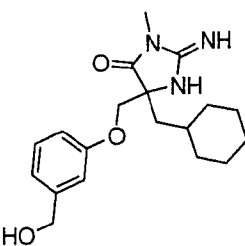
375

376

35

40

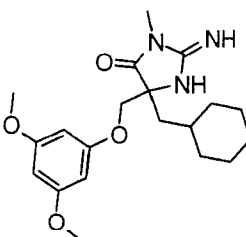
270



345

346

333

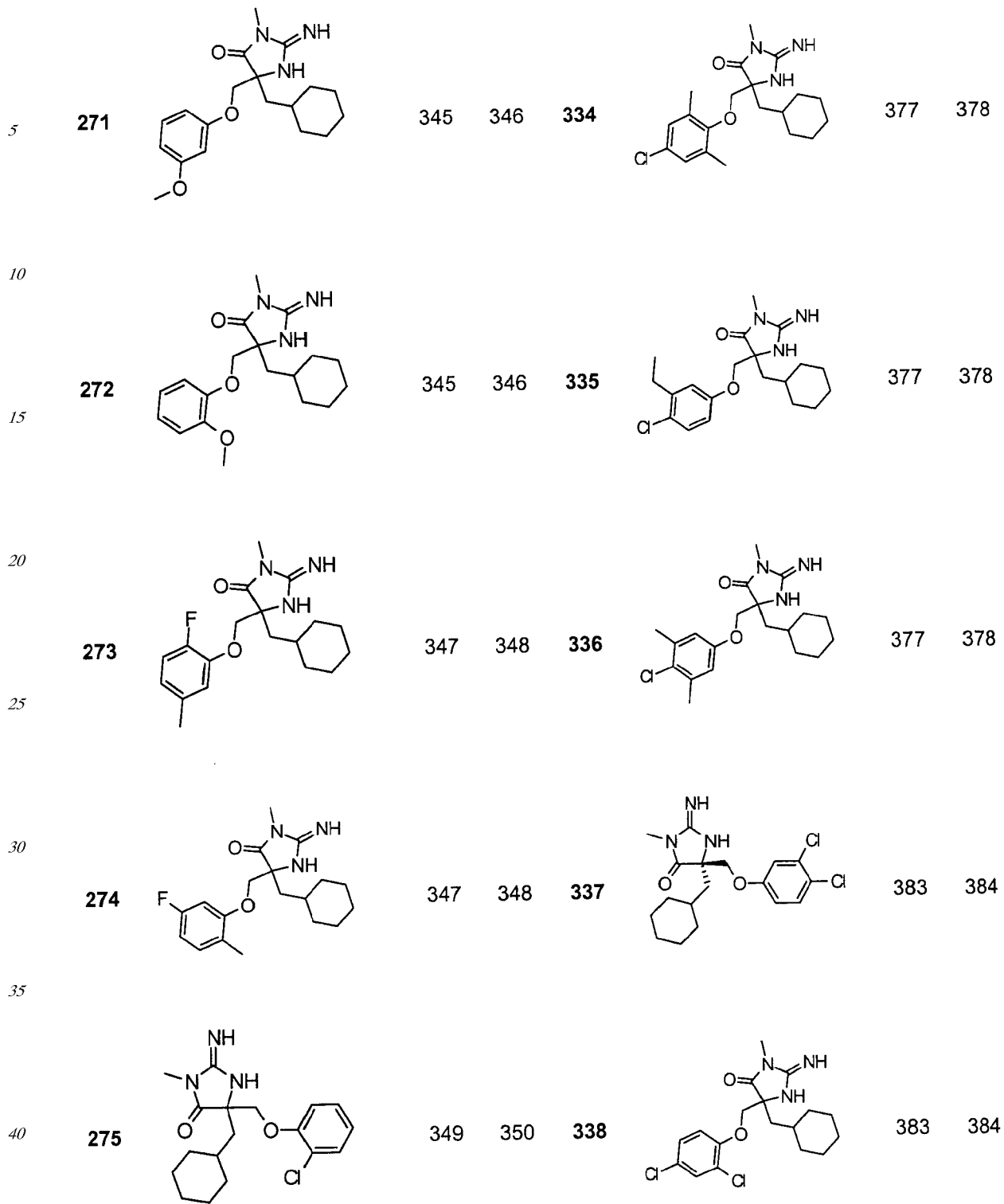


375

376

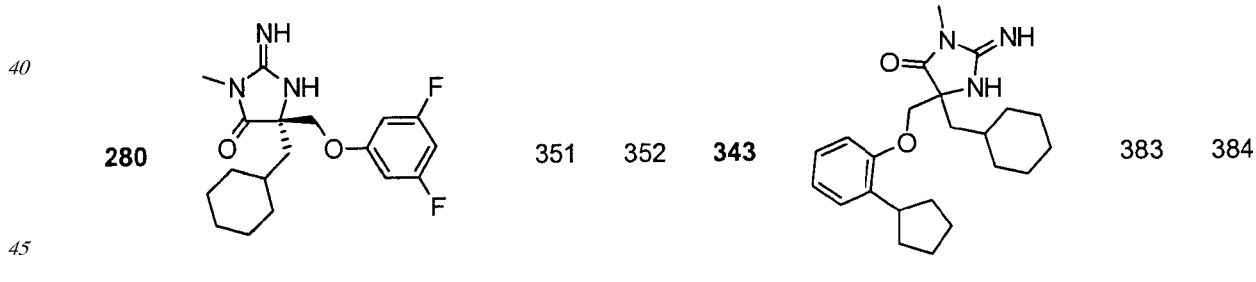
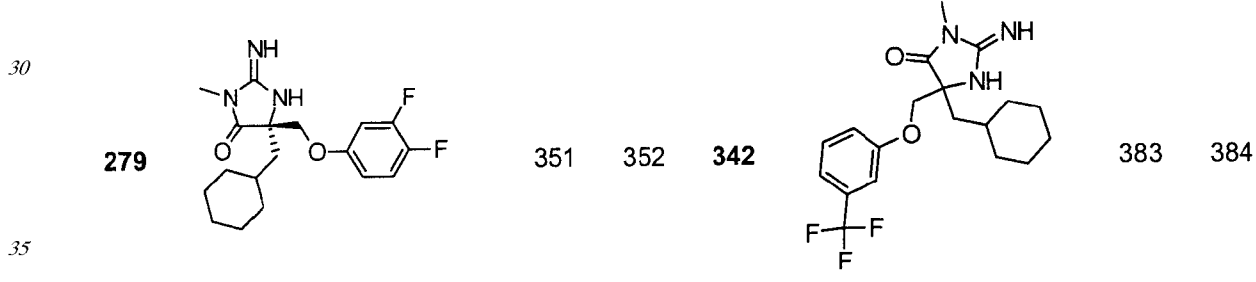
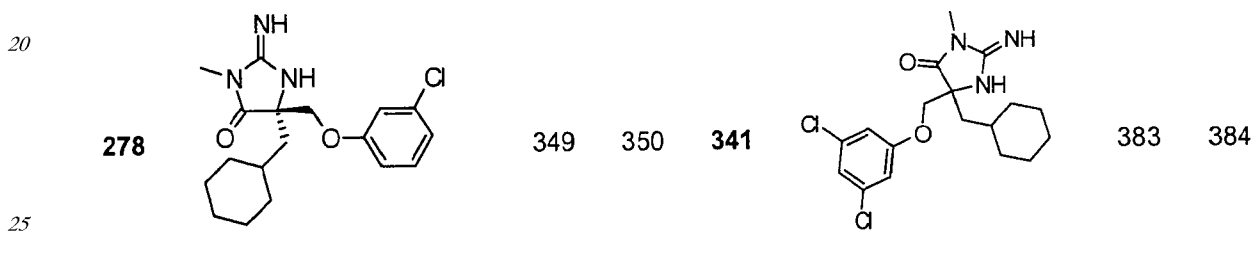
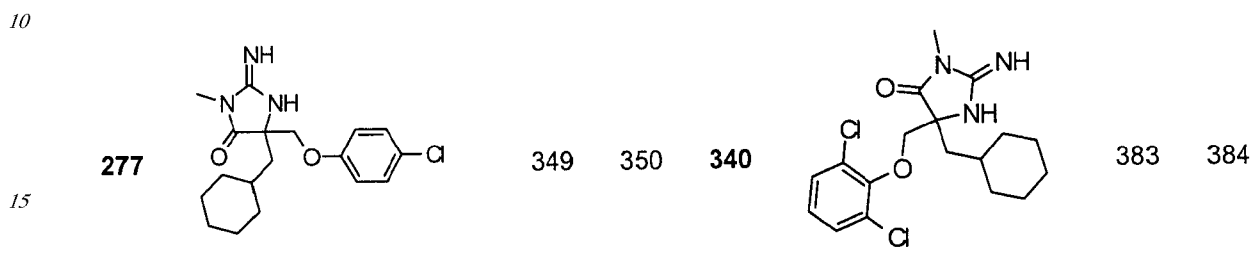
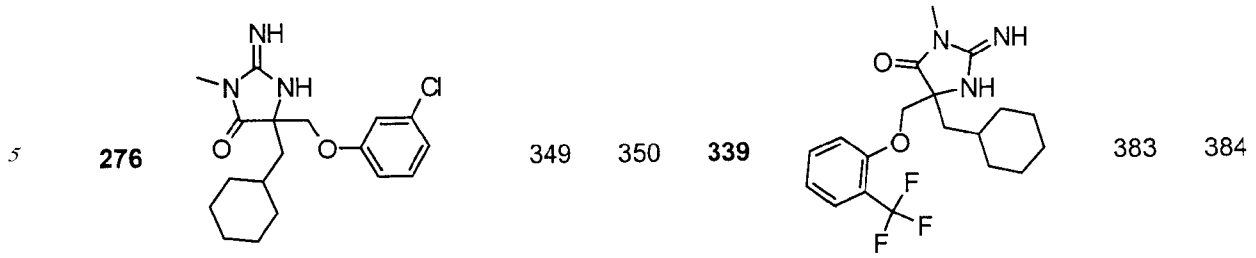
45

50



45

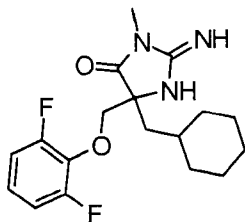
50



50

5

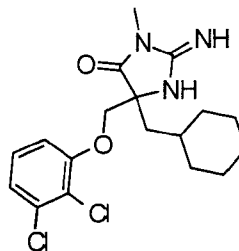
281



351

352

344

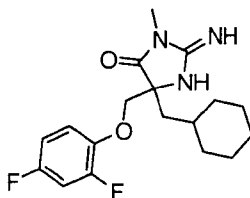


383

384

10

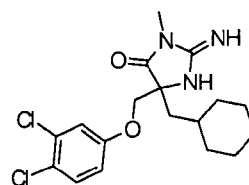
282



351

352

345



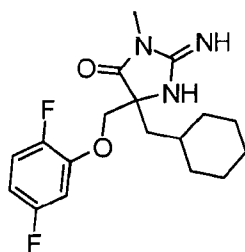
383

384

15

20

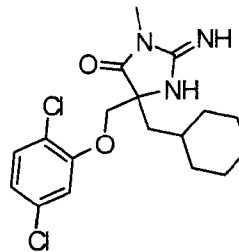
283



351

352

346



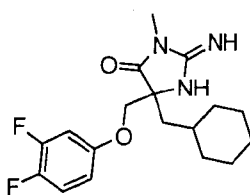
383

384

25

30

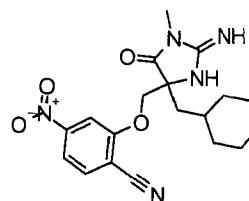
284



351

352

347



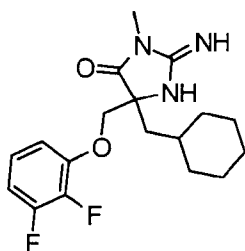
385

386

35

40

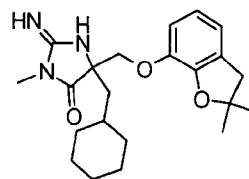
285



351

352

348

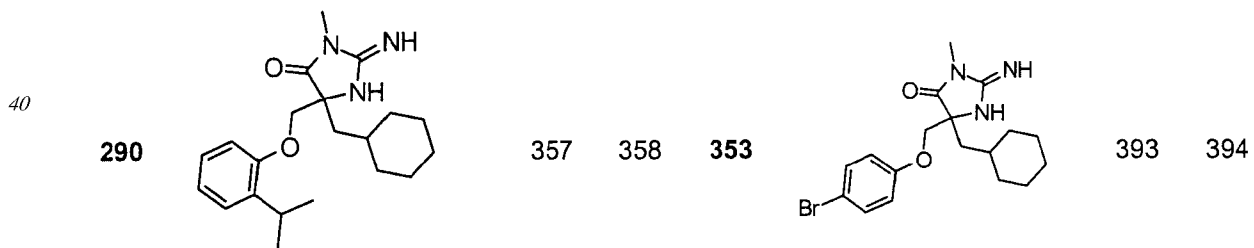
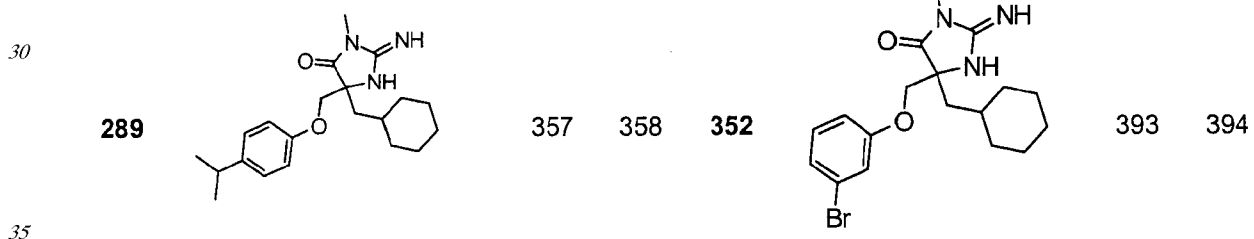
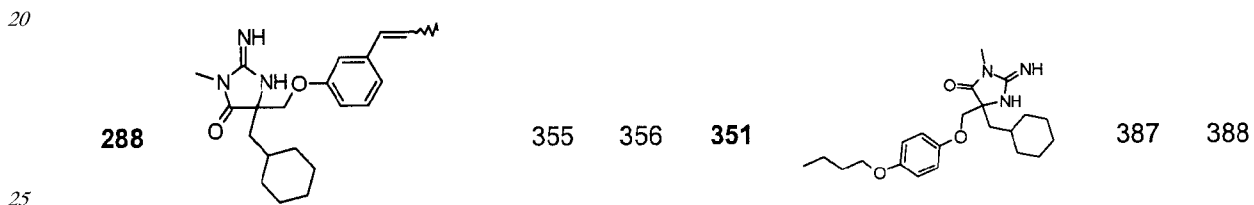
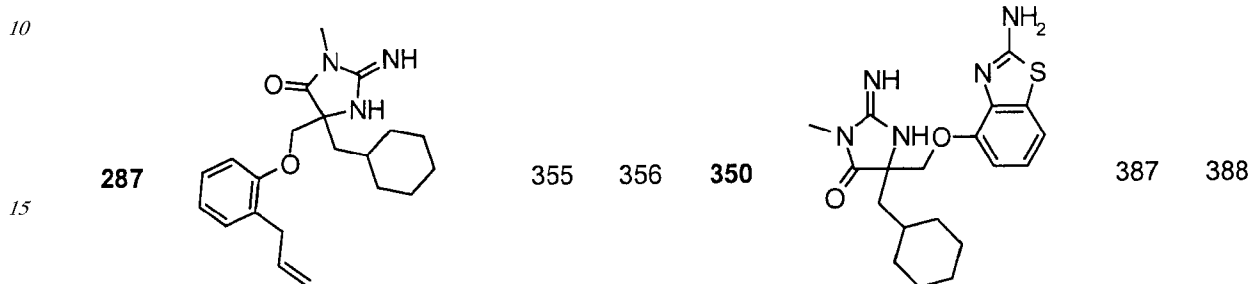
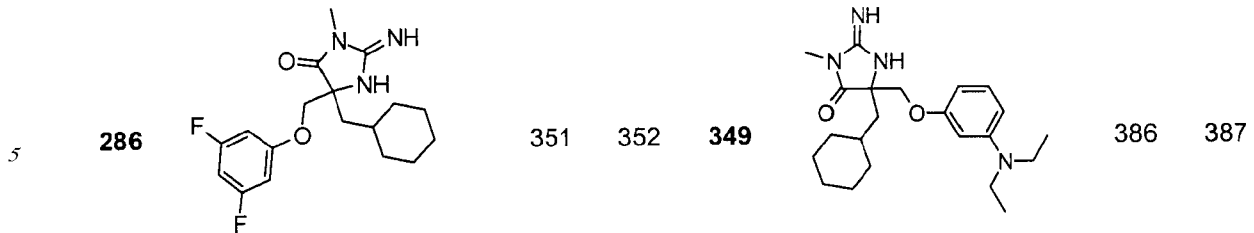


385

386

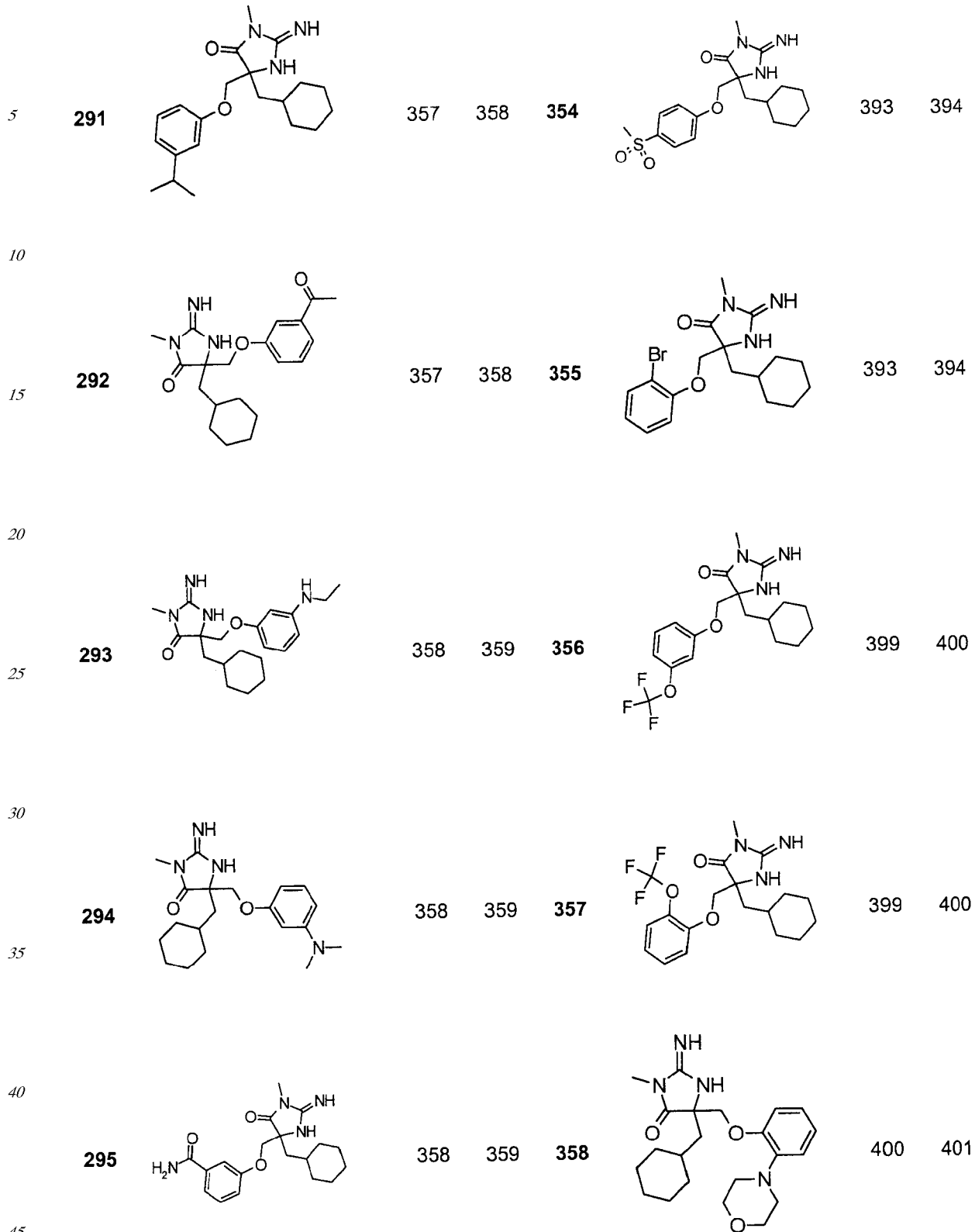
45

50

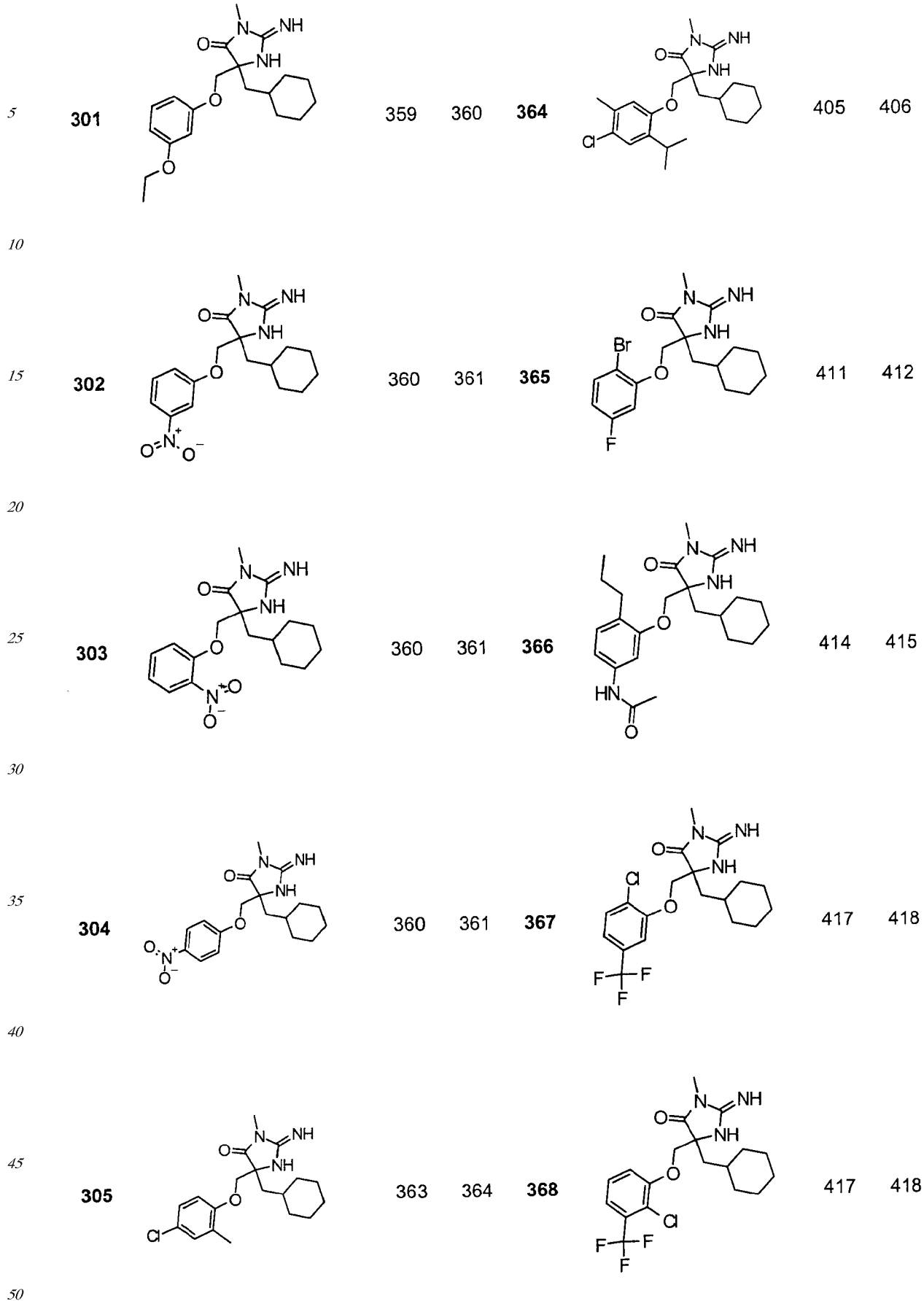


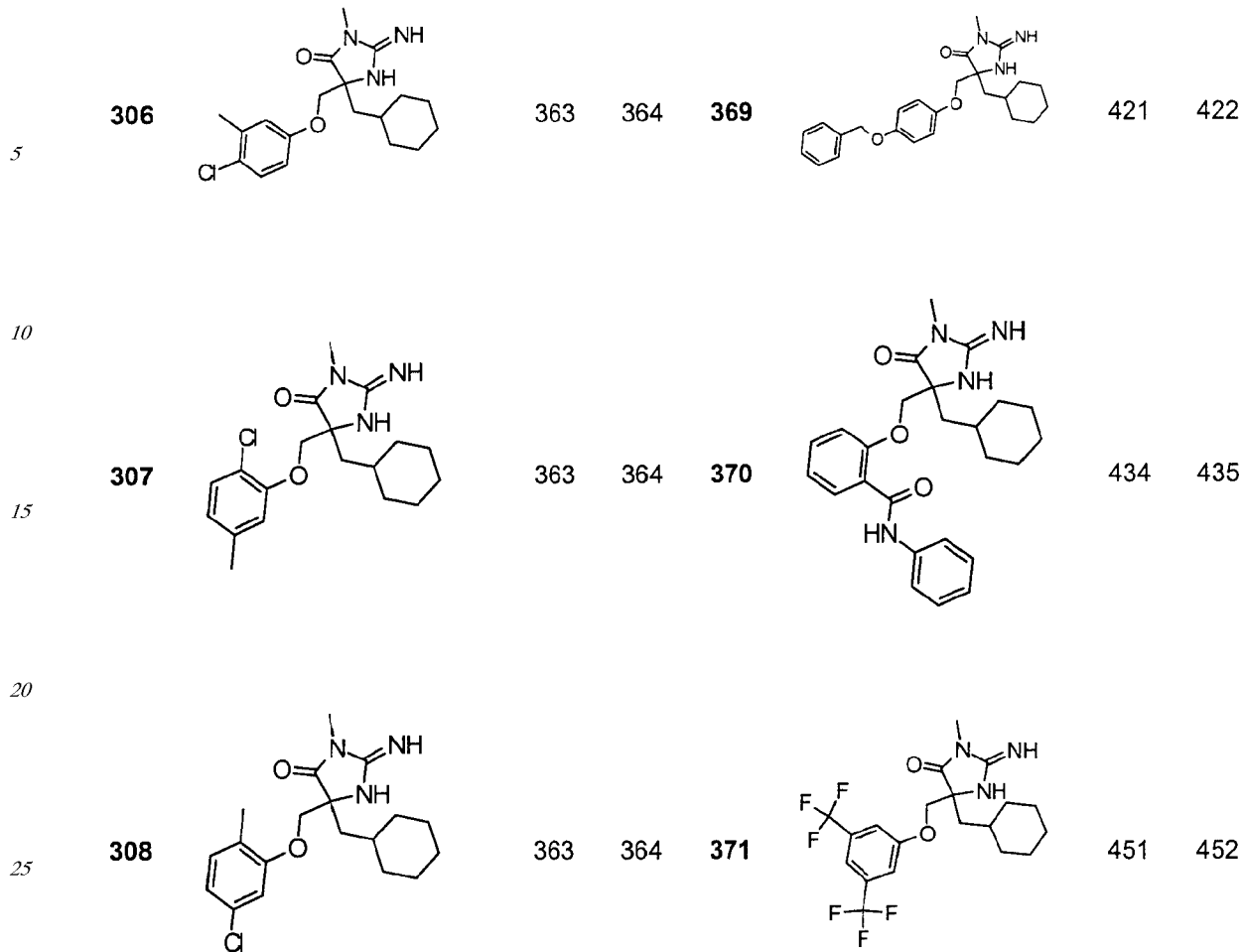
45

50

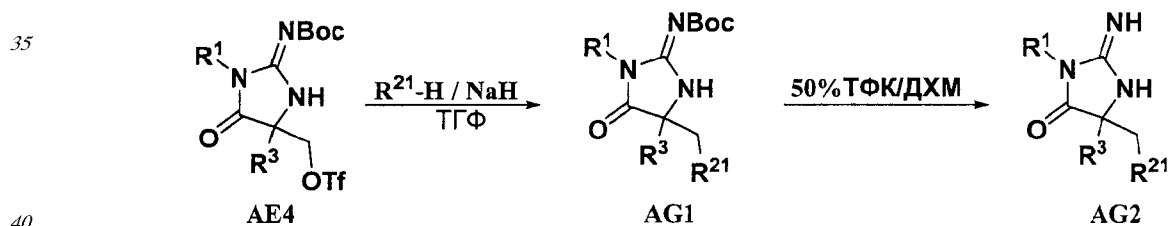


5	<p>296</p>	358	359	359		400	401
10	<p>297</p>	359	360	360		400	401
20	<p>298</p>	359	360	361		401	402
30	<p>299</p>	359	360	362		401	402
40	<p>300</p>	359	360	363		401	402
50							





Методика AG



Методика AG, стадия 1:

45

R^{21} -H (R^{21} =PhS-) (33 мкл, 0,318 ммоль) обрабатывают с помощью NaH (10,2 мг, 60% в минеральном масле) в 0,5 мл безводного ТГФ. Прибавляют раствор АЕ4 (R^1 =Me, R^3 =циклогексилметил) (20 мг, 0,0424 ммоль) в 0,5 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи,

50

а затем ее подвергают распределению между эфиром и насыщенным водным

раствором NaHCO_3 . Водную фазу дважды экстрагируют эфиром. Объединенные органические фазы дважды промывают рассолом и сушат над безводным Na_2SO_4 . Неочищенное вещество очищают на флэш-колонке с использованием смеси EtOAc / гексан и получают 9 мг AG1 ($\text{R}^{21}=\text{PhS}-$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{циклогексилметил}$) (выход 49,2 %).

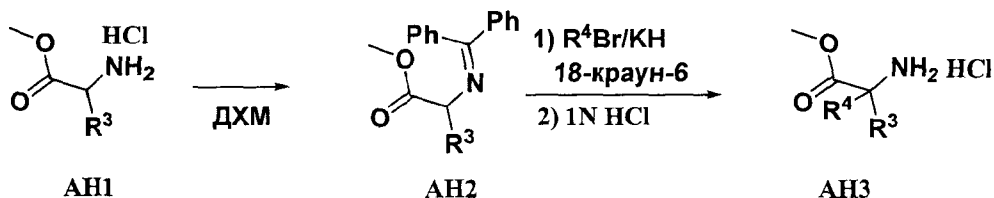
Методика AG, стадия 2:

AG1 ($\text{R}^{21}=\text{PhS}-$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{циклогексилметил}$) обрабатывают с помощью 50% ТФК в соответствии со стадией 6 методики Н и получают AG2 ($\text{R}^{21}=\text{PhS}-$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{циклогексилметил}$).

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
372		315	316	374		337	338
373		331	332				

Методика АН



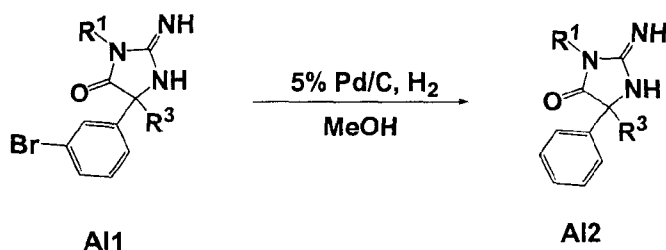
Методика АН, стадия 1:

Бензофенонимин (3,27 г, 18,04 ммоль) прибавляют к суспензии АН1 (R³=циклогексилметил) (4 г, 18,04 ммоль) в 65 мл ДХМ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂, а затем твердое вещество отфильтровывают и растворитель выпаривают. Остаток растворяют в 100 мл эфира, промывают водой 2X и сушат над безводным MgSO₄. Неочищенное вещество очищают на флэш-колонке и получают 5,08 г (80,57% выход) АН2 (R³=циклогексилметил).

Методика АН, стадия 2:

Раствор АН2 (R³=циклогексилметил) (1 г, 2,86 ммоль) в 12 мл безводного ТГФ прибавляют к суспензии 18-краун-6 (0,76 г, 2,86 ммоль) и 30% КН в минеральном масле (1,16 г, 8,58 ммоль) в 4 мл безводного ТГФ в атмосфере N₂. Смесь охлаждают в бане со льдом и затем прибавляют R⁴Br (R⁴=3-пиридилметил в виде гидробромида). Реакционную смесь перемешивают в бане со льдом в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение еще 2 ч, а затем реакцию останавливают с помощью 2 мл HOAc/ТГФ/H₂O (0,25:0,75:1). Смесь разбавляют с помощью 40 мл EtOAc/H₂O (1:1). Водную фазу трижды экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы трижды промывают рассолом и сушат над безводным MgSO₄. Неочищенное вещество очищают на флэш-колонке и получают 0,44 г (35,14% выход) продукта, который обрабатывают с помощью 1 н HCl (2,2 мл, 2,22 ммоль) в 3 мл эфира в бане со льдом, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Водную фазу выпаривают и очищают на колонке с обращенной фазой C-18 и получают 0,22 г (66% выход) АН3 (R⁴=3-пиридилметил; R³=циклогексилметил).

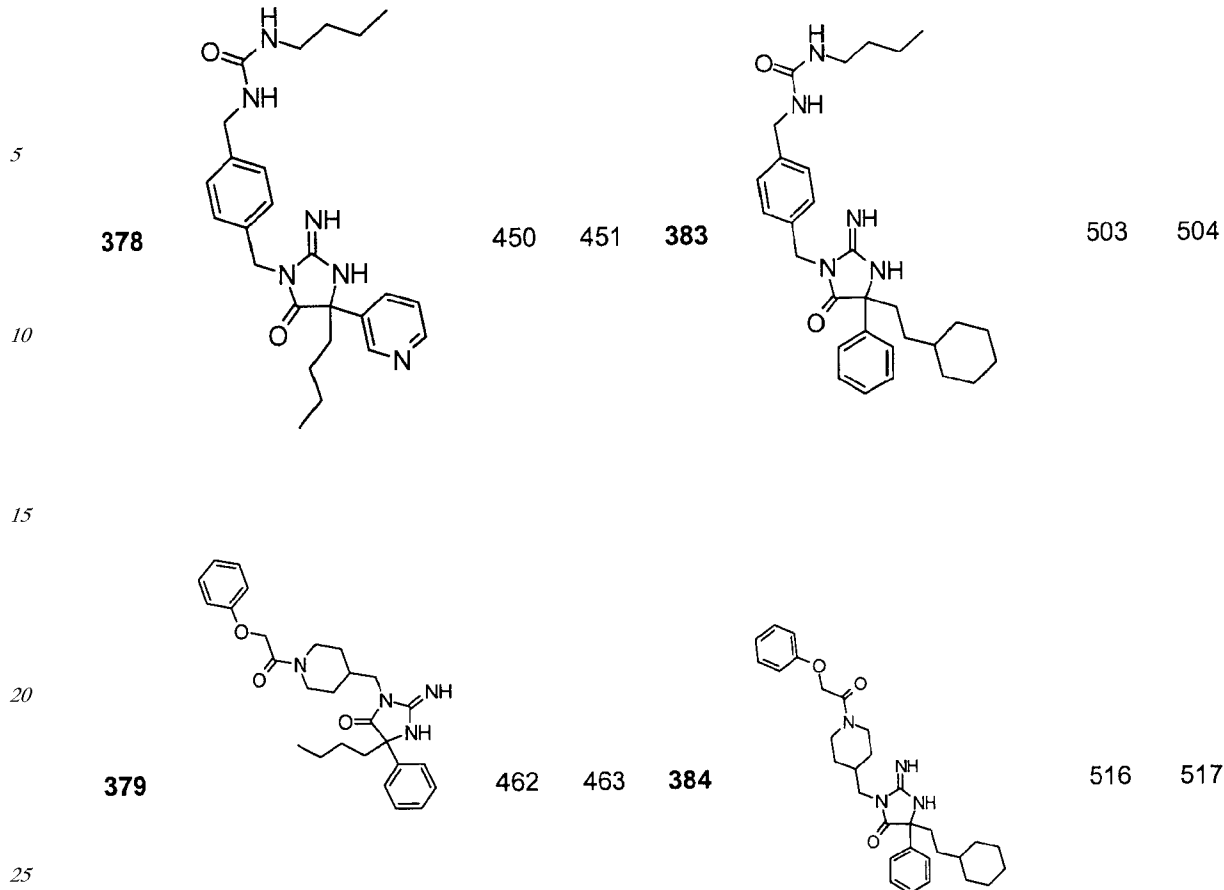
Методика А1



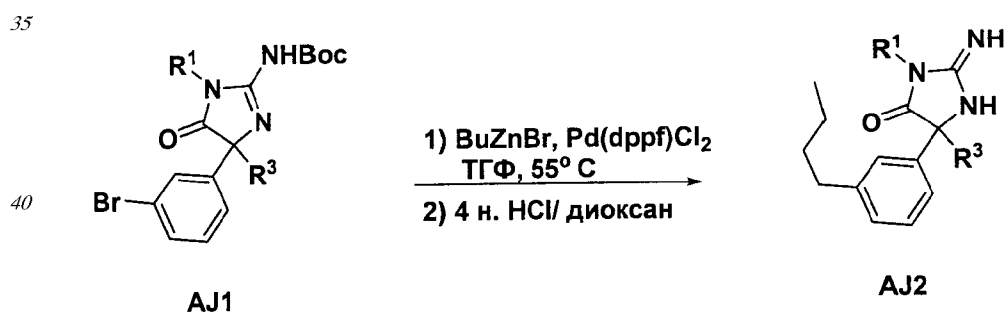
К раствору соединения А11 ($R^1=Me$, $R^3=n-Bu$) (34 мг, 0,105 ммоль) в метаноле (1 мл) прибавляют 10% Pd/C (5 мг). Смесь выдерживают в атмосфере H_2 из баллона в течение 1 ч. После отфильтровывания катализатора фильтрат концентрируют и получают неочищенный продукт. Этот остаток очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают соединение А12 ($R^1=Me$, $R^3=n-Bu$) (25 мг, 100%). Экспериментальная ММ (М+Н) 246,1; точная молекулярная масса 245,15. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ = 7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,27 (m, 4H), 0,86 (t, 3H, $J=7,2$ Гц).

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
375		283	284	380		463	464
376		285	286	381		487	488
377		299	300	382		489	490



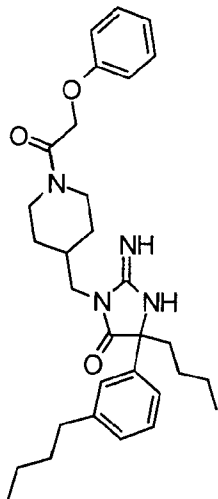
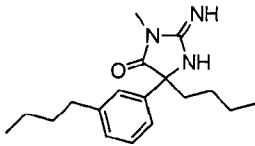
Методика AJ



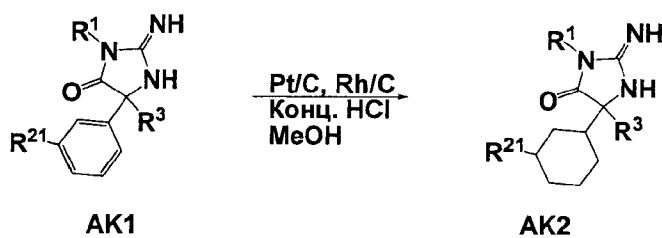
К смеси соединения AJ1 (R¹=Me, R³=n-Bu) (70 мг, 0,165 ммоль) и бутилцинкбромидом (1,32 мл, 0,6 ммоль) прибавляют Pd(dppf)Cl₂. Смесь дегазируют, герметизируют и нагревают при 55 °С в течение 1 дня. Смесь разбавляют с помощью CH₂Cl₂ и NH₃/H₂O. Органический слой отделяют, сушат, концентрируют и очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают продукт, который за-

тем обрабатывают с помощью 4 н HCl/диоксан в течение 30 мин и получают соединение AJ2(R¹=Me, R³=n-Bu) (12 мг, 25%). Экспериментальная ММ (М+Н) 302,1; ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ = 7,32 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,24 (m, 2H), 0,92 (m, 6H).

Указанное ниже соединение синтезируют аналогичным образом:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
386		518	519	385		301	302

Методика АК

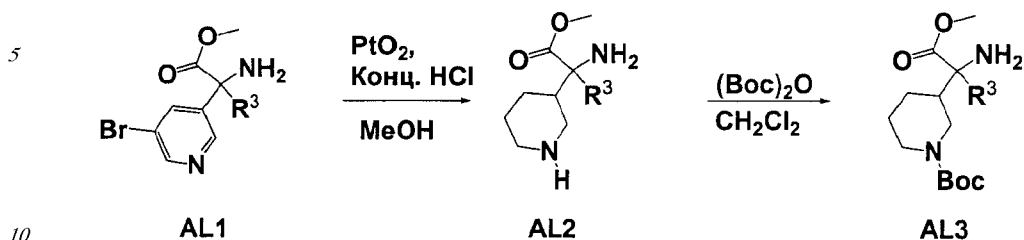


К раствору АК1 (R¹=Me, R³=n-бутил, R²¹=n-Bu) (9 мг, 0,03 ммоль) в метаноле (1 мл) прибавляют 5% Pt/C (5 мг), Rh/C (5 мг) и концентрированную HCl (0,05 мл). Смесь выдерживают в атмосфере H₂ (50 фунтов/дюйм²) в течение 2 дней. После отфильтровывания катализатора фильтрат концентрируют и получают соединение АК2 (R¹=Me, R³=n-бутил, R²¹=n-Bu). Экспериментальная ММ (М+Н) 308,1. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ = 3,16 (s, 3H), 1,80 (m, 6H), 1,26 (m, 16H), 0,88 (m, 6H).

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
5							
10		277	278	391		391	392
15							
20		291	292	392		391	392
25							
30		305	306	393		468	469
35							
40		307	308				
45							
50							

Методика AL



Методика AL, стадия 1:

15 К раствору соединения AL1 ($R^3=n\text{-Bu}$) (418 мг, 1,39 ммоль) в метаноле (8 мл) прибавляют PtO_2 (40 мг) и концентрированную HCl (0,4 мл). Смесь гидрируют (50 фунтов/дюйм²) в течение 1 дня. После отфильтровывания катализатора фильтрат концентрируют. Неочищенный остаток подщелачивают до $\text{pH}=11\text{-}12$ с помощью 1 н NaOH . Эту смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат и концентрируют, и получают соединение AL2 ($R^3=n\text{-Bu}$) (316 мг, 100%).

20

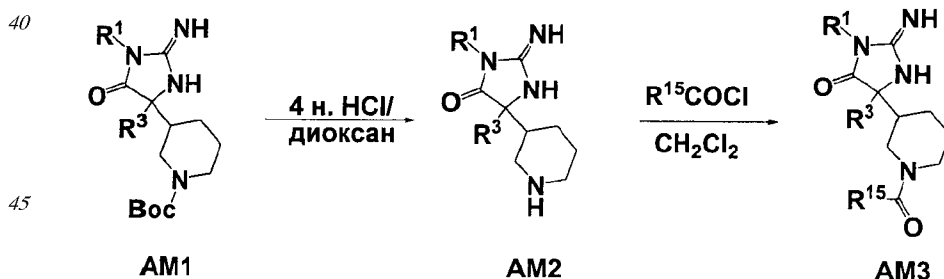
25

Методика AL, стадия 2:

30 К раствору соединения AL2 ($R^3=n\text{-Bu}$) (300 мг, 1,32 ммоль) в дихлорметане (6 мл) прибавляют $(\text{Boc})_2\text{O}$ (316 мг, 1,45 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Ее разбавляют водой и дихлорметаном. Органический слой отделяют, сушат и концентрируют и получают соединение AL3 ($R^3=n\text{-Bu}$) (464 мг, 100%).

35

Методика AM



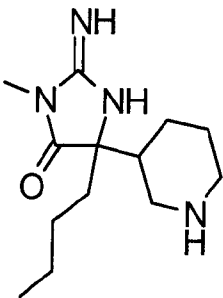
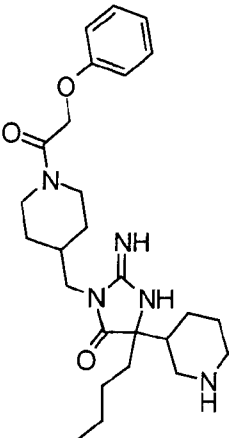
Методика АМ, стадия 1:

Соединение АМ1 ($R^1=Me$, $R^3=n$ -бутил) обрабатывают с помощью 4 н НСl в ди-
 оксане в течение 2 ч. Смесь концентрируют и получают соединение АМ2 в виде
 соли с НСl ($R^1=Me$, $R^3=n$ -бутил). Экспериментальная ММ (М+Н) 470,1; 1H ЯМР
 (CD_3OD): $\delta = 7,28$ (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,00 (m, 1H),
 3,64 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 1H),
 2,38 (m, 1H), 2,12-1,62 (m, 8H), 1,35 (m, 6H), 1,12 (m, 1H), 0,91 (m, 3H).

Методика АМ, стадия 2:

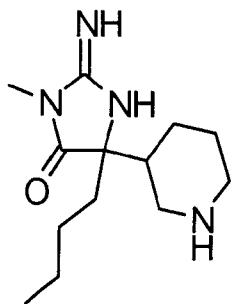
К раствору соединения АМ2 ($R^1=Me$, $R^3=n$ -бутил) (32 мг, 0,068 ммоль) в ди-
 хлорметане (1 мл) прибавляют ацетилхлорид (5 мкл, 0,072 ммоль). Смесь пе-
 ремешивают в течение 2 ч. Затем ее разбавляют с помощью CH_2Cl_2 и водой.
 Органический слой отделяют, сушат, концентрируют и очищают с помощью
 ЖХВД с обращенной фазой и получают соединение АМ3 ($R^1=Me$, $R^3=n$ -бутил и
 $R^{15}=Me$). Экспериментальная ММ (М+Н) 512,3; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta =$
 7,27 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,98 (m, 1H),
 3,70 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,47 (m, 1H),
 2,02 (m, 5H), 1,75 (m, 6H), 1,26 (m, 7H), 0,84 (m, 3H).

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
394		252	253	397		469	470

5

395



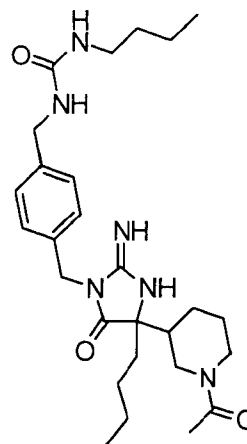
252

253

398

498

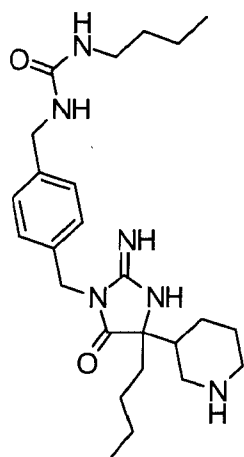
499



10

15

396



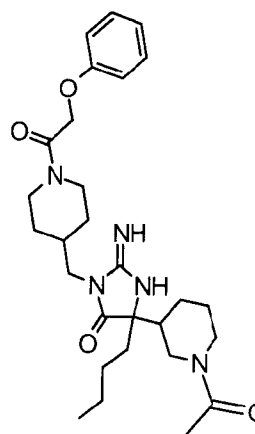
456

457

399

511

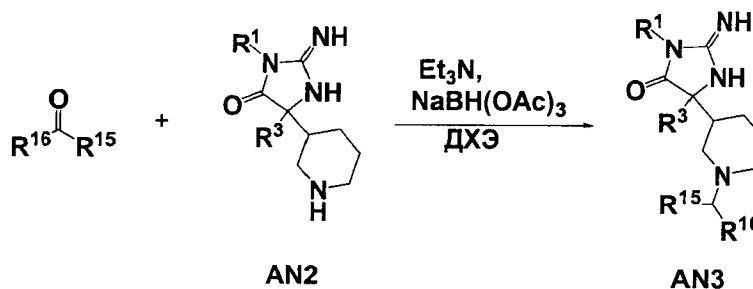
512



30

Методика AN

35



40

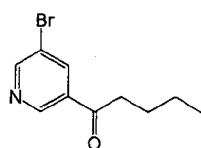
45

К раствору соединения AN2 ($\text{R}^1=4\text{-N-(}\alpha\text{-феноксиацетил)пиперидинилметил}$, $\text{R}^3=\text{n-бутил}$) (28 мг, 0,06 ммоль) в дихлорэтане (2 мл) прибавляют масляный альдегид (5,3 мкл, 0,06 ммоль), триэтиламин (8,4 мкл, 0,06 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (18 мг, 0,084 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи. Затем ее разбавляют дихлорметаном и водой. Органический слой отделяют, сушат,

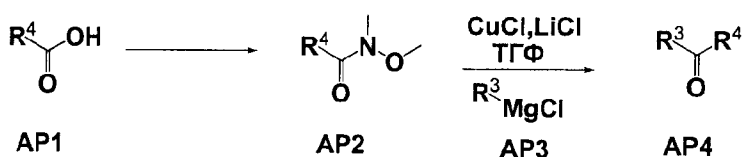
50

Смесь хлорида меди(II) (2,06 г, 20,8 ммоль) и хлорида лития (1,76 г, 41,6 ммоль) в 100 мл ТГФ охлаждают до -78°C . К этой смеси постепенно прибавляют 2,0 М раствор АО1 ($\text{R}^3=\text{n-бутил}$) (10 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь нагревают до -60°C и прибавляют АО2 ($\text{R}^4=\text{m-Br-Ph}$) (2,9 мл, 22 ммоль). Смесь перемешивают при -60°C в течение 15 мин и затем быстро нагревают до комнатной температуры, удалив баню с твердым диоксидом углерода. Реакцию останавливают водой и насыщенным раствором NaHCO_3 . После прибавления диэтилового эфира образуется много осадка и ее фильтруют. Из двухфазного фильтрата отделяют органический слой, сушат, концентрируют и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (10% EtOAc/ гексан) и получают кетон АО3 ($\text{R}^4=\text{m-Br-Ph}$, $\text{R}^3=\text{n-Bu}$) (3,93 г, 82%). Экспериментальная ММ (М+Н) 241,1; точная молекулярная масса 240,01. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8,07$ (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 2,94 (t, 3H, $J=7,2$ Гц), 1,71 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, $J=7,6$ Гц).

Указанные ниже кетоны получают по методике 9:

Структура	Экспериментальная ММ (М+Н)	Точная молекулярная масса
	242,1	241,01

Методика AP



Методика AP, стадия 1:

К раствору AP1 ($\text{R}^4=3\text{-бромфенил}$) (5 г, 25 ммоль) в дихлорметане (10 мл) прибавляют N,O-диметилгидроксиламингидрохлорид (2,56 г, 26,25 ммоль) и 4-метилморфолин (2,95 мл, 26,25 ммоль). Порциями прибавляют ЭДКИ (5,04 г,

26,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем реакцию останавливают с помощью 1 н HCl (60 мл).

Смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают с помощью 1 н HCl и рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют, и получают амид Вайнреба AP2 (R⁴=м-бромфенил) (5,96 г, 98%). Экспериментальная ММ (М+Н) 244,1; точная молекулярная масса 243,99. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ = 7,78 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). Это вещество используют на следующей стадии без очистки.

Методика AP, стадия 2:

К суспензии магниевой стружки (1,19 г, 48,8 ммоль) в 30 мл ТГФ прибавляют по каплям раствор R³Br (R³=циклогексилэтил) (5,73 мл, 36,6 ммоль) в 24 мл ТГФ.

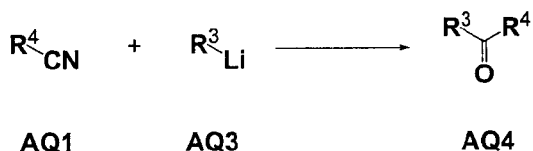
После прибавления половины раствора бромида для инициирования реакции прибавляют несколько кристаллов йода. Смесь мутнеет и выделяется тепло.

Остаток раствора бромида прибавляют по каплям. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем охлаждают до 0 °С и прибавляют

AP2 (R⁴=м-бромфенил) (5,96 г, 24,4 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и затем реакцию останавливают с помощью 1 н HCl до израсходования Mg(0). Фазы разделяют и водный слой экстрагируют эфиром. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат

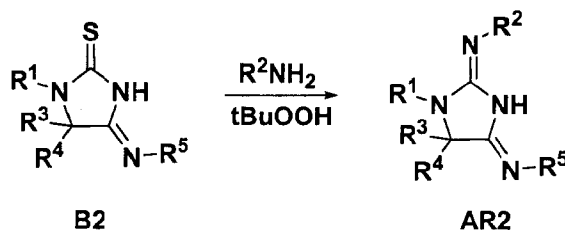
и концентрируют. Неочищенное вещество очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния (15% EtOAc/гексан) и получают кетон AP3 (R⁴=м-бромфенил, R³=циклогексилэтил) (8,06 г, 100%). Экспериментальная ММ (М+Н) 295,2; точная молекулярная масса 294,06. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,18 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 2,94 (t, 3H, J=7,2 Гц), 1,70 (m, 9H), 1,63 (m, 4H).

Методика AQ



При -78 °С к раствору AQ1 (R^4 = циклопропил) (2,55 г, 38,0 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл) прибавляют AQ2 (R^3 =*n*-BuLi) (38 мл, 1,5 М в гексанах, 57 ммоль). Через 45 мин охлаждающую баню удаляют. Через 3 ч при комнатной температуре реакцию останавливают, по каплям прибавляя воду, и затем дополнительно разбавляют с помощью EtOAc и водой. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc (2X). Органические порции объединяют, промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Этот неочищенный остаток очищают с помощью хроматографии на колонке (силикагель, 0%→100% CH_2Cl_2 /гексаны) и получают искомый кетон AQ4 (R^4 =циклопропил, R^3 =*n*-бутил) (2,57 г, 20,4 ммоль, 54%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,52 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,90 (m, 1 H), 1,57 (m, 2 H), 1,30 (m, 2 H), 0,98 (m, 2 H), 0,89 (t, J = 7,6 Гц, 3 H), 0,83 (m, 2 H).

Методика AR



Методика AR:

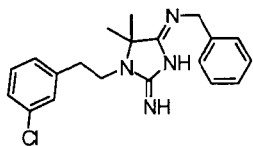
Соединение B2 (R^1 =*m*-Cl-фенетил, R^3 =Me, R^4 =изобутил и R^5 =бензил) превращают в AR2 (R^1 =*m*-Cl-фенетил, R^3 =Me, R^4 =изобутил и R^5 =бензил) по методике А, стадия 3.

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичным методикам:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
403		396	397	407		340	NA

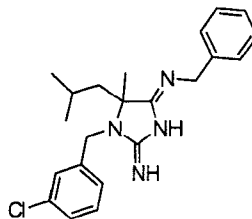
5

404



354 NA

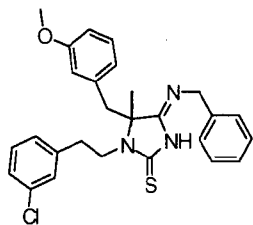
408



382 NA

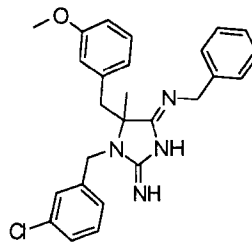
10

405



477 NA

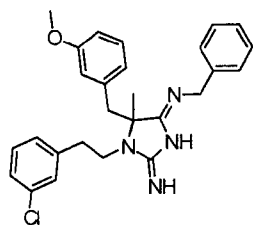
409



446 NA

20

406



460 NA

30

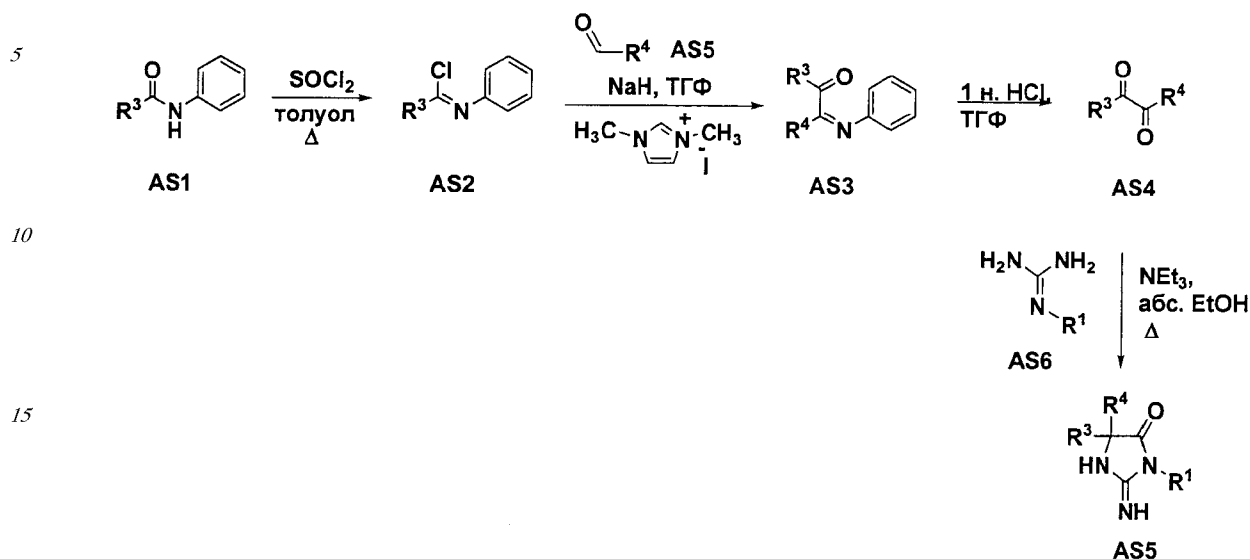
35

40

45

50

Методика AS



Методика AS, стадия 1:

К смеси AS1 ($R^3=Ph$) (3,94 г) в толуоле (10 мл) прибавляют тионилхлорид (1,61 мл) и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч (до прекращения выделения HCl). Реакционную смесь выдерживают в течение ночи при комнатной температуре, а затем ее концентрируют в вакууме. Прибавляют толуол (10 мл) и смесь повторно концентрируют в вакууме. Реакционную смесь растворяют в CH_2Cl_2 , прибавляют твердый бикарбонат натрия, фильтруют и затем раствор в CH_2Cl_2 концентрируют в вакууме и получают AS2 ($R^3=Ph$).

Методика AS, стадия 2:

К AS2 ($R^3=Ph$) (0,645 г) и AS5 ($R^4=4$ -хлорфенил) (0,464 г) и 1,3-диметилдiazониййодиду (0,225 г) в безводном ТГФ (20 мл) прибавляют 60% гидрид натрия в масле (0,132 г). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют и разделяют между H_2O и Et_2O . Высушенный раствор в Et_2O концентрируют в вакууме и получают желтый остаток, который помещают на пластинки с силикагелем для препаративной хроматографии и, элюируя с помощью CH_2Cl_2 , получают AS3 ($R^3=Ph$, $R^4=p$ -ClPh). (Miyashita, A., Matsuda, H., Hiagaskino, T., Chem. Pharm. Bull., 1992, 40 (10), 2627-2631).

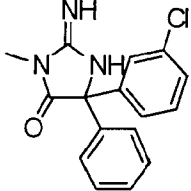
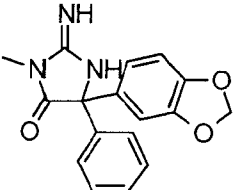
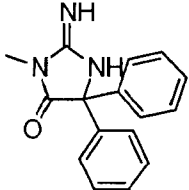
Методика AS, стадия 3:

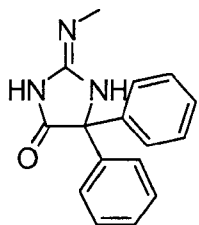
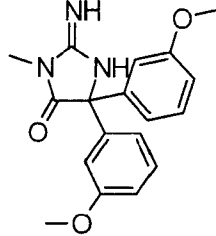
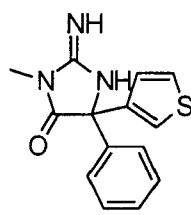
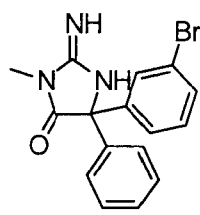
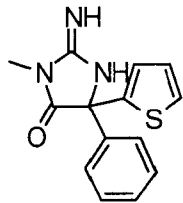
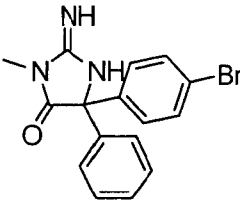
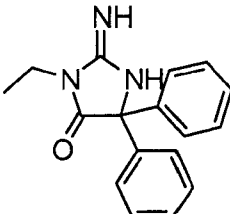
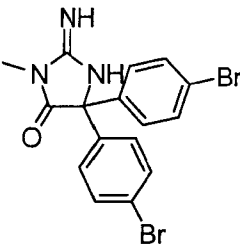
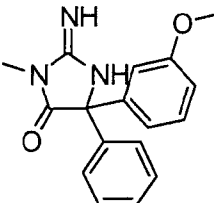
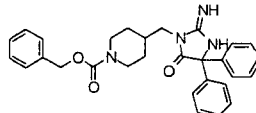
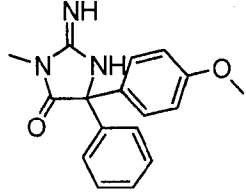
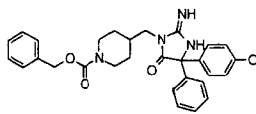
Хлористоводородную кислоту (1 н, 1,5 мл) прибавляют к AS3 ($R^3=Ph$, $R^4=p-CIPh$) в ТГФ (10 мл) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и затем подвергают распределению между CH_2Cl_2 и H_2O . Высушенный CH_2Cl_2 концентрируют в вакууме и получают остаток, который помещают на пластинки с силикагелем для препаративной хроматографии и, элюируя смесью CH_2Cl_2 :гексан 1:1, получают AS4 ($R^3=Ph$, $R^4=p-CIPh$).

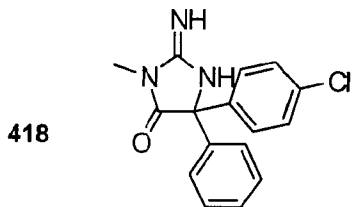
Методика AS, стадия 4:

AS4 ($R^3=Ph$, $R^4=p-CIPh$) (0,12 г) и метилгуанидин.HCl (AS6, $R^1=Me$) (0,055 г) смешивают в абсолютном EtOH (5 мл) с триэтиламиноом (0,2 мл) и затем нагревают с обратным холодильником в течение 20 ч. Полученную смесь концентрируют и затем подвергают распределению между CH_2Cl_2 и H_2O . Высушенный CH_2Cl_2 концентрируют в вакууме и получают остаток, который помещают на пластинки с силикагелем для препаративной хроматографии и, элюируя смесью CH_2Cl_2 :MeOH 9:1, получают AS5 ($R^3=Ph$, $R^4=p-CIPh$ и $R^1=Me$).

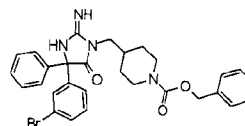
Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичным методикам:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
419		299	300	420		309	310
411		265	266				

5	412		265	266	421		325	326
10	413		271	272	422		343	344
15								
20	414		271	272	423		343	344
25								
30	415		279	280	424		421	422
35	416		295	296	425		482	483
40								
45	417		295	296	426		512	513
50								

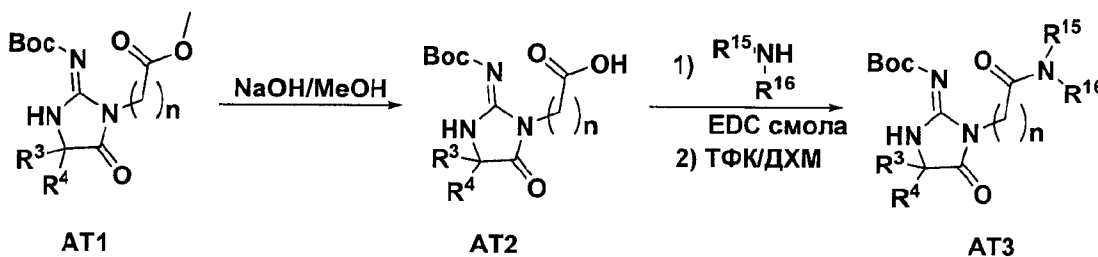


299 300 427



560 561

Методика АТ



Методика АТ, стадия 1:

25

AT1, полученный по методике, аналогичной методике Н, стадии 1, 2 и 3, ($n=4$, $R^3=R^4=n\text{-Bu}$) (0,146 г) в MeOH (3 мл) и 1 н NaOH (0,727 мл), перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрируют и затем подвергают распределению между водой (рН ~3, устанавливают с помощью концентрированной HCl) и EtOAc. Высушенный EtOAc слой концентрируют в вакууме и получают AT2 ($n=4$, $R^3=R^4=n\text{-Bu}$).

30

Методика АТ, стадия 2:

35

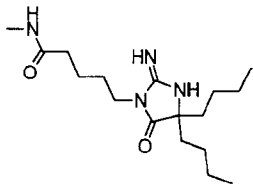
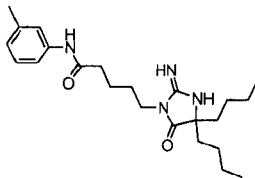
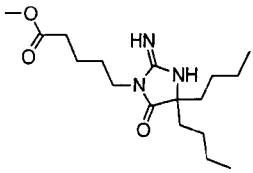
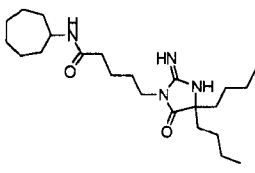
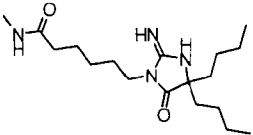
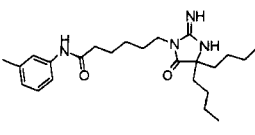
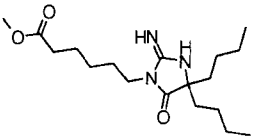
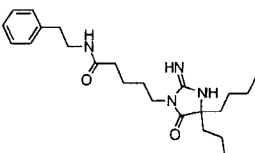
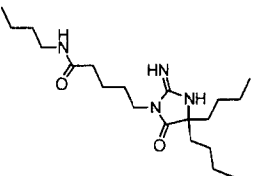
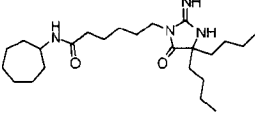
Соединение AT2 ($n=4$, $R^3=R^4=n\text{-Bu}$) (0,012 г) в MeCN (1 мл) обрабатывают с помощью смолы EDC (0,12 г, 1,44 ммоль/г), ГОБТ (0,004 г) в ТГФ (1 мл), и *n*-бутиламина ($R^{15}=H$, $R^{16}=n\text{-бутил}$) (0,007 мл). Реакцию проводят в течение ночи при комнатной температуре, а затем прибавляют смолу Argonaut PS-NCO (0,150 г), PS-полиаминную смолу (0,120 г) и ТГФ (2 мл) и смесь встряхивают в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют и смолу промывают с помощью ТГФ (2 мл). Объединенные органические фазы концентрируют в вакууме, а затем остаток обрабатывают с помощью 1 н HCl в MeOH (1 мл) в течение 4 ч с последующим выпариванием растворителя и получают AT3 ($n=4$, $R^3=R^4=n\text{-Bu}$, $R^{15}=H$ и $R^{16}=n\text{-бутил}$).

40

45

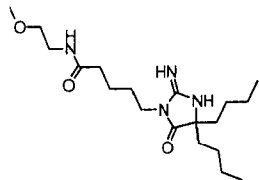
50

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
5							
10	428 	324	325	436 	400	401	
15							
20	429 	325	326	437 	406	407	
25							
30	430 	338	339	438 	414	415	
35							
40	431 	339	340	439 	414	415	
45							
50	432 	366	367	440 	420	421	

5

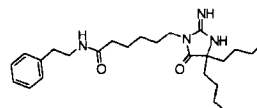
433



368

369

441

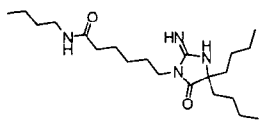


428

429

10

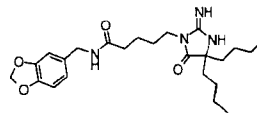
434



380

381

442



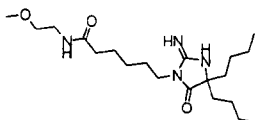
444

445

15

20

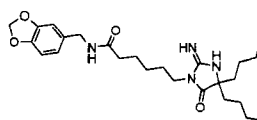
435



382

383

443



458

459

25

30

35

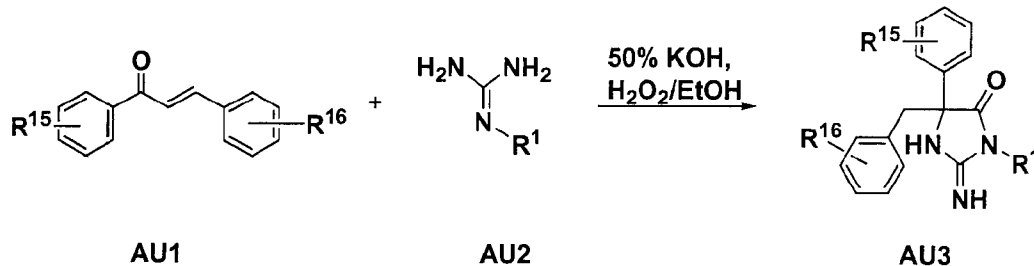
40

45

50

Методика АУ

5



10

15

Использована модифицированная опубликованная методика (Varga, I.; Nagy, T.; Kovesdi, I.; Benet-Buchholz, J.; Dormab, G.; Urge, L.; Darvas, F. *Tetrahedron*, 2003, (59) 655-662).

20

25

30

AU1 ($R^{15}=H$, $R^{16}=H$) (0,300 г), полученный по методике, описанной в публикации Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R., (*Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. Longman: New York, 1989; pp1034-1035), AU2 (соль с HCl, $R^1=Me$) (0,237 г), 50% KOH (0,305 мл), 30% H_2O_2 (0,115 мл) и EtOH (4,6 мл) нагревают в запаянной трубке в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Высушенный органический раствор концентрируют в вакууме и получают остаток, который помещают на пластинки с силикагелем для препаративной хроматографии, элюируя смесь $CH_2Cl_2:MeOH$ 9:1, и получают AU3 ($R^{15}=H$, $R^{16}=H$, $R^1=Me$).

35

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

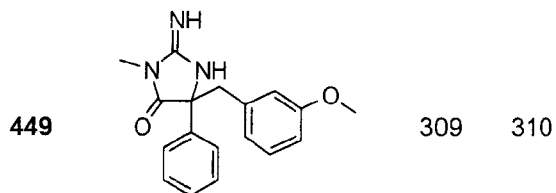
40

45

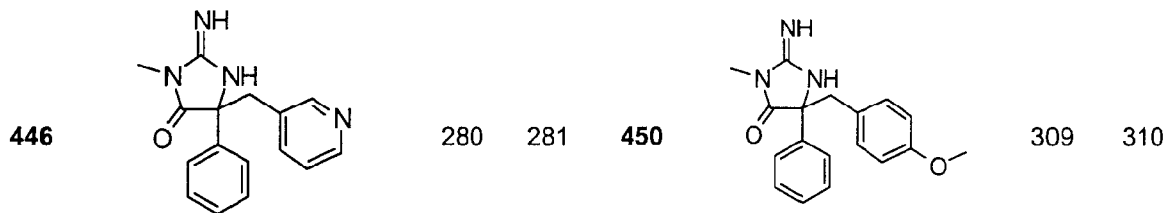
50

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
444		265	266	448		285	286

5

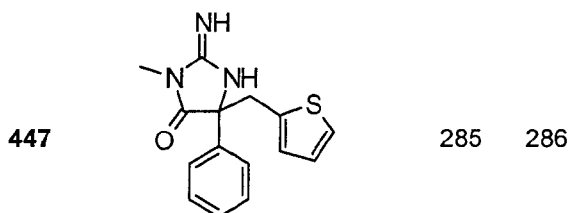


10



15

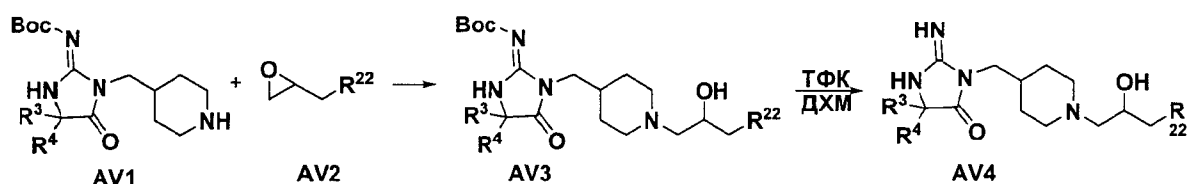
20



25

Методика AV

30



35

Методика AV, стадия 1:

В пробирке для микроволновой обработки AV1 ($R^3=Me$, $R^4=i-Bu$) (0,0012 г) и AV2 ($R^{22}=OPh$) (0,0059 мл) в изопропанол (2 мл) помещают в микроволновую печь при 125°C на 5 мин. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и получают AV3 ($R^3=Me$, $R^4=i-Bu$, $R^{22}=OPh$).

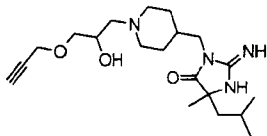
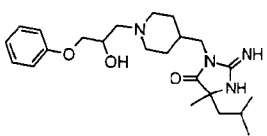
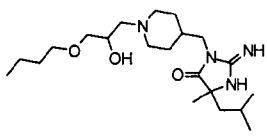
45

Методика AV, стадия 2:

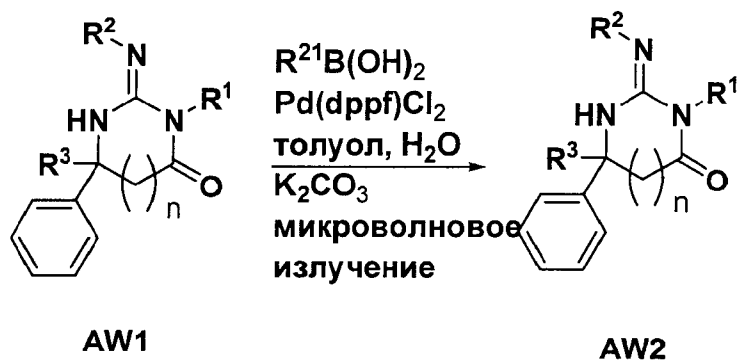
AV3 ($R^3=Me$, $R^4=i-Bu$, $R^{22}=OPh$) в CH_2Cl_2 (1 мл) и ТФК (1 мл) встряхивают в течение 2 ч и концентрируют в вакууме, и очищают с помощью препаративной ЖХМС, и получают AV4 ($R^3=Me$, $R^4=i-Bu$, $R^{22}=OPh$).

50

Указанные ниже соединения синтезируют аналогичным образом.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
451		378	379	453		416	417
452		396	397				

Методика AW

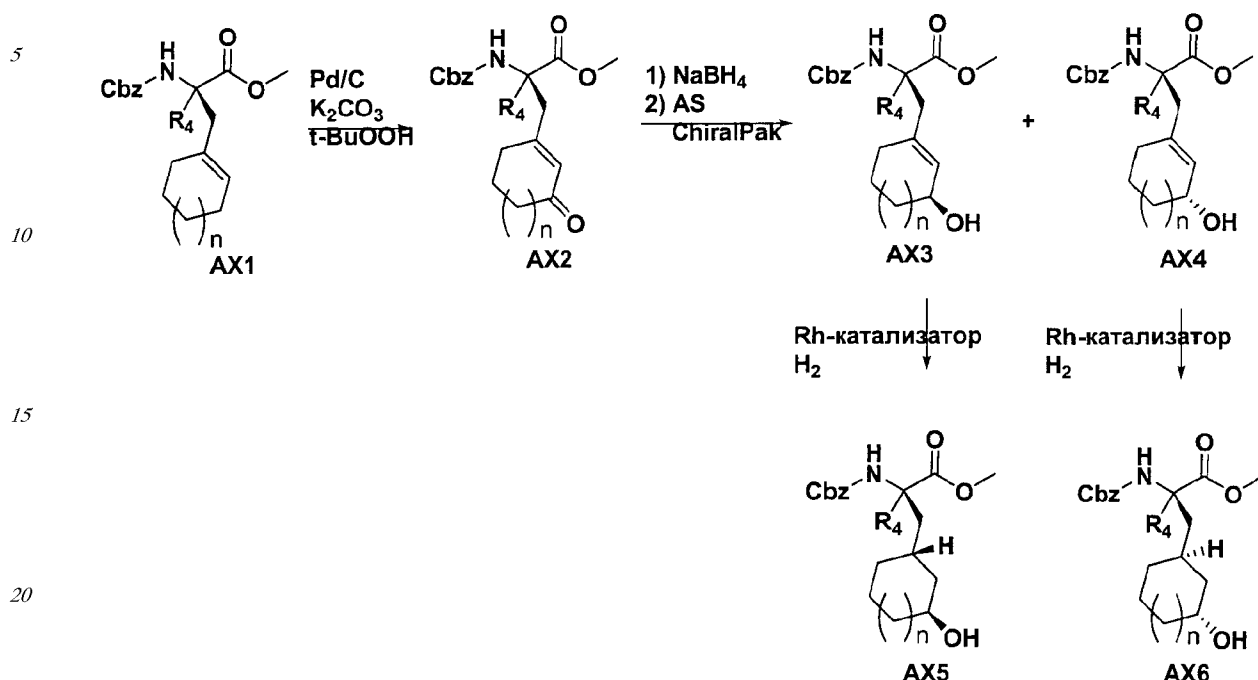


Методику, сходную с методикой U используют для этого превращения. Указанные ниже соединения получают с использованием аналогичных методик.

Указанные ниже соединения синтезируют аналогичным образом:

№	Структура	MM	Эксп. m/e	№	Структура	MM	Эксп. m/e
5							
10							
15							
20							
25							
30							
35							
40							
45							
50							
454		341	342	458		347	348
455		341	342	459		359	360
456		342	343	460		323	324
457		342	343	461		294	295

Методика AX



Методика AX, стадия 1.

Используют адаптированную методику, описанную в литературе (J-Q Yu and E.J. Corey, *Organic Letters*, 2002, 4, 2727-2730).

К раствору AX1 ($n=1$, R^4 =фенетил) (52 г) в 400 мл ДХМ в бане со льдом прибавляют 5 г Pd/C (5 мас./мас.%), 50 г карбоната калия и 100 мл безводного t-BuOOH. Смесь перемешивают на воздухе в течение ночи, а затем ее разбавляют с помощью ДХМ и промывают водой. Остаток после удаления органического растворителя и сушки хроматографируют с использованием смеси этилацетат/гексан и получают 25 г AX2 ($n=1$, R^4 =фенетил).

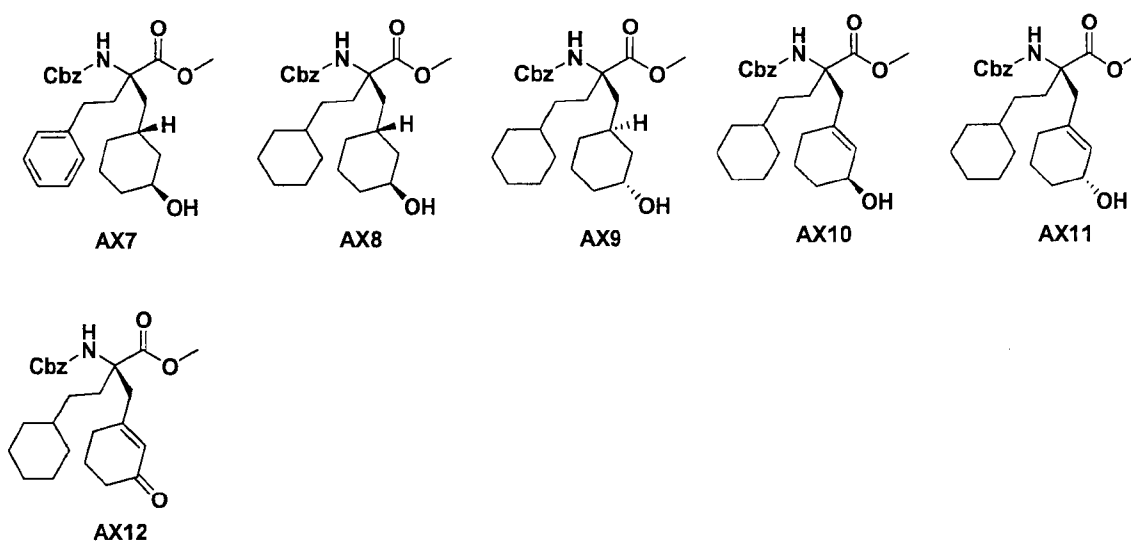
Методика AX, стадия 2.

Раствор AX2 (4,5 г, $n=1$, R^4 =фенетил) в MeOH (50 мл) обрабатывают с помощью 0,4 г борогидрида натрия и реакцию смесь перемешивают в течение 30 мин, а затем растворитель удаляют и остаток хроматографируют и получают смесь AX3 ($n=1$, R^4 =фенетил) и AX4 ($n=1$, R^4 =фенетил), которую разделяют с использованием колонки AS chiralpak, элюируя смесью 8% IPA в гексане (0,05% DEA), и получают 2,1 г AX3 ($n=1$, R^4 =фенетил) в качестве первой фракции и 2,2 г AX4 ($n=1$, R^4 =фенетил) в качестве второй фракции.

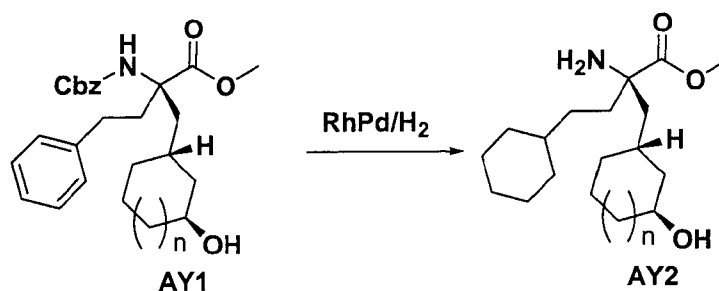
Методика AX, стадия 3.

100 мл метанольного раствора AX4 ($n=1$, R^4 =фенетил) (2,2 г) и 1,1'-
 бис(диизопропилфосфино)ферроцен(1,5-
 циклооктадиен)родий(I)тетрафторбората (0,4 г, 0,57 ммоль) гидрируют при давлени
 равном 55 фунтов/дюйм², в течение ночи. Реакционную смесь концен-
 трируют и коричневое масло очищают с помощью хроматографии на силикагеле
 и получают AX6 ($n=1$, R^4 =фенетил) (1,7 г).

Указанные ниже соединения получают с использованием аналогичной методи-
 ки.



Методика AY



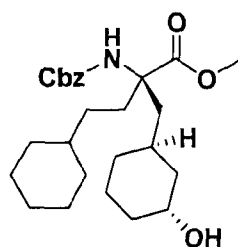
Раствор AY1 ($n = 1$; 1,5 г, 3,4 ммоль), 5% Rh/C (1,5 г), 5% Pd/C (0,5 г) в AcOH (30
 мл) встряхивают в приборе Парра при давлении, равном 55 фунтов/дюйм², в
 течение 18 ч. Сосуд продувают с помощью N₂ и реакционную смесь фильтруют

через слой целита. После концентрирования получают AY2, который используют без очистки. МС m/e: 312,0 (M+H).

5

AY3 получают по аналогичной методике.

10

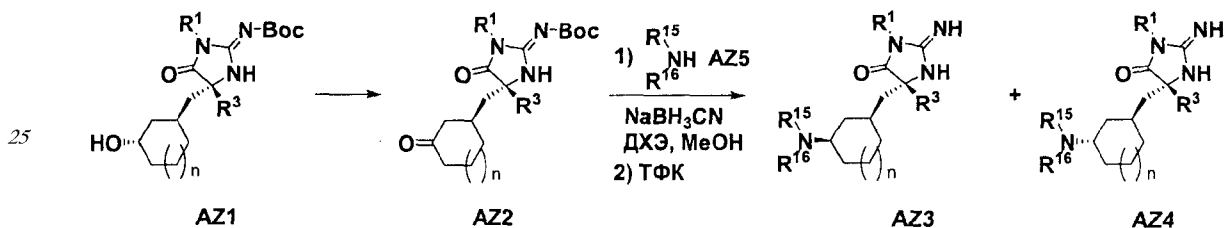


15

AY3

Методика AZ

20



25

30

Методика AZ, стадия 1

К раствору AZ1 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=2$ -циклогексилэтил) (0,441 г, 1,01 ммоль), полученного из AY2 по методике С и методике Н, стадия 3, в ДХМ прибавляют

35 периодинан Десса-Мартина (0,880 г, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливают с помощью H_2O и разбавляют с помощью EtOAc. После удаления органической фазы водный слой экстрагируют с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические

40 слои сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) и получают

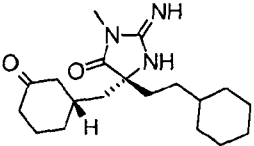
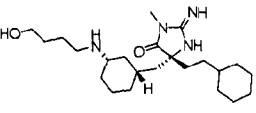
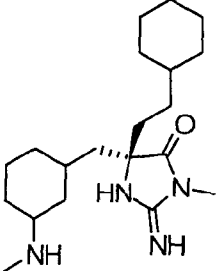
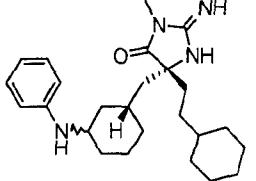
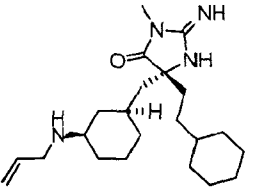
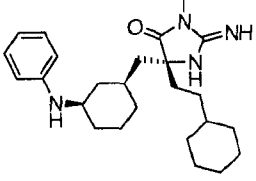
45 AZ2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=2$ -циклогексилэтил) (0,408 г, 0,94 ммоль, 93% выход). МС m/e: 434,1 (M+H).

50

Методика AZ Стадия 2:

К раствору AZ2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=2$ -циклогексилэтил) (0,011 г, 0,025 ммоль) и AZ5 ($R^{15}=H$ и $R^{16}=m$ -пиридилметил) (0,0067 мл, 0,066 ммоль) в DCE (1,8 мл) и MeOH (0,2 мл) прибавляют AcOH (4 капли) и MP-цианоборогидридную смолу (0,095 г, 2,42 ммоль/г). Реакционную смесь перемешивают в течение 40 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывают с помощью 7 н $NH_3/MeOH$ и раствор фильтруют. После концентрирования, остаток очищают с помощью ЖХВД на силикагеле (0-4% [(5% 7 н $NH_3/MeOH$)/MeOH]/(50% ДХМ/гексаны) и получают фракцию 1 и фракцию 2, которую после удаления растворителя обрабатывают с помощью 20% ТФК в ДХМ в течение 3 ч при комнатной температуре и получают AZ4 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=2$ -циклогексилэтил, $R^{15}=H$ и $R^{16}=m$ -пиридилметил) (0,005 г, 0,009 ммоль) и AZ3 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=2$ -циклогексилэтил, $R^{15}=H$ и $R^{16}=m$ -пиридилметил) (0,012 г, 0,022 ммоль) соответственно.

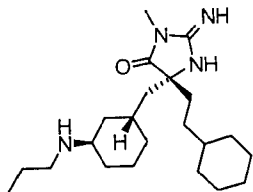
Указанные ниже соединения получают с использованием аналогичных методик:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
462		333	334	504		406	407
463		348	349	505		410	411
464		374	375	506		410	411

5	465		374 375 507		410 411
10	466		374 375 508		411 412
20	467		374 375 509		411 412
30	468		376 377 510		411 412
40	469		376 377 511		416 417
50					

5

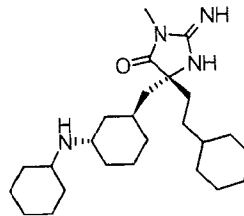
470



376

377

512

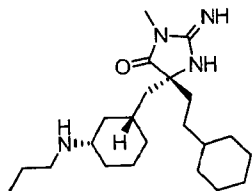


416

417

10

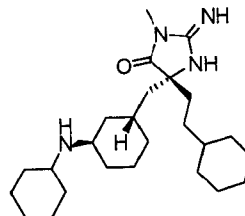
471



376

377

513

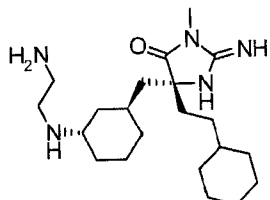


416

417

20

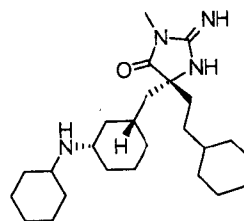
472



377

378

514

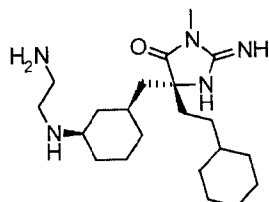


416

417

30

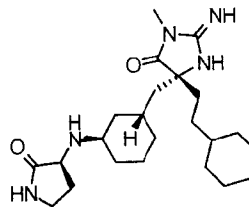
473



377

378

515

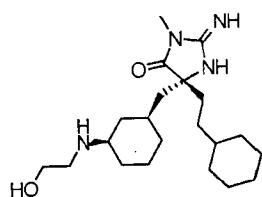


417

418

40

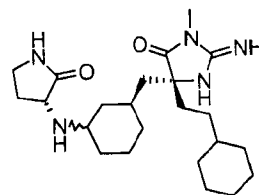
474



378

379

516



417

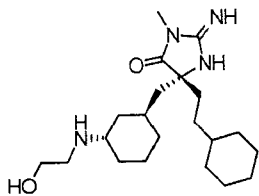
418

45

50

5

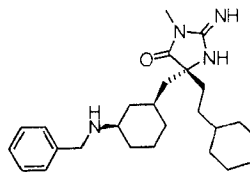
475



378

379

517

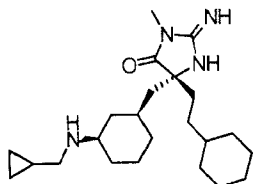


424

425

10

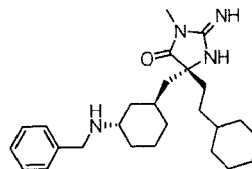
476



388

389

518



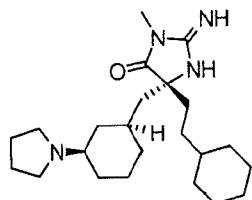
424

425

15

20

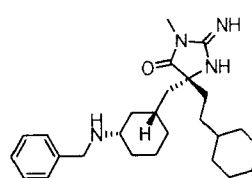
477



388

389

519



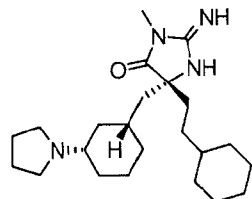
424

425

25

30

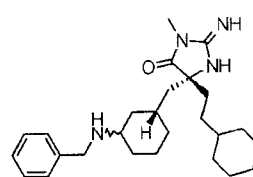
478



388

389

520



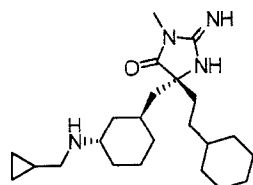
424

425

35

40

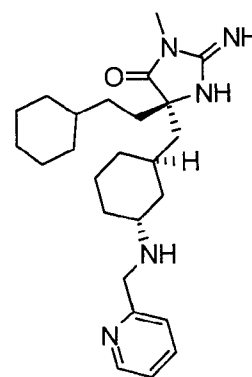
479



388

389

521



425

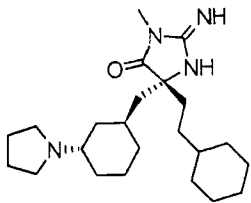
426

45

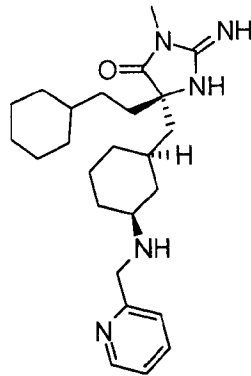
50

5

480



388 389 522

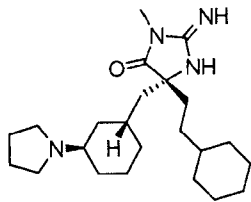


425 426

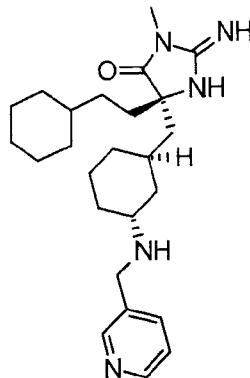
10

15

481



388 389 523

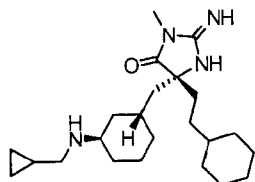


425 426

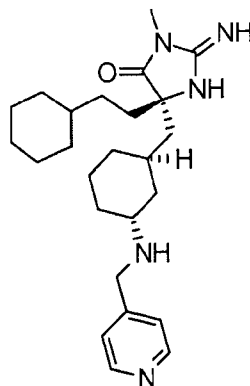
20

25

482



388 389 524

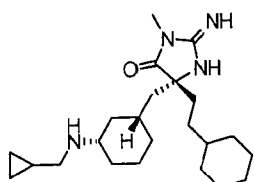


425 426

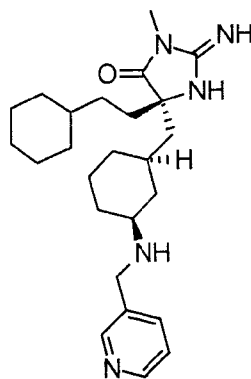
35

40

483



388 389 525

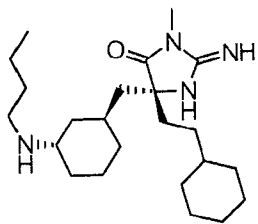


425 426

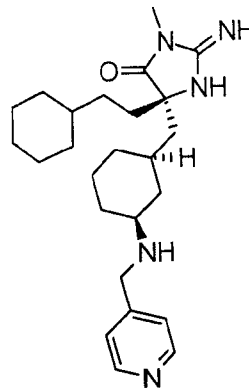
50

5

484



390 391 526

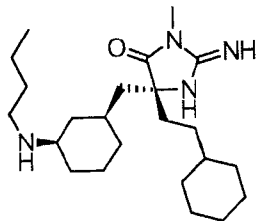


425 426

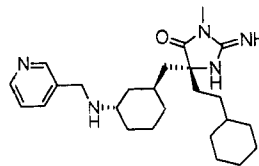
10

15

485



390 391 527

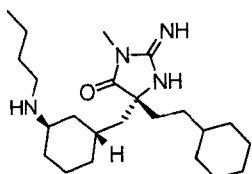


425 426

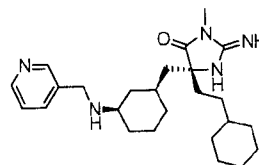
20

25

486



390 391 528

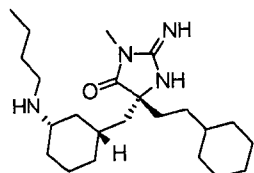


425 426

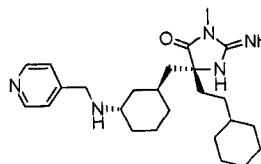
30

35

487



390 391 529

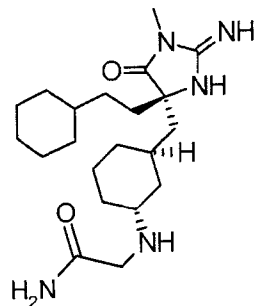


425 426

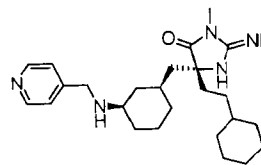
40

45

488



391 392 530

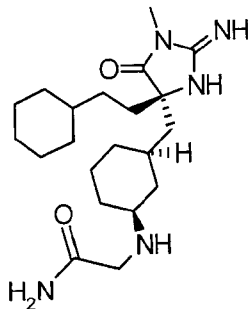


425 426

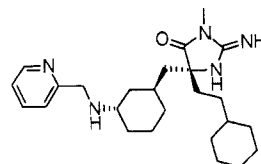
50

5

489



391 392 531

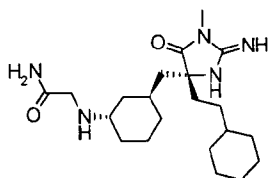


425 426

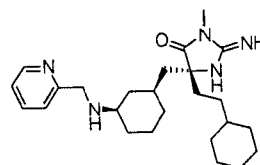
10

15

490



391 392 532

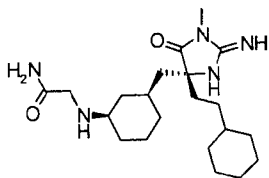


425 426

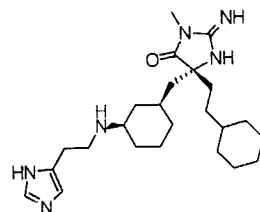
20

25

491



391 392 533

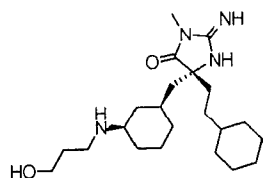


428 429

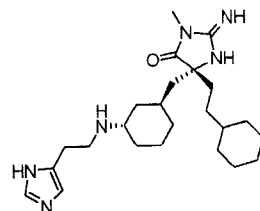
30

35

492



392 393 534

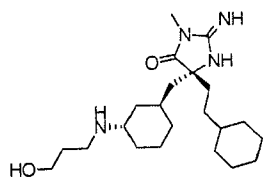


428 429

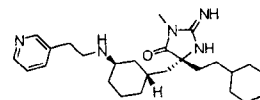
40

45

493



392 393 535

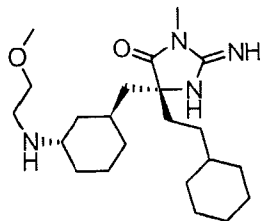


439 440

50

5

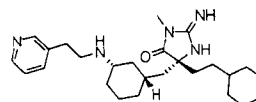
494



392

393

536

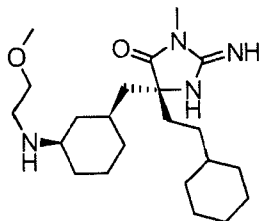


439

440

10

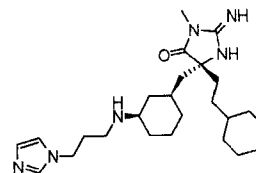
495



392

393

537



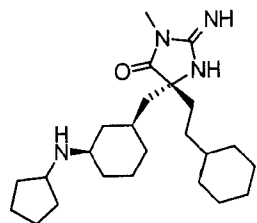
442

443

15

20

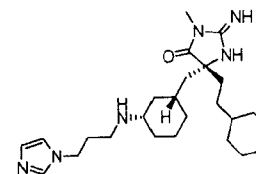
496



402

403

538



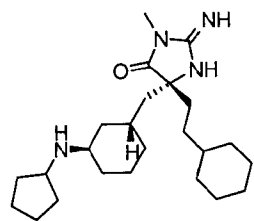
442

443

25

30

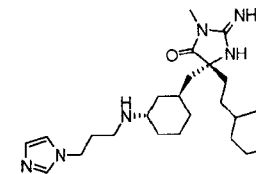
497



402

403

539



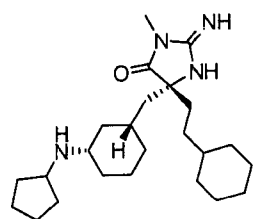
442

443

35

40

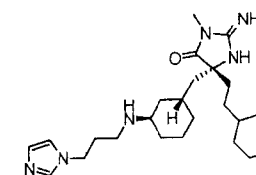
498



402

403

540



442

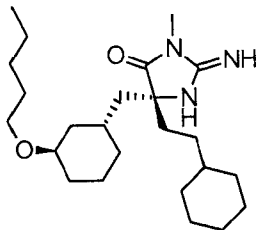
443

45

50

5

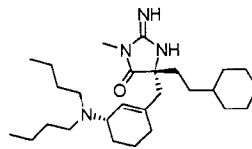
499



405

406

541

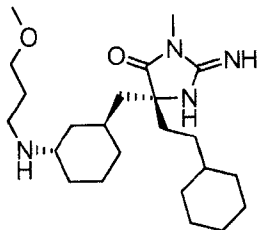


444

445

10

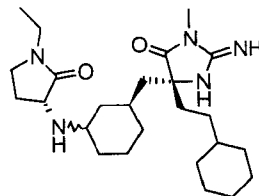
500



406

407

542



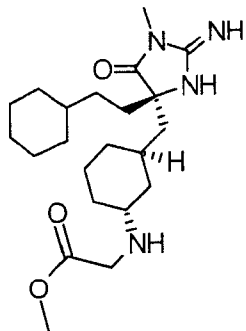
445

446

15

20

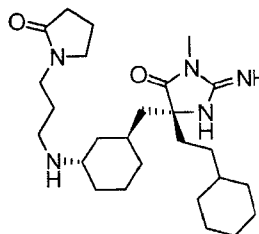
501



406

407

543



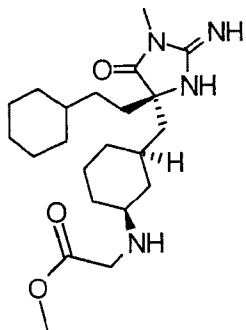
459

460

25

30

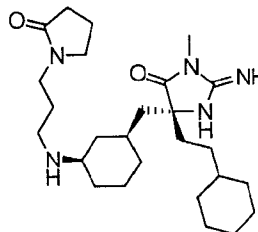
502



406

407

544



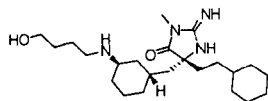
459

460

35

40

503



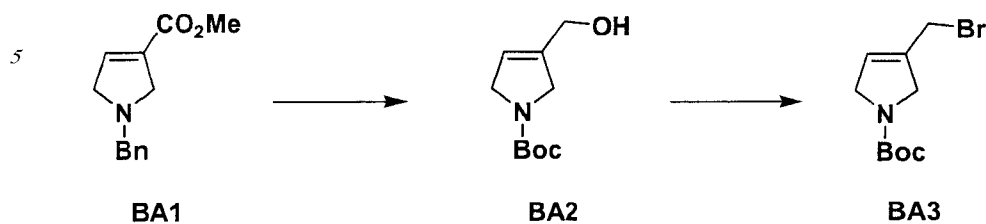
406

407

45

50

Методика ВА



Методика ВА, стадия 1:

15

BA1, полученный по описанной в литературе методике (Terao, Y; Kotaki, H; Imai, N and Achiwa K. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 33 (7), 1985, 2762-2766), превращают в BA2 с использованием методики, описанной в публикации

20

Coldham, I; Crapnell, K.M; Fernandez, J-C; Moseley J.D. и Rabot, R. (*Journal of Organic Chemistry*, 67 (17), 2002, 6185-6187).

25

^1H ЯМР(CDCl_3) для BA2: 1,42 (s, 9H), 4,06 (d, 4H), 4,09 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 5,62 (d, 1H).

Методика ВА, стадия 2:

30

BA3 получают из BA2 с использованием описанной в литературе методики: Winkler J. D.; Axten J.; Hammach A. H.; Kwak, Y-S; Lengweiler, U.; Lucero, M. J.; Houk, K. N. (*Tetrahedron*, 54 1998, 7045-7056). Результаты анализа для соединения BA3: МС m/e: 262,1, 264,1 (M+H). ^1H ЯМР(CDCl_3) 1,43 (s, 9H), 3,98 (s, 2H),

35

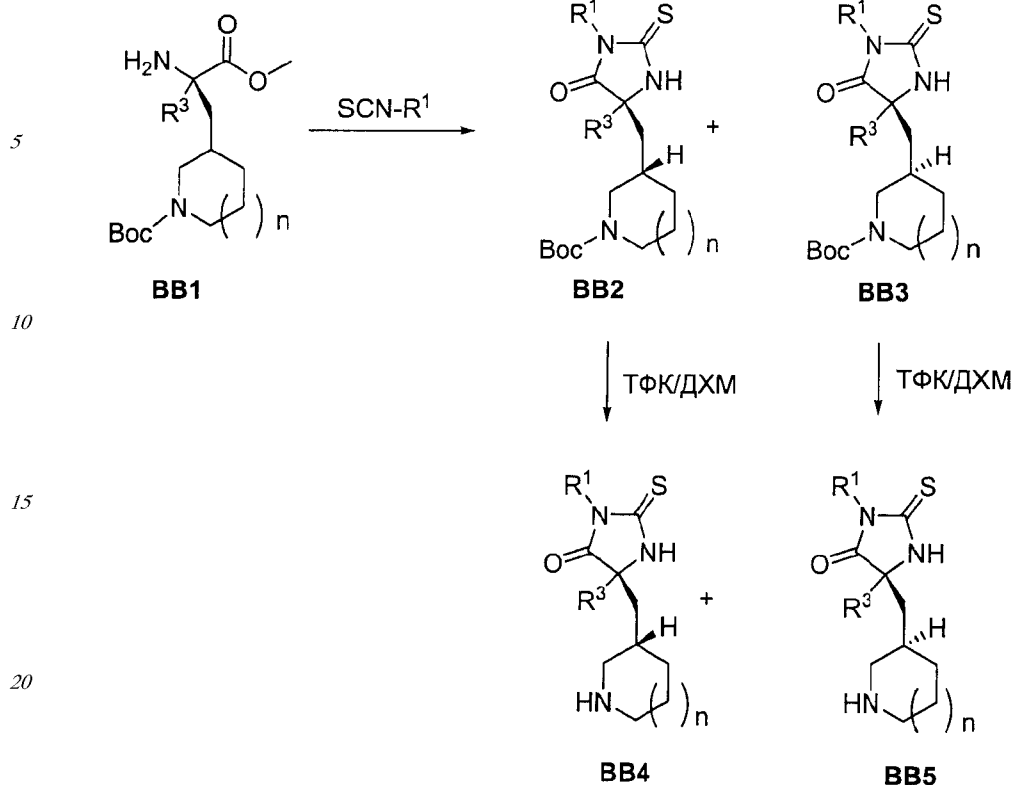
4,11 (d, 4H), 5,78 (d, 1H).

Методика ВВ

40

45

50



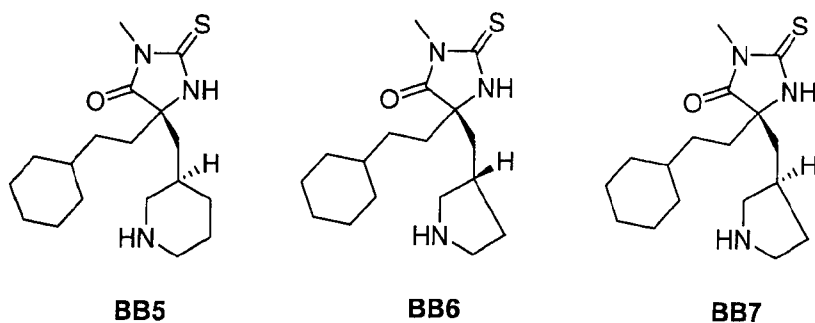
Методика ВВ, стадия 1;

Соединение ВВ1 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил) превращают в ВВ2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил) и ВВ3 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил), которые разделяют на колонке с силикагелем, элюируя смесью EtOAc в гексане (0-15%).

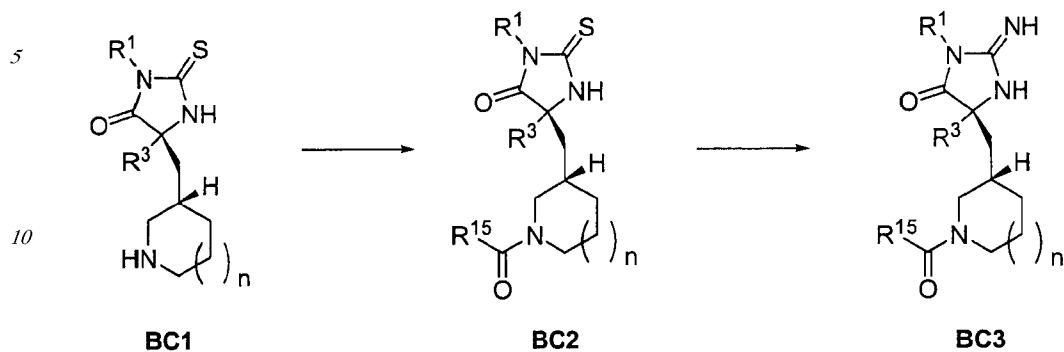
Методика ВВ, стадия 2;

Соединение ВВ4 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил) получают из ВВ2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил) с использованием 20% ТФК в ДХМ.

Указанные ниже соединения получают с использованием аналогичной методики:



Методика ВС



15

Методика ВС, стадия 1;

Соединение BC2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил и $R^{15}=m$ -пиридил) получают из BC1 ($n=1$, $R^2=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил) по методике L, стадия 2.

20

Методика ВС, стадия 2;

Соединение BC3 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил и $R^{15}=m$ -пиридил) получают из BC2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил и $R^{15}=m$ -пиридил) по методике L, стадия 3.

25

30

Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике:

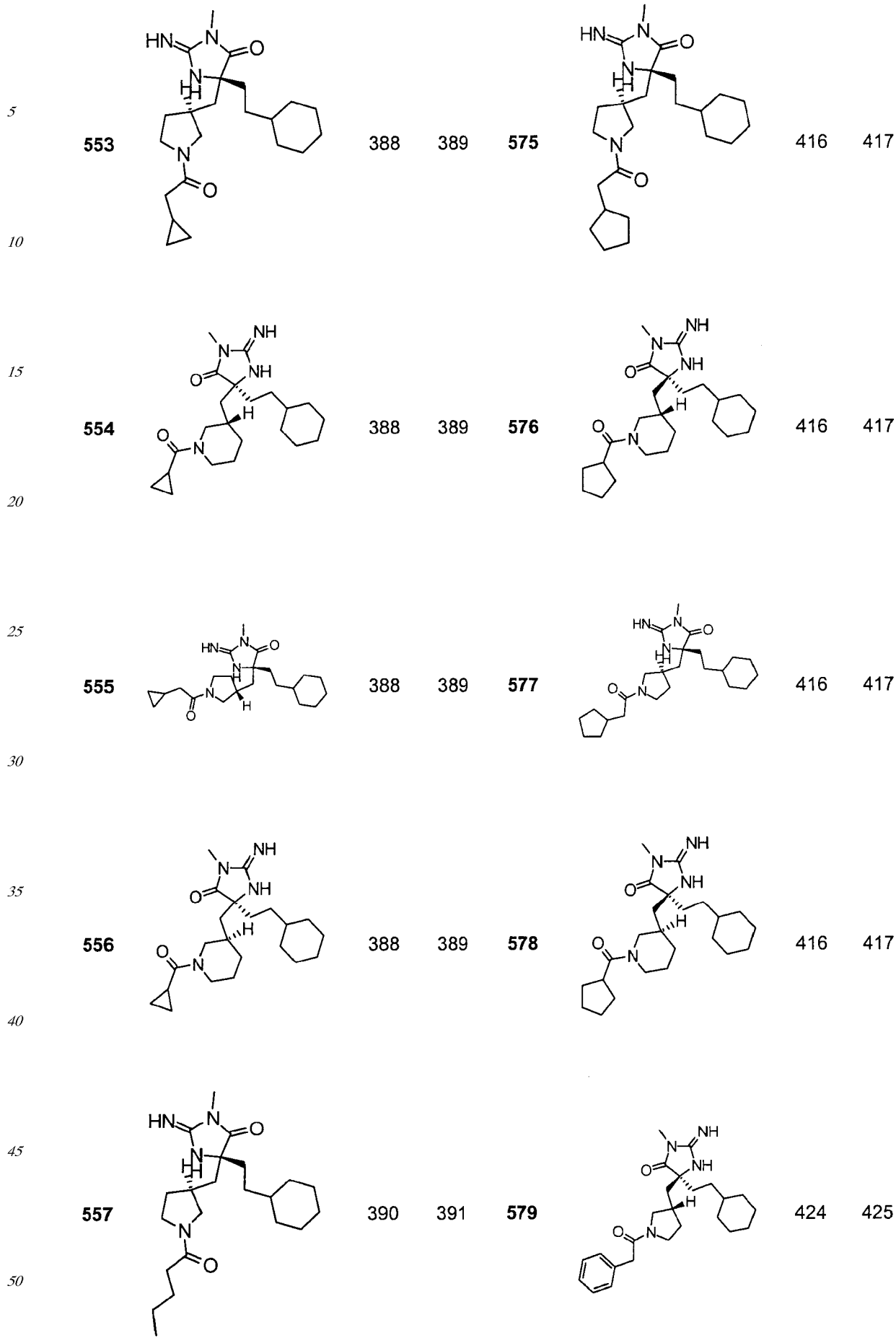
35

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
552		374	375	574		411	412

40

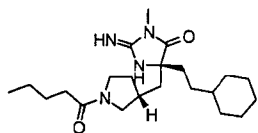
45

50



5

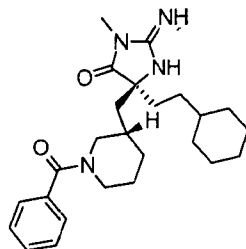
558



390

391

580



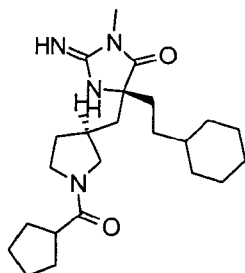
424

425

10

15

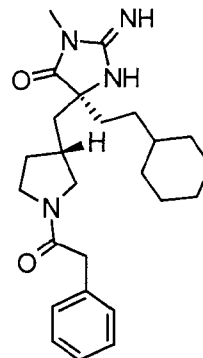
559



402

403

581



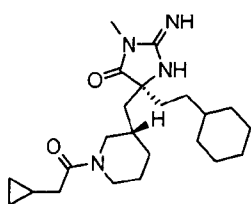
424

425

20

25

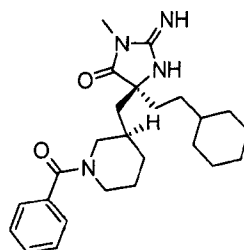
560



402

403

582



424

425

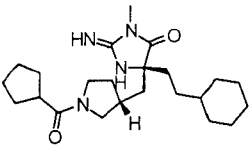
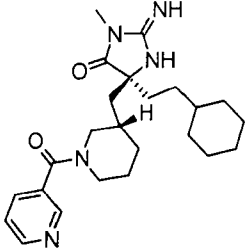
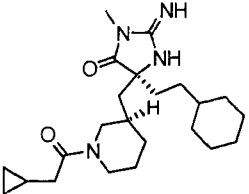
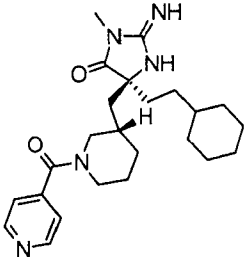
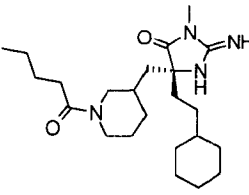
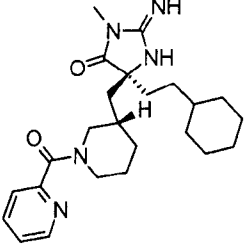
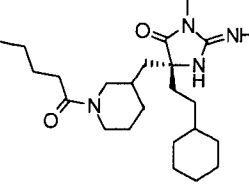
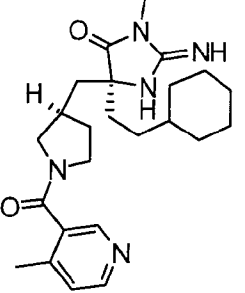
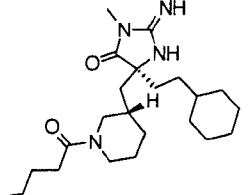
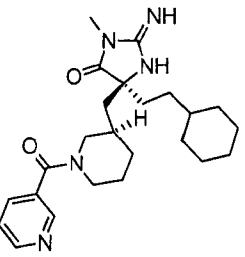
30

35

40

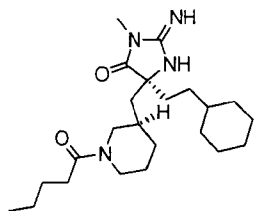
45

50

5	561		402	403	583		425	426
10								
15	562		402	403	584		425	426
20								
25	563		404	405	585		425	426
30								
35	564		404	405	586		425	426
40								
45	565		404	405	587		425	426
50								

5

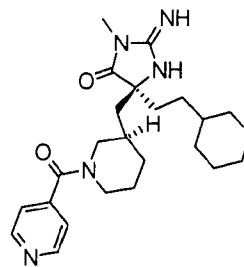
566



404

405

588



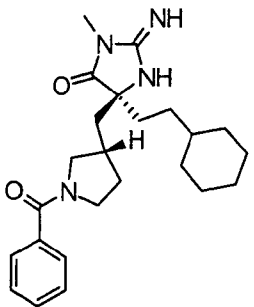
425

426

10

15

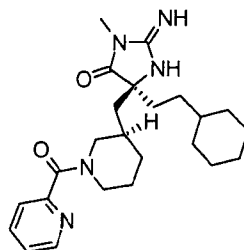
567



410

411

589



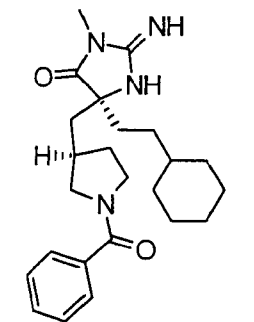
425

426

20

25

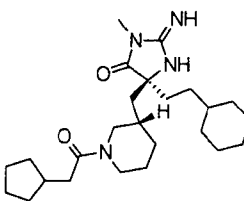
568



410

411

590



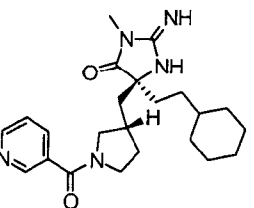
430

431

30

35

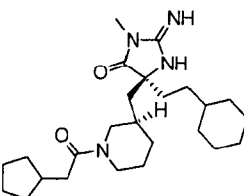
569



411

412

591



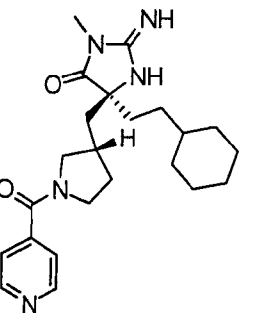
430

431

40

45

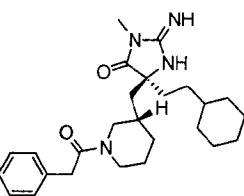
570



411

412

592



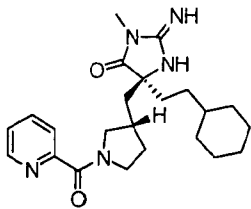
438

439

50

5

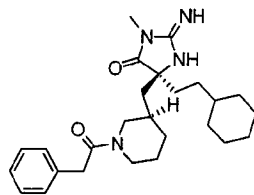
571



411

412

593

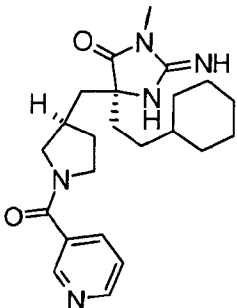


438

439

10

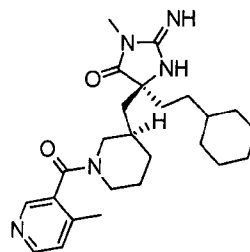
572



411

412

594



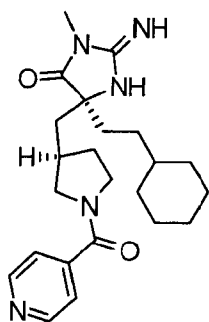
439

440

15

20

573



411

412

25

30

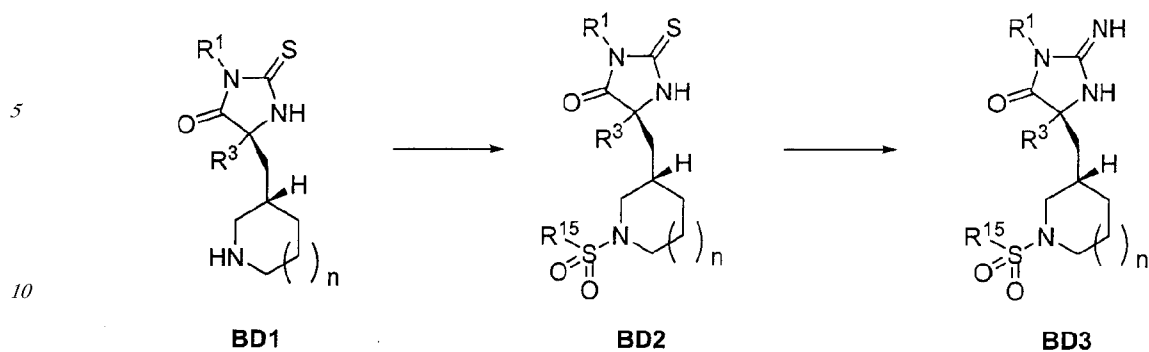
35

40

45

50

Методика BD



15 Методика BD, стадия 1;

Соединение BD2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил и $R^{15}=Ph$) получают из BD1 ($n=1$, $R^2=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил) по методике N, стадия 1.

20 Методика BD, стадия 2;

Соединение BD3 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил и $R^{15}=Ph$) получают из BD2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=$ циклогексилэтил и $R^{15}=m$ -пиридил) по методике N, стадия 2.

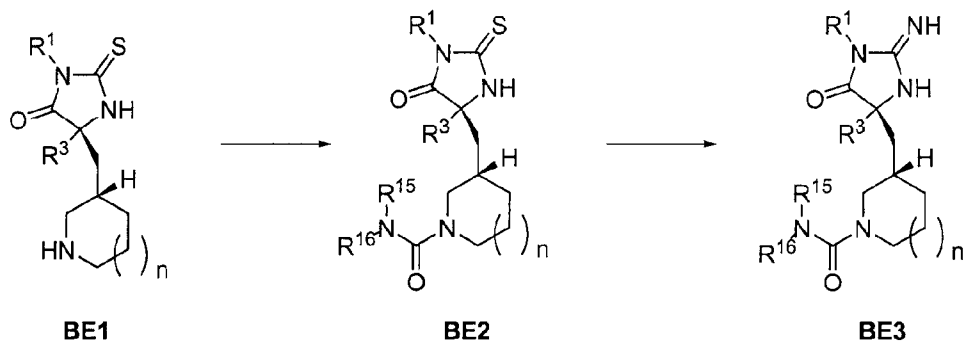
25 Указанные ниже соединения получают по аналогичной методике:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
30							
35		440	441	596		460	461
40							
45							
50							

Методика BE

5

10



15

Для этих превращений адаптируют методику, сходную с методикой М. Указанные ниже соединения получают по сходным методикам.

20

25

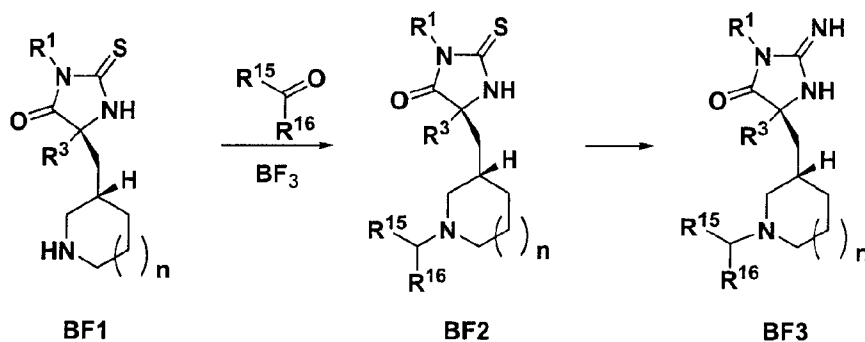
№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
597		405	406	598		439	440

30

Методика BF

35

40



45

Методика BF, стадия 1:

Методику, сходную с методикой Т, стадия 1 используют для синтеза BF2 ($n=1$, $R^1=\text{Me}$ и $R^3=\text{фенетил}$, $R^{15}=\text{H}$ и $R^{16}=\text{n-пропил}$).

50

Методика ВФ, стадия 2:

Для этих превращений адаптируют методику, сходную с методикой с методикой L, стадия 3.

5

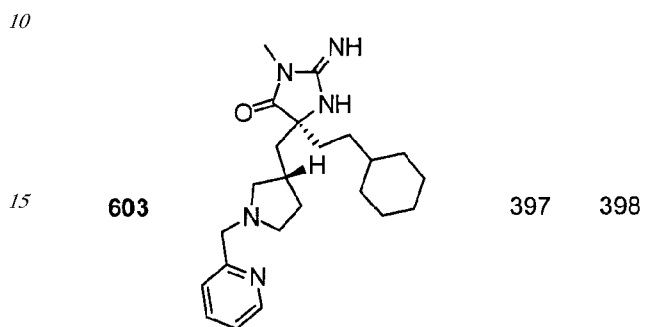
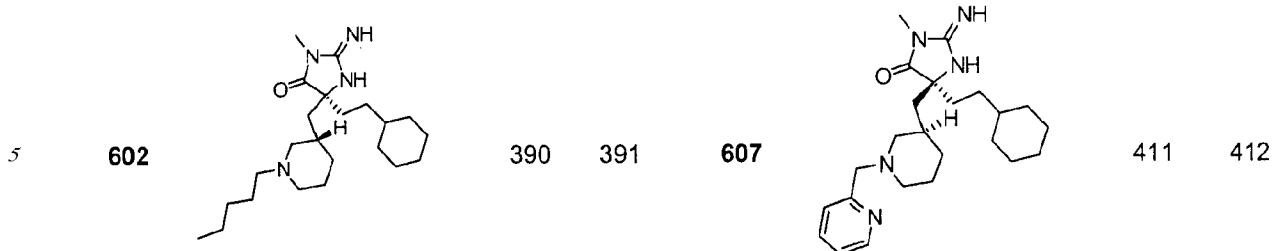
Указанные ниже соединения получают с использованием аналогичных методик.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
599		376	377	604		397	398
600		390	391	605		397	398
601		390	391	606		397	398

40

45

50

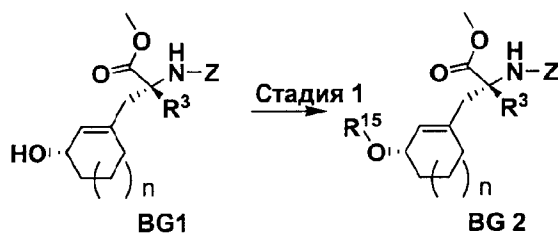


20

Методика BG

25

30



Методика BG:

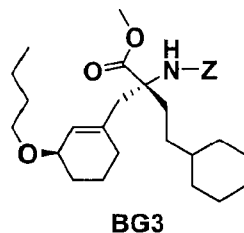
35 К раствору BG1 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил) (0,136 г, 0,31 ммоль) в CH_2Cl_2 при-
 бавляют 2,6-лутидин, AgOTf и бутилийодид. Реакционную смесь перемешивают
 при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную смесь фильтруют че-
 40 рез слой целита, и раствор концентрируют. Остаток очищают с помощью хро-
 матографии на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексаны) и получают BG2
 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^{15} =н-бутил) (0,124 г, 0,25 ммоль, 80% выход). МС
 m/e: 426,1 (M-OBu).

45

Указанное ниже соединение получают по аналогичной методике:

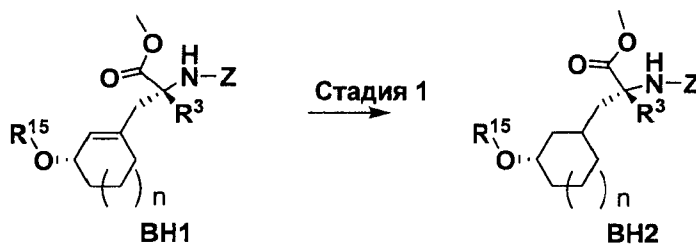
50

5



10 Методика ВН

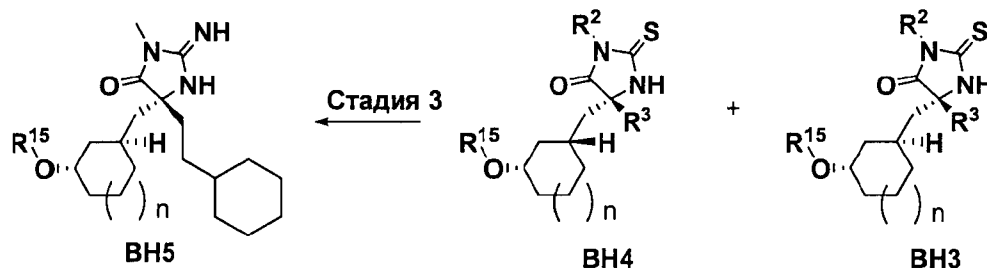
15



20

Стадия 2

25



30

Методика ВН, стадия 1.

35

Соединение ВН1 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил и R^{15} =н-бутил) (0,060 г, 0,12 ммоль) и 5% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,040 г) в EtOAc (1 мл)/ MeOH (0,2 мл) перемешивают в атмосфере H_2 в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и раствор концентрируют. Смесь неочищенных продуктов ВН2 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил и R^{15} =н-бутил) используют на следующей стадии без очистки.

40

45 Методика ВН, стадия 2.

50

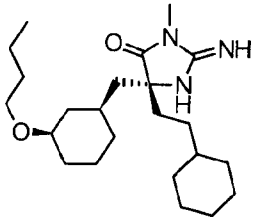
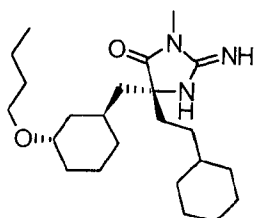
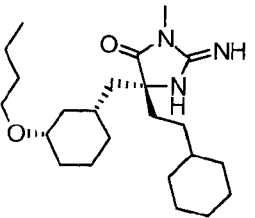
Раствор ВН2 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил и R^{15} =н-бутил) превращают в смесь продуктов ВН4 и ВН3 по методике, аналогичной методике С, стадия 1. Смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc /гексаны и получают ВН4 ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =циклогексилэтил и R^{15} =н-бутил) (0,032 г, 0,078 ммоль, 56% выход) и ВН3 ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =циклогексилэтил и

R¹⁵=н-бутил) (0,008 г, 0,020 ммоль, выход 14%). Для ВН4 (n=1, R²=Me, R³=циклогексилэтил и R¹⁵=н-бутил), МС m/e: 409,1M+H). Для ВН3 (n=1, R²=Me, R³=циклогексилэтил и R¹⁵=н-бутил), МС m/e: 409,1 (M+H).

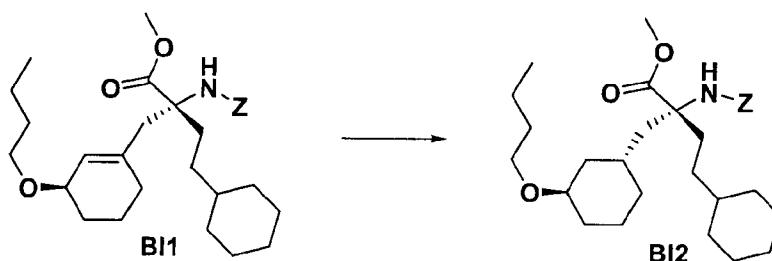
Методика ВН, стадия 3.

Соединение ВН4 (n=1, R²=Me, R³=циклогексилэтил и R¹⁵=н-бутил) (0,032 г, 0,078 ммоль) превращают в ВН5 (n=1, R²=Me, R³=циклогексилэтил и R¹⁵=н-бутил) (0,016 г, 0,043 ммоль, выход 57%) по методике, аналогичной методике А, стадия 3. МС m/e: 392,1 (M+H).

Указанное ниже соединение получают по аналогичной методике:

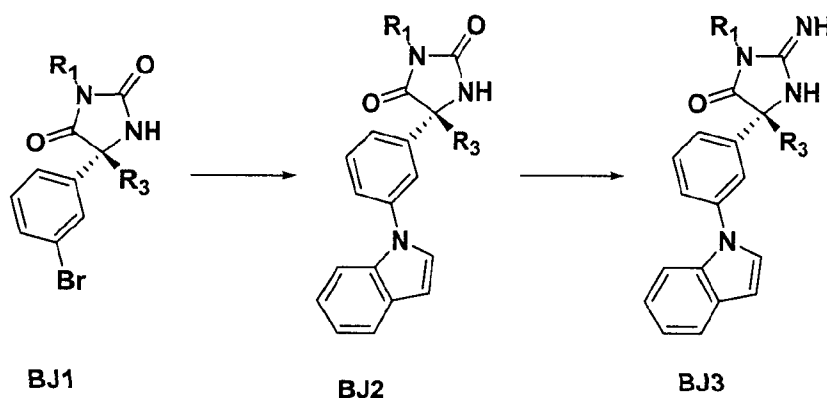
№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
608		391	392	610		391	392
609		391	392				

Методика В1



Раствор В1(0,020 г, 0,040 ммоль) в ДХМ (1 мл) дегазируют по схеме замораживание/откачка/оттаивание (4х). В конце четвертого цикла прибавляют катализатор Грэбтри и систему откачивают. При оттаивании систему заполняют газообразным водородом и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере H_2 . Реакционную смесь концентрируют и коричневое масло очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают В12 (0,011 г, 0,022 ммоль, 55% выход). МС m/e: 368,2 (M+H).

Методика ВJ

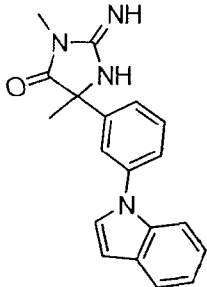


Методика ВJ, стадия 1

Смесь раствора ВJ1 ($R^1=Me$, $R^3=Me$) (140 мг, 0,5 ммоль) в 2 мл диоксана полученного по методике ВК, стадии 1 и 2, индол (1,2 экв.), трет-бутоксид калия (1,4 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (0,02 экв.) и 2-ди-трет-бутилфосфинобифенила (0,04 экв.) в запаянной трубке облучают в микроволновой печи при 120 °С в течение 10 мин и смесь разделяют на колонке с силикагелем и получают ВJ2($R^1=Me$, $R^3=Me$) (0,73 мг).

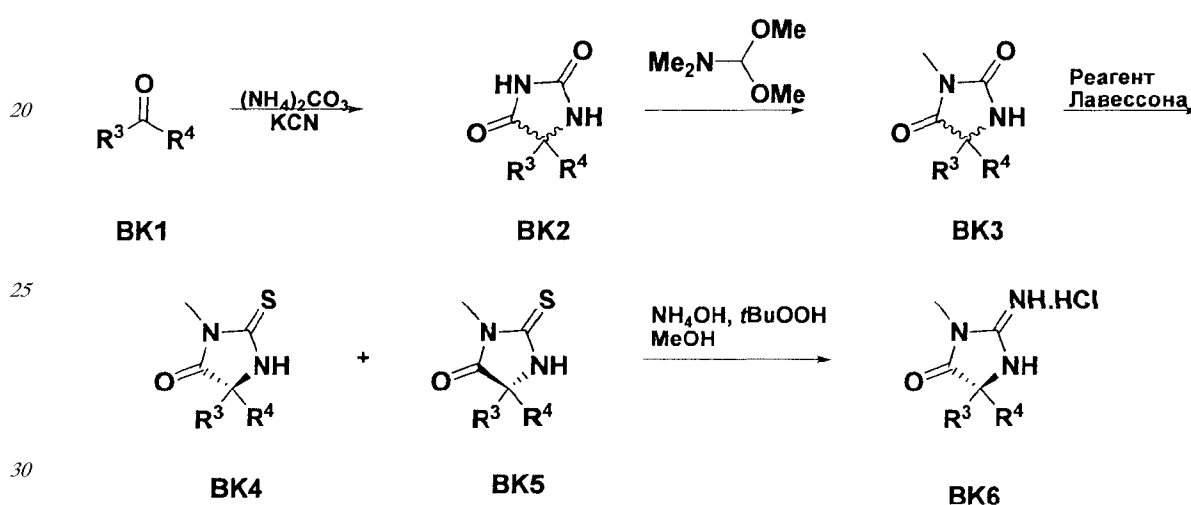
Методика ВJ, стадия 2

ВJ2($R^1=Me$, $R^3=Me$) превращают в ВJ3 ($R^1=Me$, $R^3=Me$) по методике ВК, стадии 3 и 4. Экспериментальная молекулярная масса ВJ3 ($R^1=Me$, $R^3=Me$): 319,2.

№	Структура	ММ	Эксп. m/e
5 614		318	319

15

Методика ВК



30

Методика ВК, стадия 1:

35 Гидантоин ВК2 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu) получают по методике D, стадия 1 из соответствующего кетона ВК1 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu). Результаты анализа ВК2 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu): (M+H) = 330,1.

40

Методика ВК, стадия 2:

45 К суспензии гидантоина ВК2 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu) (138 мг, 0,419 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) прибавляют диметилацеталь диметилформаида (0,11 мл, 0,84 ммоль). Полученную смесь нагревают при 100 °С на масляной бане в течение 16 ч и затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Этот неочищенный остаток очищают с помощью хроматографии на

50

колонке (MeOH/ДХМ) и получают продукт ВК3 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu) (140 мг, 0,408 ммоль, 97%), $(M+H) = 344,1$.

5

Методика ВК, стадия 3:

10

К раствору части ВК3 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu) (70 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (1 мл) прибавляют реагент Лавессона (107 мг, 0,26 ммоль). Полученную смесь выдерживают на масляной бане при 60 °С в течение 16 ч и затем при 100 °С в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию останавливают путем прибавления нескольких капель 1 н HCl и затем разбавляют с помощью EtOAc и 1 н KOH. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc (2X). Органические порции объединяют, промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Этот неочищенный остаток очищают с помощью препаративной ТСХ (1000 мкм диоксид кремния, 15% EtOAc/ДХМ) и получают два разделенных диастереоизомера ВК4 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu) (24 мг, 0,067 ммоль, 33%, МС: $(M+H) = 360,2$) и ВК5 ($R^3=N$ -бензил-м-пиперидил, $R^4=n$ -Bu) (22 мг, 0,062 ммоль, 31%, МС: $(M+H) = 360,2$).

25

Методика ВК, стадия 4:

30

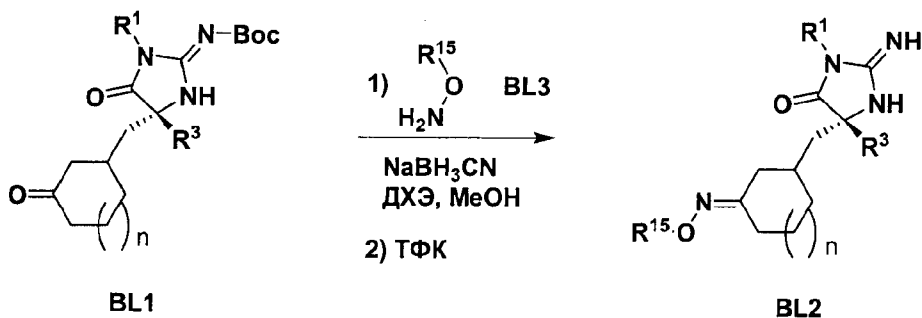
Диастереоизомер ВК5 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu) обрабатывают с помощью NH_4OH (2 мл) и трет-бутилпероксида водорода (70% водный раствор, 2 мл) в MeOH (4 мл) в течение 24 ч. После концентрирования неочищенное вещество очищают с помощью препаративной ТСХ (1000 мкм диоксид кремния, 7,5% 7 н. $NH_3/MeOH$ в ДХМ). Полученный образец растворяют в ДХМ (1 мл), обрабатывают с помощью 4 н HCl в диоксане в течение 5 мин и в заключение концентрируют и получают диастереоизомерные продукты ВК7 ($R^3=N$ -бензил-3-пиперидил, $R^4=n$ -Bu) (12 мг, 0,029 ммоль, 43%). 1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,60 (m, 2 H), 7,49 (m, 3 H), 4,39 (ABq, $J_{AB} = 12,8$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 42,1$ Гц, 2 H), 3,69 (m, 1 H), 3,39 (br d, $J = 13,6$ Гц, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,96 (m, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,92-1,78 (m, 3 H), 1,68 (br d, $J = 12,4$ Гц, 1 H), 1,50 (dq, $J_d = 3,6$ Гц, $J_q = 12,8$ Гц, 1 H), 1,36-1,22 (m, 4 H), 1,03 (m, 1 H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС: t_R (дважды протонированный) = 0,52 мин, (однократно протонированный) = 2,79 мин; $(M+H)$ для обоих пиков = 343,2.

50

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичным методикам:

№	Структура	ММ	Эксп. м/е
615		281	282

Методика BL

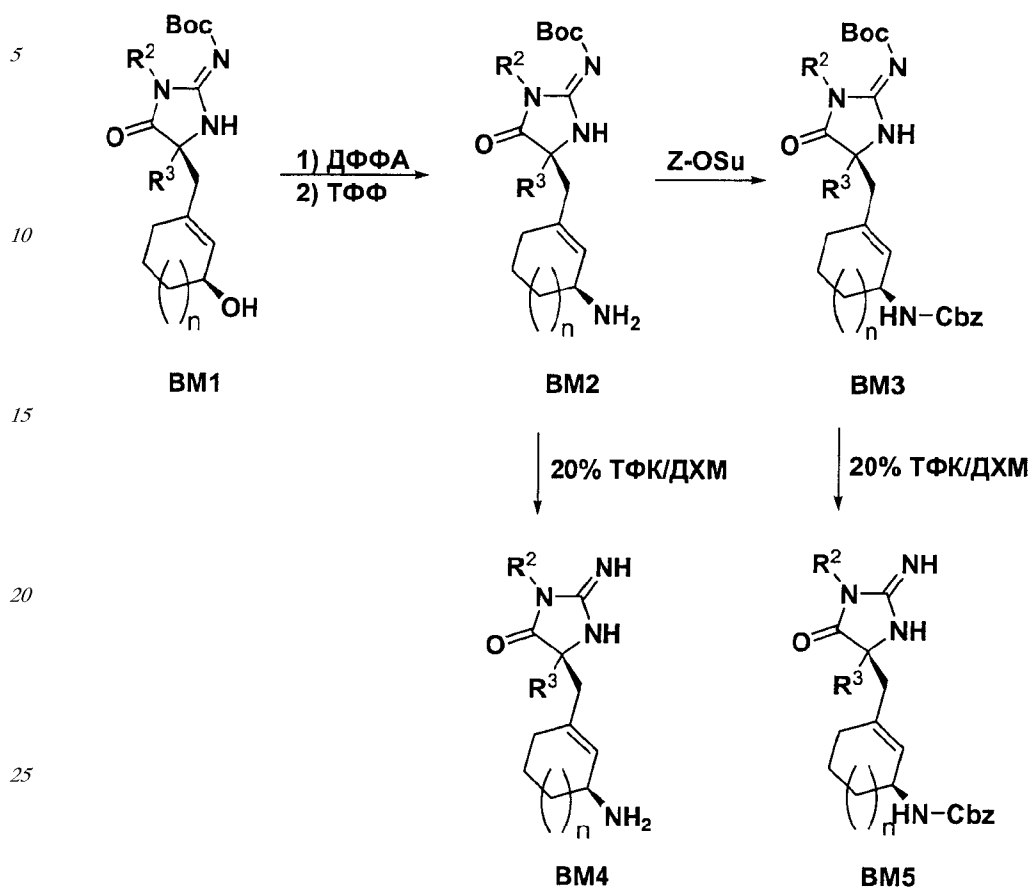


К 2 мл метанольного раствора BL1 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, $R^1=Me$) (10 мг) прибавляют BL3 (соль с HCl, $R^{15}=H$, 2 экв.) и NaOAc (2 экв.) и смесь нагревают при 60 °C в течение 16 ч. После удаления растворителя остаток обрабатывают с помощью 20% ТФК в ДХМ в течение 30 мин, а затем растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают BL2 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, $R^1 = Me$ и $R^{15} = H$).

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичным методикам.

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
616		348	349	617		388	389

Методика ВМ



Методика ВМ, стадия 1:

К толуольному раствору (3 мл) ВМ1 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^2 =Me) (0,050 мг) прибавляют 1,5 экв. дифенилфосфорилазида (ДФФА) и 1,5 экв. ДБУ, и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc и промывают с помощью 1% водного раствора HOAc, а затем органический слой сушат и растворитель выпаривают. Остаток хроматографируют с использованием смеси EtOAc/гексан и получают продукт, который обрабатывают трифенилфосфином (ТФФ) (2 экв.) в ТГФ (1% воды) в течение ночи и после очистки с использованием обращенной фазы получают ВМ2 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^2 =Me).

Методика ВМ Стадия 2:

К раствору ВМ2 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^2 =Me) в ДХМ прибавляют 1 экв. бензилоксикарбонил-OSu и реакционную смесь перемешивают в течение ночи,

а затем растворитель выпаривают и остаток хроматографируют и получают ВМ3 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^2 =Me).

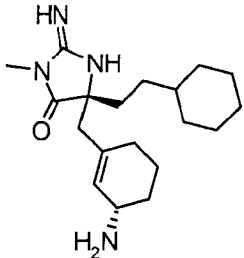
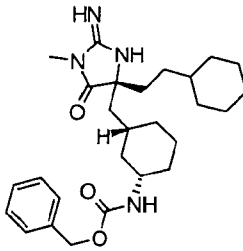
5

Соединение ВМ4 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^2 =Me) и ВМ5 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^2 =Me) получают из ВМ2 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^2 =Me) и ВМ3 ($n=1$, R^3 =циклогексилэтил, R^2 =Me) путем удаления защитной группы Вос.

10

Указанные ниже соединения синтезируют по аналогичной методике:

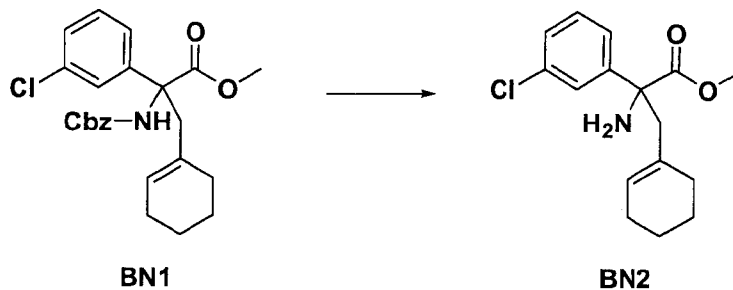
15

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
618		332	333	619		468	469

25

Методика ВМ

30



40

Смесь $Pd(OAc)_2$ (9 мг), триэтиламина (17 мкл), триэтилсилана (11 мкл) и ВМ1 (20 мг) в ДХМ гидрируют при давлении, равном 1 атм., при комнатной температуре в течение 1,5 ч, а затем реакционную смесь фильтруют через слой целита и после удаления растворителя получают ВМ2.

50

Методика ВО

Указанные ниже соединения получают путем удаления защитной группы Вос от соответствующего исходного вещества с использованием 50% ТФК в ДХМ, при комнатной температуре в течение 30 мин.

5

10

15

20

25

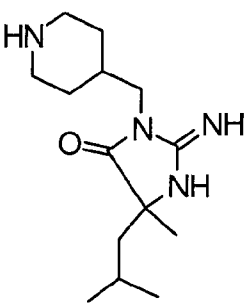
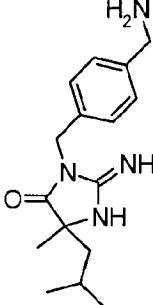
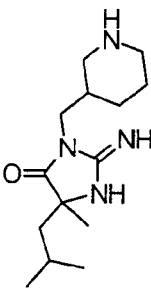
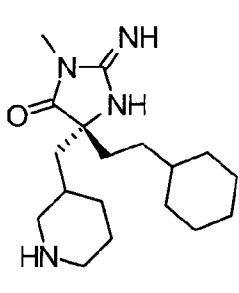
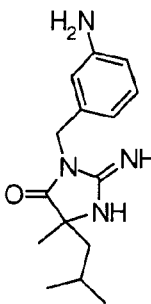
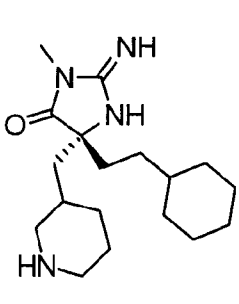
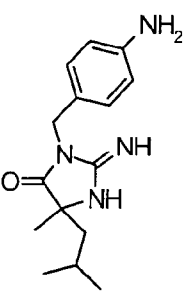
30

35

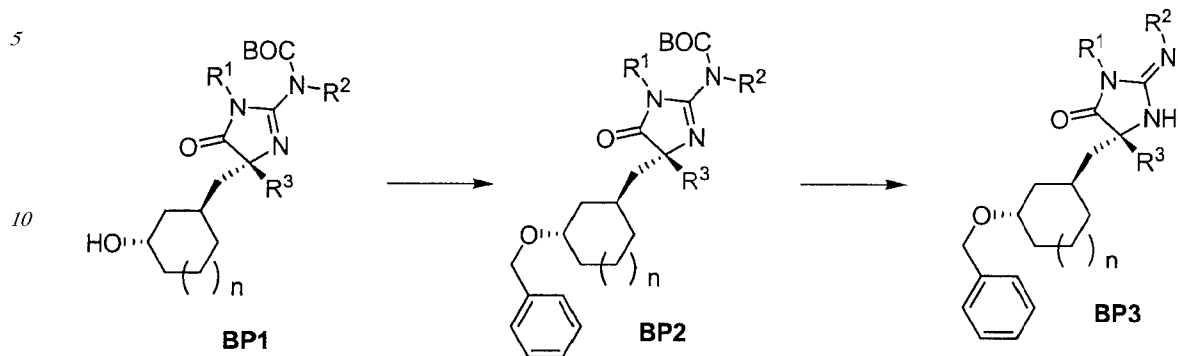
40

45

50

№	Структура	ММ	Эксп. м/е	№	Структура	ММ	Эксп. м/е
620		266	267	624		288	289
621		266	267	625		320	321
622		274	275	626		320	321
623		274	275				

Методика ВР



15

Методика ВР, стадия 1

К раствору ВР1 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3 =$ циклогексилэтил) (0,012 г, 0,028 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) прибавляют 2,6-лутидин (0,010 мл, 0,086 ммоль), $AgOTf$ (0,024 г, 0,093 ммоль) и бензилбромид (0,010 мл, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывают и после концентрирования остаток очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают ВР2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3 =$ циклогексилэтил) (0,010 г, 0,019 ммоль). МС m/e : 526,1 ($M+H$).

20

25

30

Методика ВР, стадия 2

ВР3($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3 =$ циклогексилэтил) получают из ВР2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3 =$ циклогексилэтил) с использованием 30% ТФК/ДХМ. МС m/e : 426,1 ($M+H$).

35

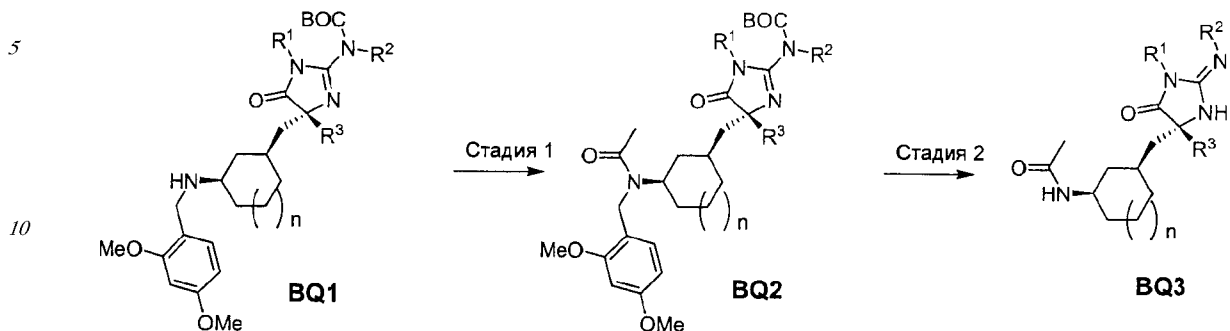
40

№	Структура	ММ	Эксп. m/e
627		425	426

45

50

Методика BQ



Методика BQ, стадия 1:

BQ1 получают по методике AZ.

20

К раствору BQ1 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3 =$ циклогексилэтил) (0,004 г, 0,007 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3 мл) прибавляют ДИЭА (0,007 мл, 0,040 ммоль), уксусную кислоту (0,001 мл, 0,017 ммоль), ГОБТ (0,003 г, 0,019 ммоль) и ЭДКИ (0,003 г, 0,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают BQ2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3 =$ циклогексилэтил) (0,003 г, 0,005 ммоль). МС m/e : 627,1 (M+H).

30

Методика BQ Стадия 2:

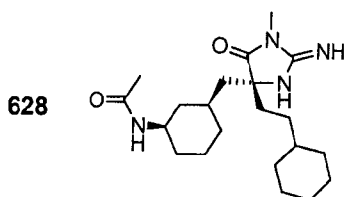
35

BQ2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3 =$ циклогексилэтил) (0,003 г, 0,005 ммоль) обрабатывают с помощью 20% ТФК/ CH_2Cl_2 (1 мл) в присутствии PS-тиофенольной смолы (0,030 г, 1,42 ммоль/г) в течение 3 ч. Раствор фильтруют и концентрируют и получают BQ3 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3 =$ циклогексилэтил) (0,002 г, 0,005 ммоль). МС m/e : 377,2 (M+H).

40

№	Структура	ММ	Эксп. m/e
---	-----------	----	-------------

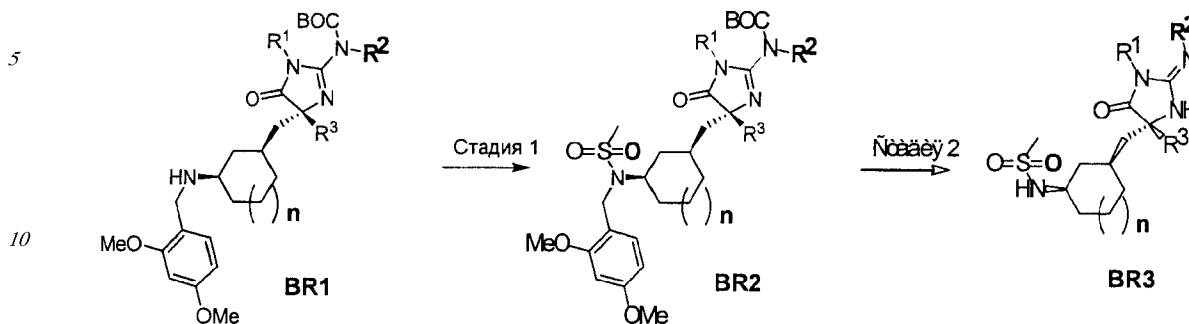
45



376

377

Методика BR



15

Методика BR, стадия 1:

К раствору BR1 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, R^3 = циклогексилэтил) (0,004 г, 0,007 ммоль) в пиридине (0,2 мл) прибавляют ДМАП (несколько кристаллов) и метилсульфонилхлорид (3 капли). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 дней. Реакцию останавливают водой и разбавляют с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой удаляют и водную фазу экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3х). После концентрирования коричневый остаток очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают BR2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, R^3 = циклогексилэтил) (0,003 г, 0,004 ммоль). МС m/e: 663,2 (M+H).

30

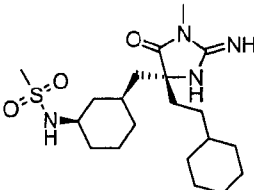
Методика BR, стадия 2:

BR3 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, R^3 = циклогексилэтил) получают из BR2 ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, R^3 = циклогексилэтил) по методике, аналогичной методике BQ, стадия 2. МС m/e: 413,1 (M+H).

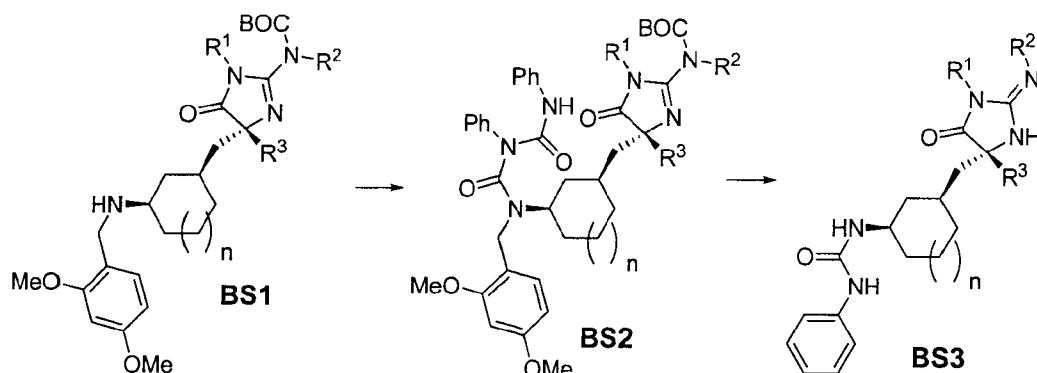
40

45

50

№	Структура	ММ	Эксп. m/e
629		412	413

Методика BS

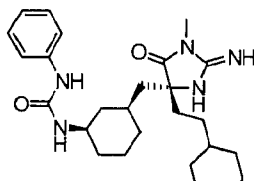


Методика BS, стадия 1:

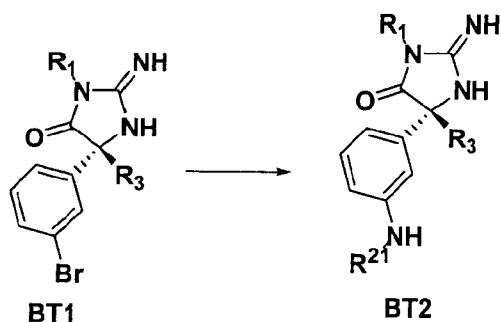
К раствору BS1 ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (0,003 г, 0,006 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3 мл) прибавляют фенилизоцианат (2 капли). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают BS2 ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (0,002 г, 0,002 ммоль). МС m/e: 823,5 (M+H).

Методика BS, стадия 2:

Соединение BS2 ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) обрабатывают при таких же условиях, что и в методике BQ, стадия 2. Неочищенную смесь, полученную выше, обрабатывают с помощью LiOH (0,006 г, 0,25 ммоль) в MeOH (0,3 мл) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают BS3 ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (0,0012 г, 0,002 ммоль). МС m/e: 454,1 (M+H).

№	Структура	ММ	Эксп. м/е
630		453	454

Методика ВТ

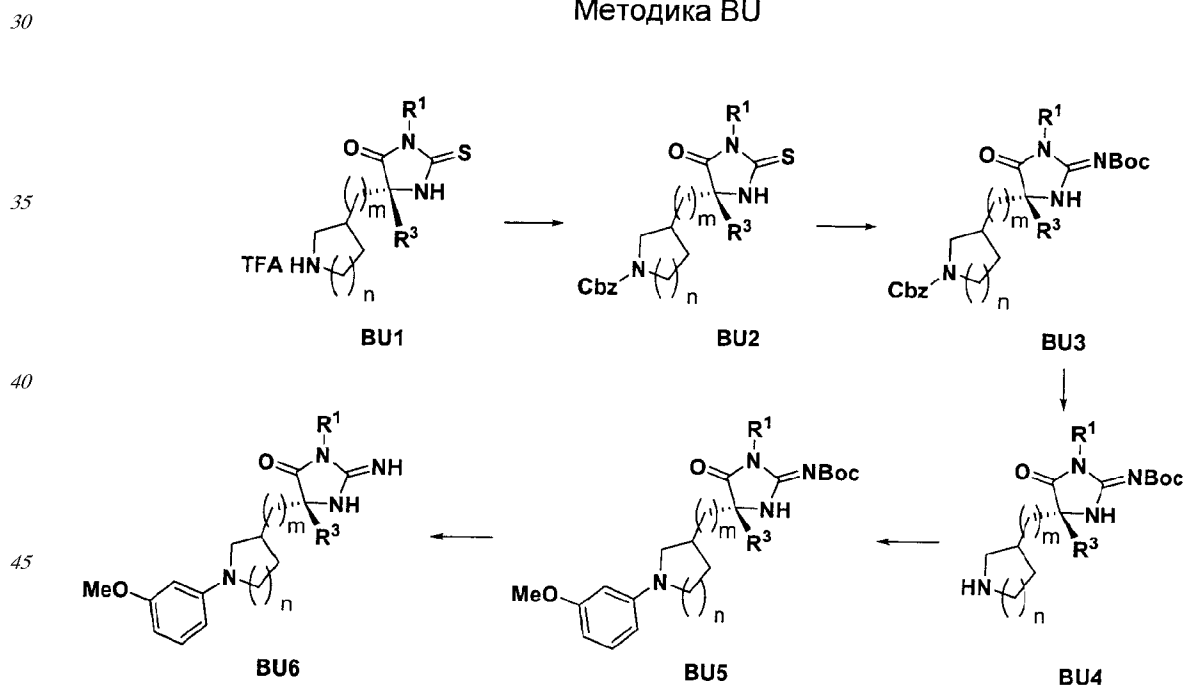


Методика ВТ:

В круглодонную колбу помещают соединение ВТ1 ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{Me}$) (100 мг, 0,29 ммоль), безводный толуол (2 мл), 3-аминопиридин (55 мг, 0,58 ммоль) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (17 мг, 0,058). Затем раствор дегазируют с помощью N_2 в течение 2 мин, а затем прибавляют $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ (61 мг, 0,638 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 мг, 0,029 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в холодную воду и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои после этого сушат над Na_2SO_4 . После фильтрования концентрированный остаток разделяют с помощью ТСХ ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:10$) и ЖХВД с обращенной фазой (10%-100% ацетонитрил в воде с прибавлением 0,1% муравьиной кислоты) и получают искомое соединение ВТ2 ($R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{Me}$ и $R^{21}=\text{m-пиридил}$) в виде формиата (23,6 мг, белое твердое вещество, 20%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,50-6,90 (m, 13 H), 3,14 (s, 3H) МС m/e 358 (M+H).

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
5 631		347	348	632		156	357
10 633		357	358	635		357	358
15 634		357	358	636		358	359

Методика ВУ



Методика ВU, стадия 1,

5 В круглодонную колбу, содержащую ВU1 ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$,
 $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (99 мг, 0,307 ммоль) прибавляют трифторацетат произ-
водного пирролидина в 5 мл ДХМ (86 мкл, 0,614 ммоль), триэтиламин с после-
10 дующим прибавлением (76 мг, 0,307 ммоль) N-
(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид. Перемешивают при комнатной темпе-
ратуре в течение 18 ч. Смесь разбавляют с помощью ДХМ и экстрагируют на-
сыщенным раствором NaHCO_3 , а затем водой. Органическую фракцию собира-
15 ют и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Очищают с по-
мощью хроматографии на силикагеле (элюируя смесью от 0 до 60%
 EtOAc /гексаны) и получают ВU2 ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (130
20 мг, 0,284 ммоль, выход 93%). МС m/e : 458,1 (M+H).

Методика ВU, стадия 2,

25 К раствору ВU2 ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (130 мг) в 1 мл MeOH
в реакционном сосуде прибавляют 0,5 мл 70% раствора $t\text{BuOOH}$ в воде и 0,5
мл NH_4OH . Сосуд герметизируют и встряхивают при комнатной температуре в
течение 72 ч. Смесь концентрируют в вакууме. Смесь разбавляют с помощью 1
30 мл MeOH и прибавляют смесь 30 мг NaHCO_3 и Woc_2O (87 мг, 0,398 ммоль). Рас-
твор смеси перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем
его концентрируют и остаток очищают с помощью хроматографии на силикаге-
ле с использованием смеси EtOAc /гексаны и получают ВU3 ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$,
35 $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (90 мг, 0,167 ммоль, 58% выход). МС m/e : 541,1, 441,1
(M+H).

40 Методика ВU, стадия 3,

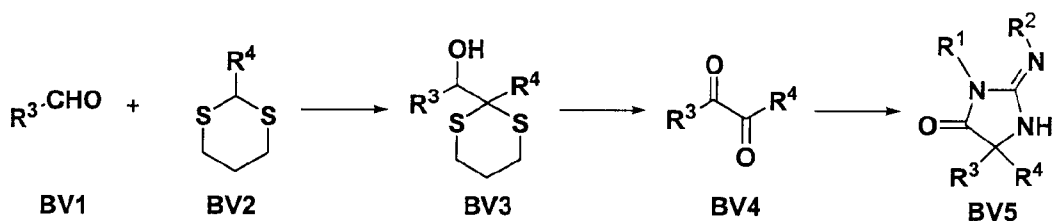
Раствор ВU3 ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (90 мг, 0,167 ммоль) в 5
мл MeOH гидрируют с использованием 100 мг $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20 мас./мас.%) при
45 давлении, равном 1 атм., в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через
слой диатомовой земли и слой промывают с помощью MeOH . Концентрирова-
ние органических слоев в вакууме дает ВU4 ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$,
50 $R^3 = \text{циклогексилэтил}$) (47 мг, 0,116 ммоль, 70% выход). МС m/e : 407,1 (M+H).

Методика ВU, стадия 4,

В сосуд, содержащий 10 мг порошкообразных молекулярных сит 4 4, прибавляют 3-метоксифенилбороновую кислоту (60 мг, 0,395 ммоль), затем 3 мл безводного MeOH. К этой смеси прибавляют пиридин (100 мл, 0,650 ммоль), Cu(OAc)₂ (7 мг, 0,038 ммоль) и ВU4 (m = 1, n = 1, R¹=Me, R³=циклогексилэтил) (7,83 мг, 0,019 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 96 ч, а затем реакцию останавливают с помощью 0,25 мл раствора 7 н аммиака в метаноле. Реакционную смесь экстрагируют водой и ДХМ и органические слои сушат и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ЖХВД с обращенной фазой и получают продукт, который обрабатывают с помощью 5 мл 40% ТФК в ДХМ в течение 5 ч. После удаления летучих веществ остаток очищают с помощью системы ЖХВД с обращенной фазой и получают ВU5 (m = 1, n = 1, R¹=Me, R³=циклогексилэтил и R²¹=m-MeOPh) в виде формиата (0,7 мг, 0,0015 ммоль, 30,1% выход). МС m/e: 413,1 (M+H).

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
637		258	359	638		412	413

Методика ВV



Методика ВV Стадия 1:

Использована модифицированная описанная в литературе методика (Page et al., *Tetrahedron* 1992, 35, 7265-7274).

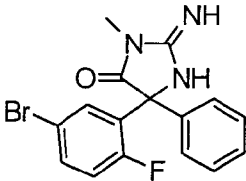
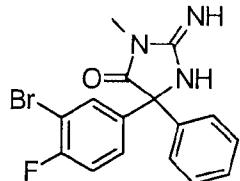
Гексановый раствор nBuLi (4,4 мл, 11 ммоль) при -78 °С прибавляют к раствору BV2 (R^4 = фенил) (2,0 г, 10 ммоль) в ТГФ (47 мл). Через 60 мин при -78 °С прибавляют раствор BV1 (R^3 = 3-бром-4-фторфенил) (2,24 г, 11 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакцию останавливают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (2 x), сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси 4-10% EtOAc/гексаны и получают белое твердое вещество VX3 (R^3 = 3-бром-4-фторфенил и R^4 = фенил) (1,69 г, 4,23 ммоль, 42%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,61 (m, 2 H), 7,27 (m, 3 H), 6,94 (m, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 3,15 (bs, 1 H), 2,57-2,73 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H).

Методика BV, стадия 2:

Раствор BV3 (R^3 = 3-бром-4-фторфенил и R^4 = фенил) (1,69 г, 4,23 ммоль) в ацетоне (40 мл) при 0 °С через капельную воронку медленно прибавляют к раствору N-бромсукцинимид (NBS, 11,3 г, 63,3 ммоль) в ацетоне (200 мл) и воде (7,5 мл). Смесь медленно нагревают до комнатной температуры и реакцию останавливают через 60 мин 10% водным раствором Na_2SO_3 . После разбавления с помощью CH_2Cl_2 слои разделяют и органический слой промывают водой (2x), рассолом (1x) и сушат над $MgSO_4$. Концентрирование в вакууме дает масло, которое очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси 5% EtOAc/гексаны, и получают твердое вещество BV4 (R^3 = 3-бром-4-фторфенил и R^4 = фенил) (690 мг, 2,24 ммоль, 53%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (m, 1 H), 7,93 (m, 3 H), 7,66 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,20 (m, 1 H).

Методика VX, стадия 3:

BV5 (R^3 = 3-бром-4-фторфенил и R^4 = фенил и $R^1=Me$ и $R^2 = H$) получают из BV4 (R^3 = 3-бром-4-фторфенил и R^4 = фенил) по методике AS, стадия 4.

№	Структура	ММ	Эксп. m/e	№	Структура	ММ	Эксп. m/e
639		261	362	640		261	NA

Анализ катепсина D FRET человека.

Этот анализ можно проводить в непрерывном режиме или в режиме конечной точки. Катепсин D представляет собой аспартатпротеазу, которая обладает короткой первичной последовательностью еще значимого активного центра, гомологичной с аспартатпротеазой BACE1 человека. BACE1 вызывает снижение амилоидов при болезни Альцгеймера. Мыши, нокаутные по катепсину D, погибают через несколько недель после рождения вследствие множественных дефектов желудочно-кишечной, иммунной и центральной нервной систем.

Использованные ниже субстраты описаны в литературе (Y. Yasuda et al., J. Biochem., 125, 1137 (1999)). Субстраты и ферменты имеются в продаже. Для описанного ниже субстрата с использованием описанных ниже условий проведения анализа в нашей лаборатории получено значение K_m , равное 4 мкМ, что согласуется с данными Yasuda et al.

Анализ проводят при конечном объеме, равном 30 мкл, с использованием 384-луночного черного планшета Nunc. Соединение при 8 концентрациях предварительно инкубируют с ферментом в течение 30 мин при 37 °С с последующим прибавлением субстрата и продолжением инкубации при 37 °С в течение 45 мин. Скорость развития флуоресценции является линейной в течение 1 ч и ее измеряют в конце периода инкубации с использованием устройства для считывания планшетов Molecular Devices FLEX station. Значения K_i интерполируют по данным для IC_{50} с использованием значения K_m , равного 4 мкМ, и концентрации субстрата, равной 2,5 мкМ.

Реагенты

Na-ацетат pH 5

1% Brij-35, полученный из 10% исходного раствора (Calbiochem)

ДМСО

5 Очищенный (>95%) катепсин D печени человека (Athens Research and Technology Cat# 16-12-030104)

Пептидный субстрат ($K_m=4$ мкМ) Bachem Cat # M-2455

10 Пепстатин, выпускающийся компанией Sigma, используют в качестве контрольного ингибитора ($K_i\sim 0,5$ нМ).

384-Луночные черные планшеты Nunc

15 Конечное состояние буфера для анализа

100 мМ Na-ацетат pH 5,0

0,02% Brij-35

20 1% ДМСО

25 Соединение разводят до конечной концентрации 3х буфером для анализа, содержащим 3% ДМСО. 10 мкл соединения прибавляют к 10 мкл 2,25 нМ фермента (3х), разведенного буфером для анализа без ДМСО, недолго перемешивают, центрифугируют и инкубируют при 37 °С в течение 30 мин. 3х субстрат (7,5 мкМ) готовят в 1х буфере для анализа без ДМСО. 10 мкл субстрата прибавляют в каждую лунку, перемешивают и коротко центрифугируют для инициирования реакции. Планшеты для анализа инкубируют при 37 °С в течение 45 мин и считывают на пригодном для 384-луночного планшета и предназначенном для изучения флуоресценции устройстве для считывания планшетов при 328 нм Ex и 393 нм Em.

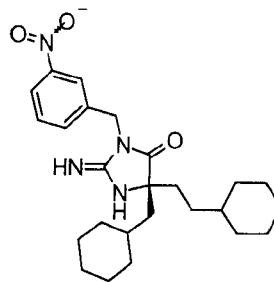
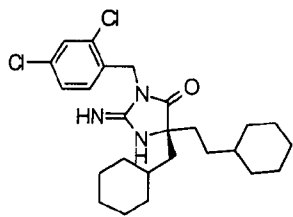
40 Соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают значениями hCathD K_i , находящимися в диапазоне от около 0,1 до около 500 нМ, предпочтительно - от около 0,1 до около 100 нМ более предпочтительно - от около 0,1 до около 75 нМ.

50 Ниже приведены примеры соединений, обладающие значениями hCathD K_i , меньшими, чем 75 нМ.

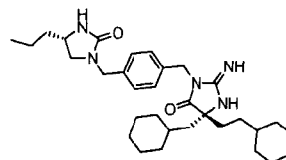
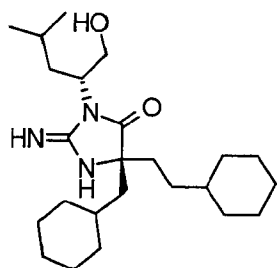
структура

структура

5

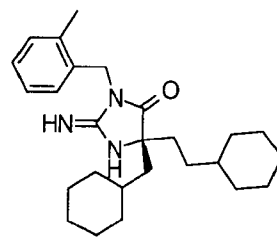
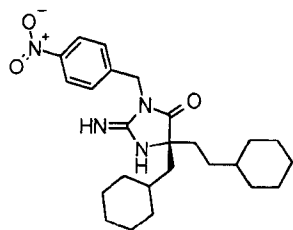


10



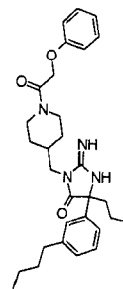
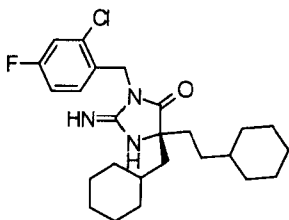
15

20



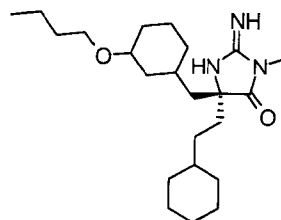
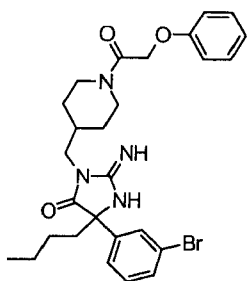
25

30



35

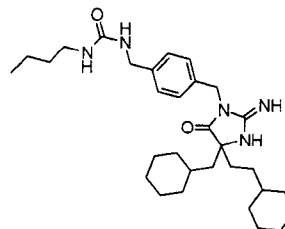
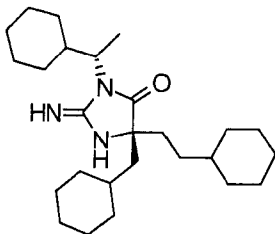
40



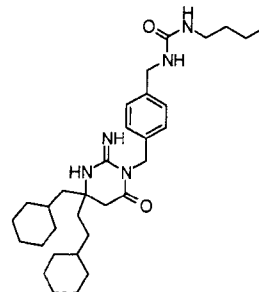
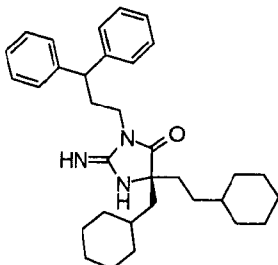
45

50

5

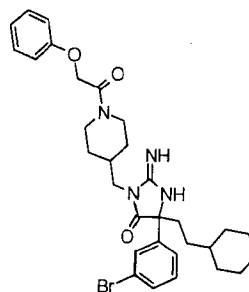
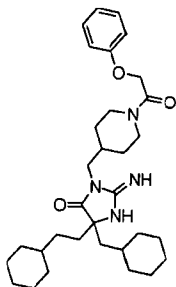


10



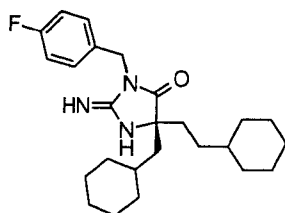
15

20



25

30

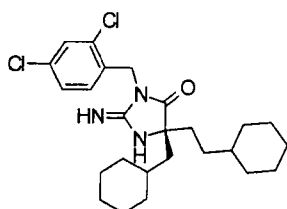


35

40

Указанное ниже соединение

45



50

обладает значением K_{iCathD} , равным 0,45 нМ.

Клонирование BACE-1, экспрессирование и очистка белка.

5 Предположительно растворимую форму BACE1 человека (sBACE1, соответствующую аминокислотам 1-454) получают из полноразмерной BACE1 кДНК (полноразмерная BACE1 кДНК человека в конструкции pCDNA4/mycHisA; University of Toronto) с помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция) с использованием набора advantage-GC кДНК ПЦР (Clontech, Palo Alto, CA). Фрагменту HindIII/PmeI из pCDNA4-sBACE1myc/His делают тупые концы с использованием фрагмента Кленова и субклонируют в сайт Stu I в pFASTBAC1(A) (Invitrogen).
10 Рекомбинантную бакмиду sBACE1mycHis получают транспозицией в клетки DH10Bac (GIBCO/BRL). Затем конструкцию бакмиды sBACE1mycHis трансфицируют в клетки sf9 с использованием CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) для генерации рекомбинантного бакуловируса. Клетки Sf9 выращены в среде SF 900-II (Invitrogen) с добавлением 3% термоактивированной ФБС (фетальная бычья сыворотка) и 0,5X раствора пенициллин/стрептомицин (Invitrogen). 5 мл очищенного вируса sBACEmyc/His с высоким титром бляшек используют для инфицирования 1 л экспоненциально растущих клеток sf9 в течение 72 ч. Интактные клетки отделяют центрифугированием при 3000xg в течение 15 мин.
15 Надосадочную жидкость, содержащую секретированную sBACE1, собирают и разводят 50% об./об. с помощью 100 мМ HEPES, pH 8,0. Разведенную среду вводят в колонку с Q-сефарозой. Колонку с Q-сефарозой промывают с помощью буфера А (20 мМ HEPES, pH 8,0, 50 мМ NaCl).
20
25
30

35 Белки элюируют из колонки с Q-сефарозой с помощью буфера В (20 мМ HEPES, pH 8,0, 500 мМ NaCl). Соответствующие пикам фракции белка из колонки с Q-сефарозой объединяют и вводят в колонку с Ni-NTA агарозой. Затем колонку Ni-NTA промывают буфером С (20 мМ HEPES, pH 8,0, 500 мМ NaCl). Затем связанные белки элюируют буфером D (буфер С+250 мМ имидазола).
40 Соответствующие пикам фракции белка, идентифицированные с помощью анализа Bradford (Biorad, CA) концентрируют с использованием концентратора Centricon 30 (Millipore). С помощью электрофореза в полиакриламидном геле с использованием додецилсульфата натрия и окрашивания посредством кумасси голубого чистота sBACE1 найдена равной ~90%. Секвенирование N-конца по-
45
50

казывает, что более 90% очищенного sBACE1 содержит продомен; поэтому этот белок обозначают, как sproBACE1.

5

Исследование гидролиза пептида.

10

15

20

25

30

Ингибитор, 25 нМ меченого EuK-биотином субстрата APPsw (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-биотин; CIS-Bio International, France), 5 мкМ немецкого пептида APPsw (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), 7 нМ sproBACE1, 20 мМ PIPES pH 5,0, 0,1%Brij-35 (protein grade, Calbiochem, San Diego, CA) и 10% глицерина предварительно инкубируют в течение 30 мин при 30°C. Реакции иницируют путем прибавления субстрата аликвотами по 5 мкл до полного объема, равного 25 мкл. Через 3 ч при 30°C реакции останавливают путем прибавления равного объема 2х останавливающего буфера, содержащего 50 мМ Tris-HCl pH 8,0, 0,5 М KF, 0,001% Brij-35, 20 мкг/мл SA-XL665 (сшитый аллофикоцианиновый белок, связанный со стрептавидином; CIS-Bio International, France) (0,5 мкг/лунка). Планшеты недолго встряхивают и центрифугируют при 1200xg в течение 10 для смещения всей жидкости на дно планшета перед инкубацией. ГФРВ (гомогенная флуоресценция с разрешением по времени) исследуют с помощью прибора для считывания планшетов Packard Discovery® ГФРВ с использованием лазерного возбуждения образца при 337 нм с последующей задержкой на 50 мкс и одновременными измерениями испускания при 620 нм и 665 нм в течение 400 мкс.

35

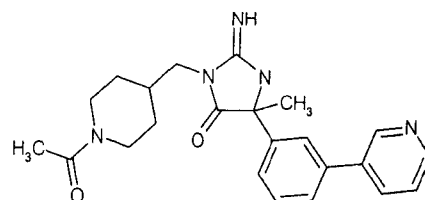
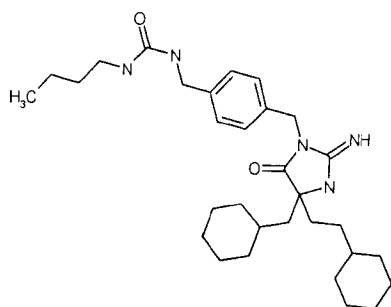
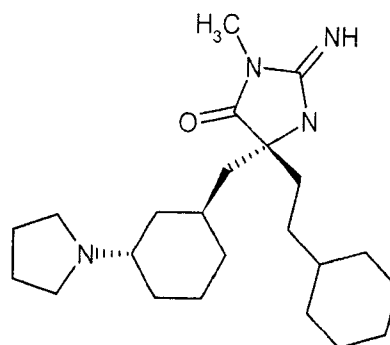
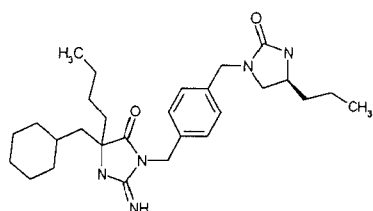
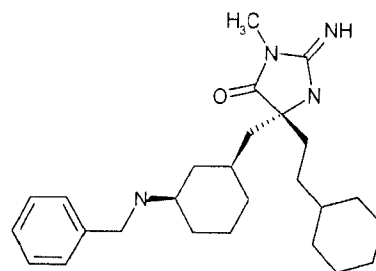
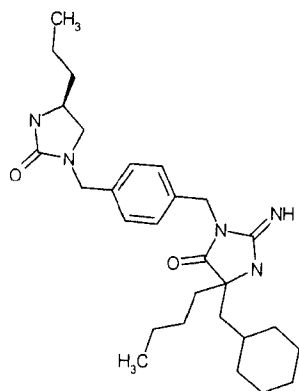
40

45

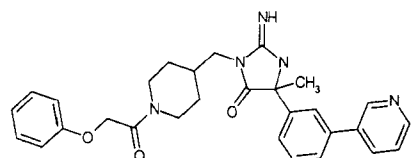
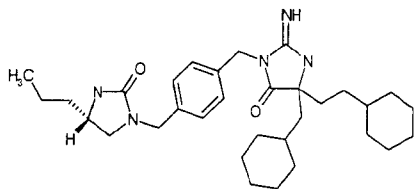
Значения IC_{50} для ингибиторов, (I), определяют путем измерения выраженного в процентах изменения отношения относительной флуоресценции при 665 нм к относительной флуоресценции при 620 нм, (отношение 665/620) в присутствии I в различных концентрациях при постоянной концентрации фермента и субстрата. Нелинейный регрессионный анализ этих данных проводят с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 3.0 с применением четырехпараметрического логистического уравнения, учитывающего переменный наклон. $Y = \text{низ} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{((\text{Log}EC50 - X) * \text{наклон Хилла}))}$; X - логарифм концентрации I , Y - выраженное в процентах изменение отношения и Y начинающаяся внизу и идущая вверх S-образная зависимость.

50

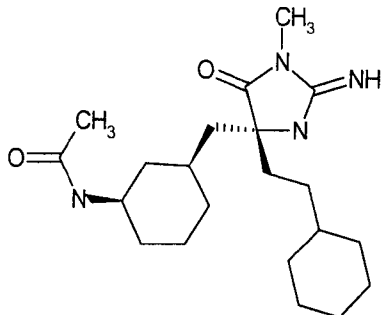
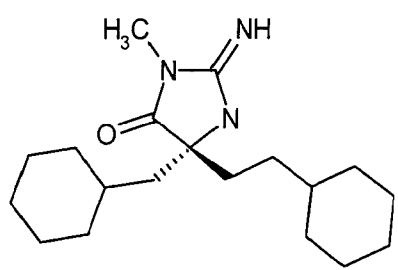
Соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают значениями IC_{50} , находящимися в диапазоне от около 0,1 до около 500 мкМ. При этом последнее соединение в таблице М (таблица М, следующая за описанием методики М на стр. 92/93 данного описания) проявляет 50%-ное действие торможения в концентрации 0,35 мкМ, а приведенные ниже соединения также проявляют 50%-ное действие торможения в концентрации, меньшей 1 мкМ.



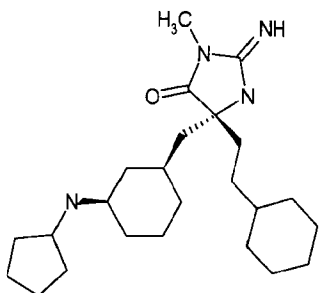
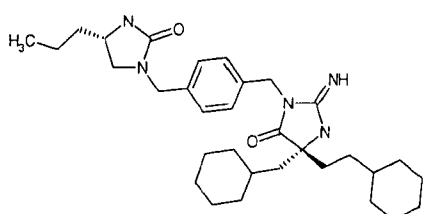
5



10



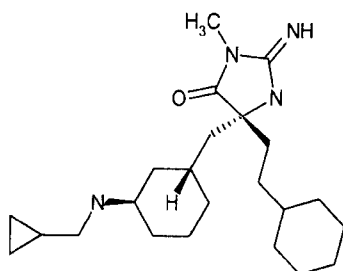
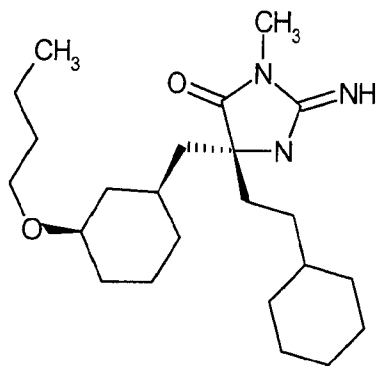
15



20

25

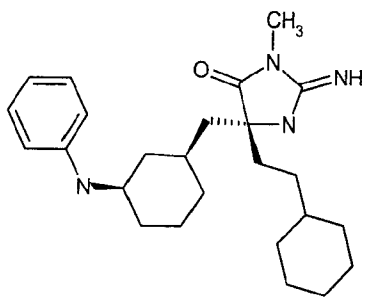
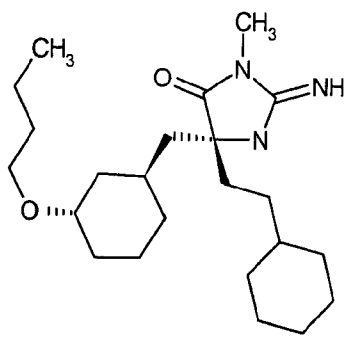
30



35

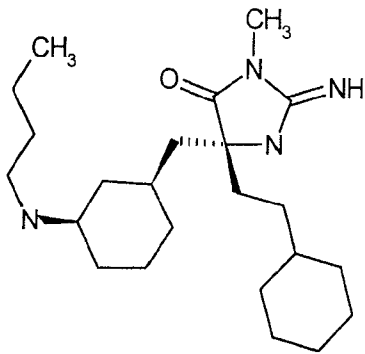
40

45

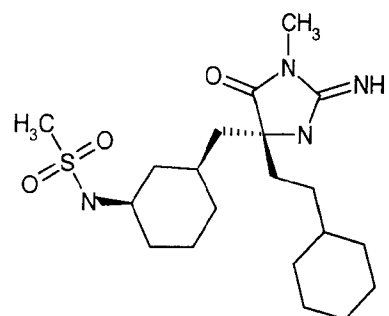


50

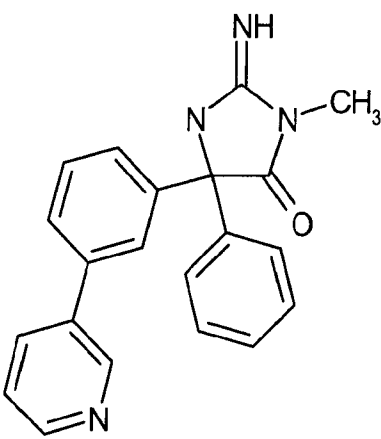
5



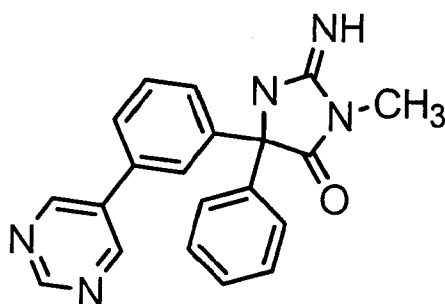
10



15

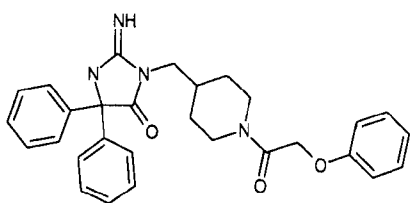


20

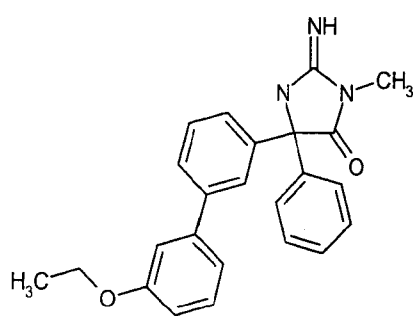


25

30



35

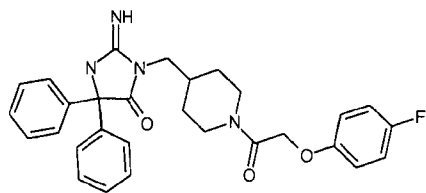


40

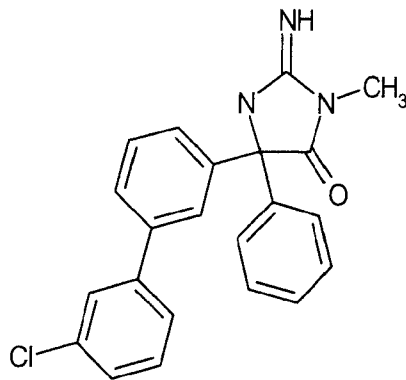
45

50

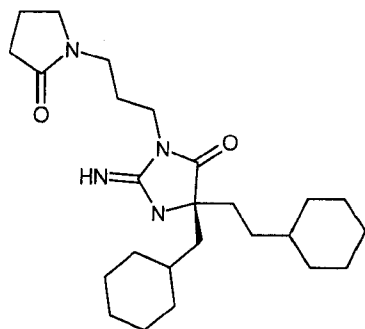
5



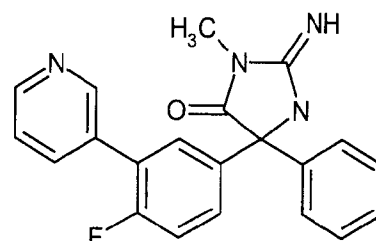
10



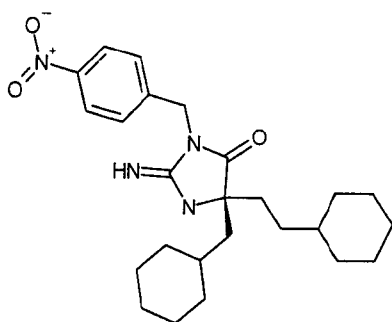
15



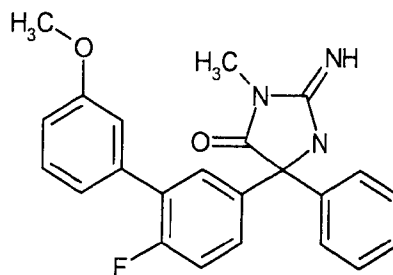
20



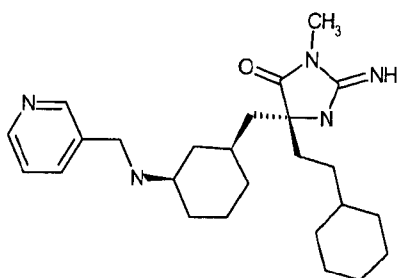
25



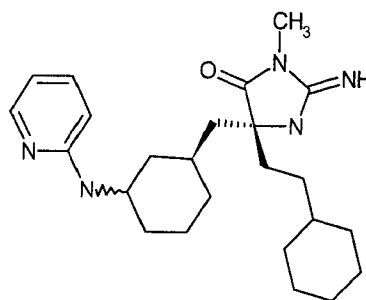
30



35



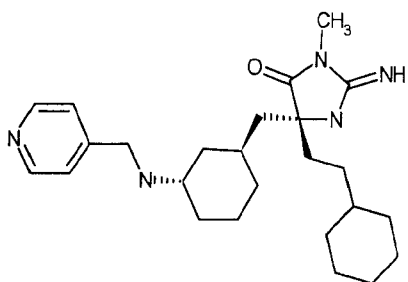
40



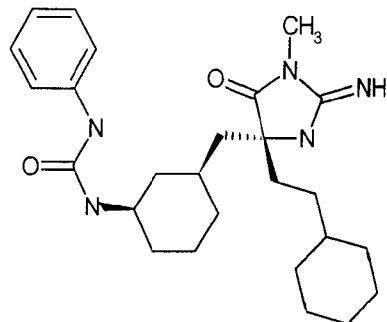
45

50

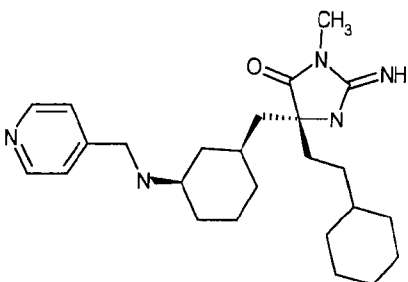
5



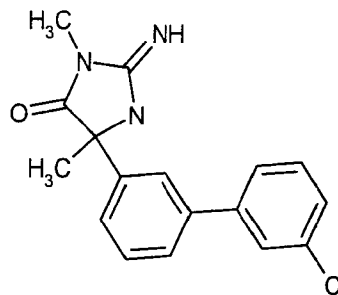
10



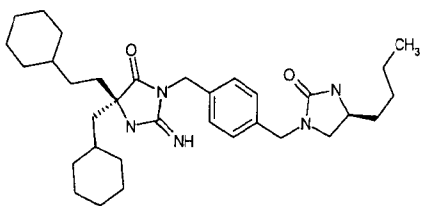
15



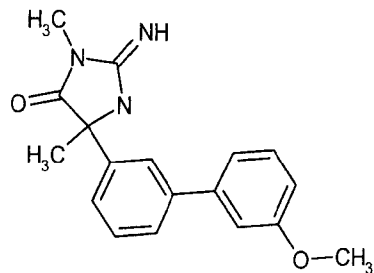
20



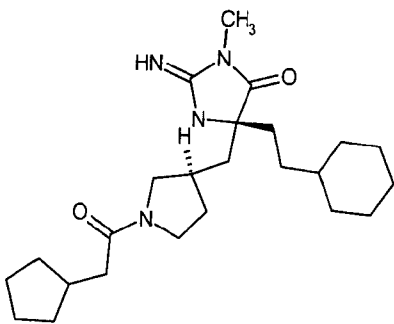
25



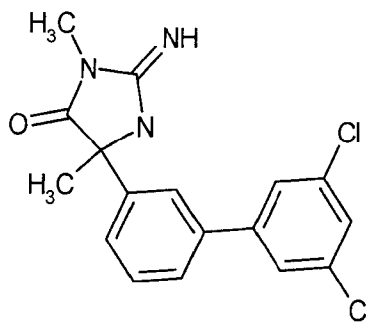
30



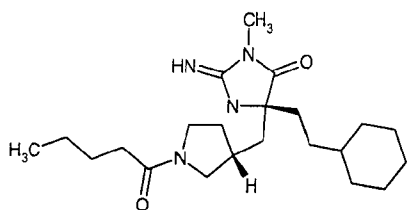
35



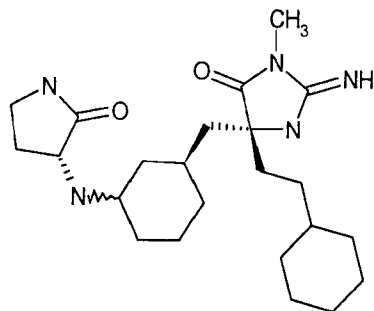
40



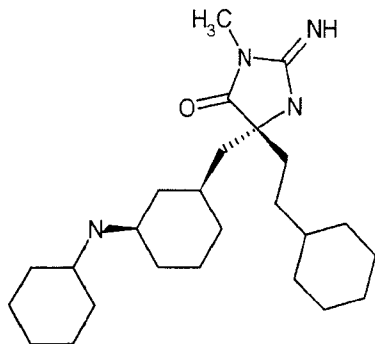
45



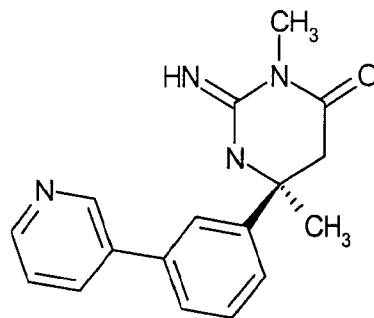
50



5



10



15

Исследование зрелого фермента ренина человека:

20

25

30

35

40

45

50

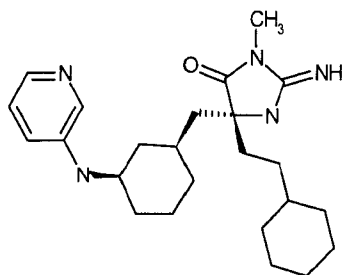
Ренин человека клонируют из библиотеки кДНК почек человека и метят по С-концу эпитопом с последовательностью V5-6His в pCDNA3.1. pCNDNA3.1-Ренин-V5-6His стабильно экспрессируют в клетках HEK293 и очищают до >80% с использованием стандартной Ni-афинной хроматографии. Продомен рекомбинантного ренин-V5-6His человека удаляют путем ограниченного протеолиза с использованием иммобилизованного TPCK-трипсина и получают зрелый ренин человека. Ферментативную активность ренина исследуют с использованием имеющегося в продаже пептидного субстрата для резонансного переноса энергии флуоресценции (РПЭФ), RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) в буфере 50 mM Tris-HCl pH 8,0, 100 mM NaCl, 0,1% Brij-35 и 5% ДМСО в течение 40 мин при 30 °С при наличии исследуемых соединений в разных концентрациях и при их отсутствии. Зрелый ренин человека содержится в концентрации, равной примерно 200 нМ. Ингибирующую активность определяют, как выраженное в процентах уменьшение вызванной ренином флуоресценции в конце 40-минутной инкубации по сравнению с контролем (растворитель) и образцами, не содержащими фермента.

I% ренина при 100 мкМ

Соединение

5

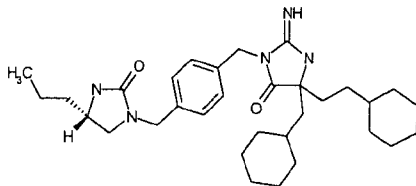
68,8



10

15

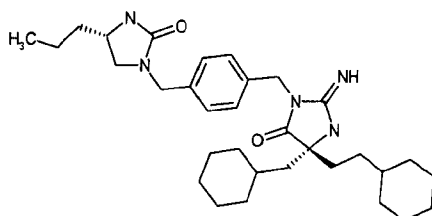
75,3



20

25

76,9



30

В варианте осуществления настоящего изобретения, относящемуся к комбинации соединения формулы I м ингибитором холинэстеразы, можно использовать ингибиторы ацетил- и/или бутирилхолинэстеразы. Примерами ингибиторов холинэстеразы являются такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин, пиридо-стигмин и неостигмин, а предпочтительными являются такрин, донепезил, ривастигмин и галантамин.

35

40

В варианте осуществления настоящего изобретения, относящемуся к комбинации соединения формулы I с мускариновым антагонистом, можно использовать антагонисты m_1 или m_2 . Примеры антагонистов m_1 известны в данной области техники. Примеры антагонистов m_2 также известны в данной области техники; в частности, антагонисты m_2 раскрыты в патентах США 5883096; 6037352; 5889006; 6043255; 5952349; 5935958; 6066636; 5977138; 6294554; 6043255; и

50

6458812; и WO 03/031412, которые включены в настоящее изобретение путем ссылки.

5

10

15

20

25

При изготовлении фармацевтических композиций из соединений, описанных в настоящем изобретении, инертные, фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. К твердым формам препаратов относятся порошки, таблетки, диспергирующиеся гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут содержать от около 5 до около 95 % активного ингредиента. Подходящие твердые носители известны в данной области техники и включают, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар и лактозу. Таблетки, порошки, облатки и капсулы можно использовать в качестве твердых дозировочных форм, пригодных для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов изготовления различных композиций приведены в публикации A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

30

35

Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера можно указать водные или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральных инъекций или прибавление подсластителей и замутнителей в растворы, суспензии и эмульсии для перорального введения. К жидким формам препаратов также могут относиться растворы для внутриназального введения.

40

Аэрозольные композиции, пригодные для ингаляции, могут включать растворы и твердые вещества в порошкообразной форме, которые могут сочетаться с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например, азот.

45

50

В объем настоящего изобретения также включены твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения в жидкие формы препаратов, предназначенных для перорального или парентерального введения, которое выполняется незадолго до использования. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, также можно вводить
чрескожно. Чрескожные композиции могут представлять собой кремы, лосьоны,
5 аэрозоли и/или эмульсии и они могут быть включены в матрицу пластыря чре-
скожного воздействия или пластыря резервуарного типа, что обычно использу-
ется в данной области техники для такой цели.

10 Предпочтительно вводить соединение перорально.

Предпочтительно, чтобы фармацевтический препарат находился в разовой ле-
15 карственной форме. В такой форме препарат разделяется на разовые дозы
подходящей величины, содержащие соответствующие количества активных
компонентов, например, количества, достаточные для достижения необходи-
мой цели.

20 Количество активного соединения, содержащегося в разовой дозе лекарствен-
ного препарата, в соответствии с конкретным случаем применения обычно мо-
жет меняться или регулироваться в диапазоне от около 1 до около 100 мг,
25 предпочтительно - от около 1 до около 50 мг, более предпочтительно - от около
1 до около 25 мг в соответствии с конкретным случаем применения.

30 Реальная используемая доза может меняться в зависимости от требований
пациента и тяжести подвергающегося лечению патологического состояния. Оп-
35 ределение надлежащего дозировочного режима для конкретного случая прово-
дит специалист в данной области техники. Для удобства полную ежедневную
дозу можно разделять и вводить порциями в течение дня в соответствии с не-
обходимостью.

40 Количество и частота введения соединений, соответствующих настоящему
изобретению, и/или их фармацевтически приемлемых солей будет регулиро-
45 ваться в соответствии с решением лечащего врача, учитывающего такие фак-
торы, как возраст, состояние и массу пациента, а также тяжесть симптомов за-
болевания, подвергающегося лечению. Типичный рекомендованный дозиро-
50 вочный режим для перорального введения может составлять от около 1 до око-

ло 300 мг/день, предпочтительно - от 1 до 50 мг/день в виде двух - четырех разделенных доз.

5

10

15

20

Если соединение формулы I применяется в комбинации с ингибитором холинэстеразы для лечения нарушений познавательной способности, то эти два активных компонента можно совместно вводить одновременно или последовательно, или можно вводить одну фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, и ингибитор холинэстеразы в фармацевтически приемлемом носителе. Компоненты комбинации можно вводить отдельно или совместно в любой обычной пероральной или парентеральной лекарственной форме, такой как капсула, таблетка, порошок, облатка, суспензия, раствор, суппозиторий, назальная аэрозольная форма и т.п. Дозировку ингибитора холинэстеразы можно определить по опубликованному материалу и она может составлять от 0,001 до 100 мг/кг массы тела.

25

30

35

Если необходимо вводить отдельные фармацевтические композиции соединения формулы I и ингибитора холинэстеразы, то их можно приготовить в виде набора, содержащего в одной упаковке один контейнер, включающий соединение формулы I в фармацевтически приемлемом носителе, и отдельный контейнер, включающий ингибитор холинэстеразы в фармацевтически приемлемом носителе, так чтобы соединение формулы I и ингибитор холинэстеразы содержались в таких количествах, чтобы комбинация являлась эффективной. Набор удобен для введения комбинации, если, например, компоненты необходимо вводить через разные промежутки времени или если они находятся в разных лекарственных формах.

40

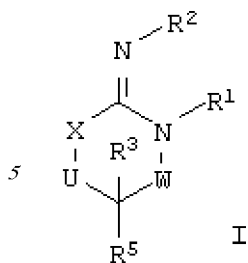
45

Хотя настоящее изобретение описано с использованием конкретных вариантов осуществления, представленных выше, для специалиста с общей подготовкой данной области техники должны быть очевидны его многочисленные альтернативы, модификации и изменения. Подразумевается, что все такие альтернативы, модификации и изменения входят в сущность и объем настоящего изобретения.

50

Формула изобретения

1. Соединение, обладающее структурной формулой



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или
10 сольват, в которой

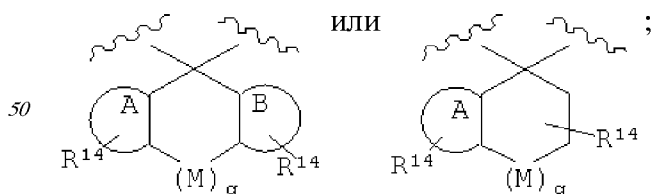
W означает -C(=S)- или -C(=O);

X означает -N(R⁵)-;

U означает связь или -(C(R⁶)(R⁷))_b-, где b равно 1;

15 R¹, R² и R⁵ независимо выбраны из группы, включающей H, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, циклоалкилалкил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, гетероциклоалкилалкил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома,
20 выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, замещенную алкилом с 1-6 атомами углерода, арил с 6-10 атомами углерода, арилалкил с 6-10 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, гетероарил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему,
25 содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, гетероарилаклил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, замещенную алкилом с 1-6 атомами углерода, или -OR¹⁵,

30 R³, R⁴, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из группы, включающей H, алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, циклоалкилалкил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, гетероциклоалкил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, арил с 6-10 атомами углерода, арилалкил с 6-10 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, гетероарил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, гетероарилаклил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, замещенную алкилом с 1-6 атомами углерода, -CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹), где R⁹ и R¹⁰ означают алкил с 1-6 атомами углерода, или R³ и R⁴ или R⁶ и R⁷ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием полициклических групп, таких как

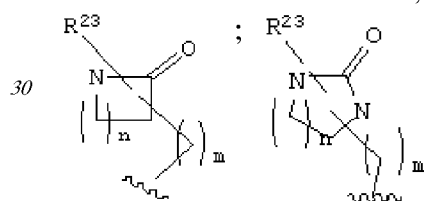


где M означает -CH₂-, A и B независимо означают арил с 6-10 атомами углерода

и q равно 1;

R^{14} означает 0 заместителей,

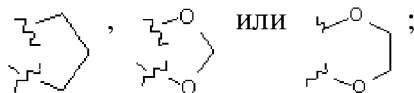
R^{15} , R^{16} и R^{17} , указанные ниже, независимо выбраны из группы, включающей Н,
 5 алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкинил с 2-4 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, циклоалкилалкил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, гетероциклоалкил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы,
 10 включающей азот, кислород и серу, гетероциклоалкилалкил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, замещенную алкилом с 1-6 атомами углерода, арил с 6-10 атомами углерода,
 15 арилалкил с 6-10 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, гетероарил, представляющий собой 5-10-членную моно-или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, гетероарилалкил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома,
 20 выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, замещенную алкилом с 1-6 атомами углерода, R^{18} -алкил с 1-6 атомами углерода, R^{18} -циклоалкил с 3-7 атомами углерода, R^{18} -гетероциклоалкил, представляющий собой 5-10-членную моно- или бициклическую систему, содержащую 1-2 гетероатома, выбранные из группы, включающей азот, кислород и серу, R^{18} -арил с 6-10 атомами углерода, R^{18} -арилалкил с 6-10 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части или R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают



35 где R^{23} означает от 0 до 2 заместителей, m равно 0 и n равно 1 или 2;

R^{18} означает 1-2 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей арил с 6-10 атомами углерода, нитро, гало, трифторметил, циано, $C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-SR^{19}$, $-OH$, $-OR^{20}$, $-N(\text{алкил})_2$ с 1-6 атомами углерода в каждой алкильной группе,

40 или два фрагмента R^{18} у соседних атомов углерода могут быть связаны друг с другом с образованием



45 R^{19} означает алкил с 1-6 атомами углерода или арил с 6-10 атомами углерода;

R^{20} означает алкил с 1-6 атомами углерода или арил с 6-10 атомами углерода;

и где все алкильные, циклоалкильные, циклоалкилалкильные,

гетероциклоалкильные, гетероциклоалкилалкильные, арильные, арилалкильные,

50 гетероарильные, гетероарилалкильные, алкенильные и алкинильные группы в R^1 ,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 независимо могут быть замещены 1-3 группами R^{21} , независимо выбранными из числа алкила с 1-6 атомами углерода, циклоалкила с 3-7 атомами углерода, галогена, арила с 6-10 атомами углерода, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$,

-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶,
 -CH₂-R¹⁵; -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-
 N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, -NO₂ и -S(O)₂R¹⁵;
 и где алкил с 1-6 атомами углерода, и циклоалкил с 3-7 атомами углерода независимо
 являются незамещенными или содержат в качестве заместителей от 1 до 5 групп R²²,
 независимо выбранных из группы, включающей галоген, -CN или -OR¹⁵;

R²³ означает алкил с 1-6 атомами углерода;

при условии, что если W означает -C(O)- и U означает связь, то R¹ не означает при
 необходимости замещенный фенил,

при условии, что ни R¹, ни R⁵ не означает алкил, дизамещенный группами -
 CO(O)R¹⁵ или -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶) и (-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -
 N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) или -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶);

при условии, что если R¹ означает метил, R² означает H, W означает -C(O)- и U
 означает связь, то (R³, R⁴) не означает (H, H), (фенил, фенил), (H, фенил), (бензил,
 H), (бензил, фенил), (изобутил, H), (изобутил, фенил), (ОН-фенил, фенил),
 (галогенфенил, фенил) или (CH₃O-фенил, NO₂-фенил);

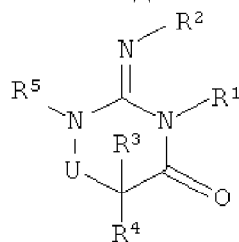
при условии, что если R¹ и R⁵ оба означают H, W означает -C(O)- и U означает
 связь, то (R³, R⁴) не означает (при необходимости замещенный фенил, при
 необходимости замещенный бензил), (при необходимости замещенный фенил,
 гетероарилалкил) или (гетероарил, гетероарилалкил);

при условии, что, если R¹ означает R²¹-арил или R²¹-арилалкил, где R²¹
 означает -OCF₃, -S(O)₂CF₃, -S(O)₂алкил, -S(O)₂CHF₂, -S(O)₂CF₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -
 OCHF₂, -OCH₂CF₃ или -S(O)₂NR¹⁵R¹⁶;

где R¹⁵ и R¹⁶ независимо выбраны из группы, включающей H, указанные выше
 алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и

гетероарил, R¹⁸-алкил, R¹⁸-циклоалкил, R¹⁸-гетероциклоалкил и R¹⁸-арил, и U
 означает связь; то R⁵ означает H.

2. Соединение по п.1, обладающее структурой IB



IB

3. Соединение по п.2, в котором U означает связь.

4. Соединение по п.2, в котором U означает -C(R⁶)(R⁷)-.

5. Соединение по п.1, в котором R² означает H.

6. Соединение по п.1, в котором R³, R⁴, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из группы,
 включающей арил, гетероарил, гетероарилалкил, арилалкил, циклоалкил,
 гетероциклоалкил, алкил и циклоалкилалкил, имеющие указанную в п.1
 характеристику.

7. Соединение по п.1, в котором

U означает связь;

W означает -C(O)-;

R¹ означает H, алкил, R²¹-алкил, арилалкил, R²¹-арилалкил, циклоалкилалкил, R²¹-
 5 циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил или R²¹-гетероциклоалкилалкил,

R² означает H;

R³ означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R²¹-алкил, R²¹-
 циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкил, R²¹-арил или R²¹-арилалкил;

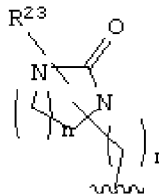
R⁴ означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R²¹-алкил, R²¹-
 10 циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкил, R²¹-арил или R²¹-арилалкил;

R⁵ означает H, алкил, R²¹-алкил, арилалкил, R²¹-арилалкил, циклоалкилалкил, R²¹-
 циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил или R²¹-гетероциклоалкилалкил;

R⁶ означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R²¹-алкил, R²¹-
 15 циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкил, R²¹-арил или R²¹-арилалкил;

R⁷ означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R²¹-алкил, R²¹-
 циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкил, R²¹-арил или R²¹-арилалкил;

R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ означают H, R¹⁸-алкил, алкил или



R²¹ означает алкил, арил, галоген, -OR¹⁵, -NO₂, -C(O)R¹⁵, или -CH₂-
 N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷);

n равно 1;

m равно 0;

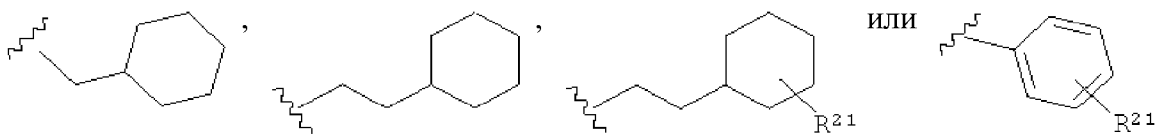
R¹⁸ означает -OR²⁰;

R²⁰ означает арил;

R²³ означает алкил, при этом упомянутые выше углеводородные остатки имеют
 указанную в п.1 характеристику.

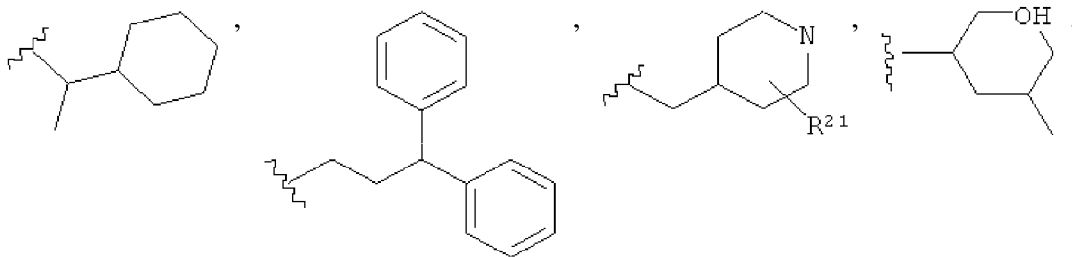
8. Соединение по п.7, в котором

R³, R⁴, R⁶ и R⁷ означают

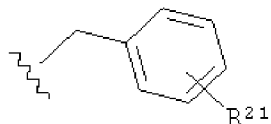


и

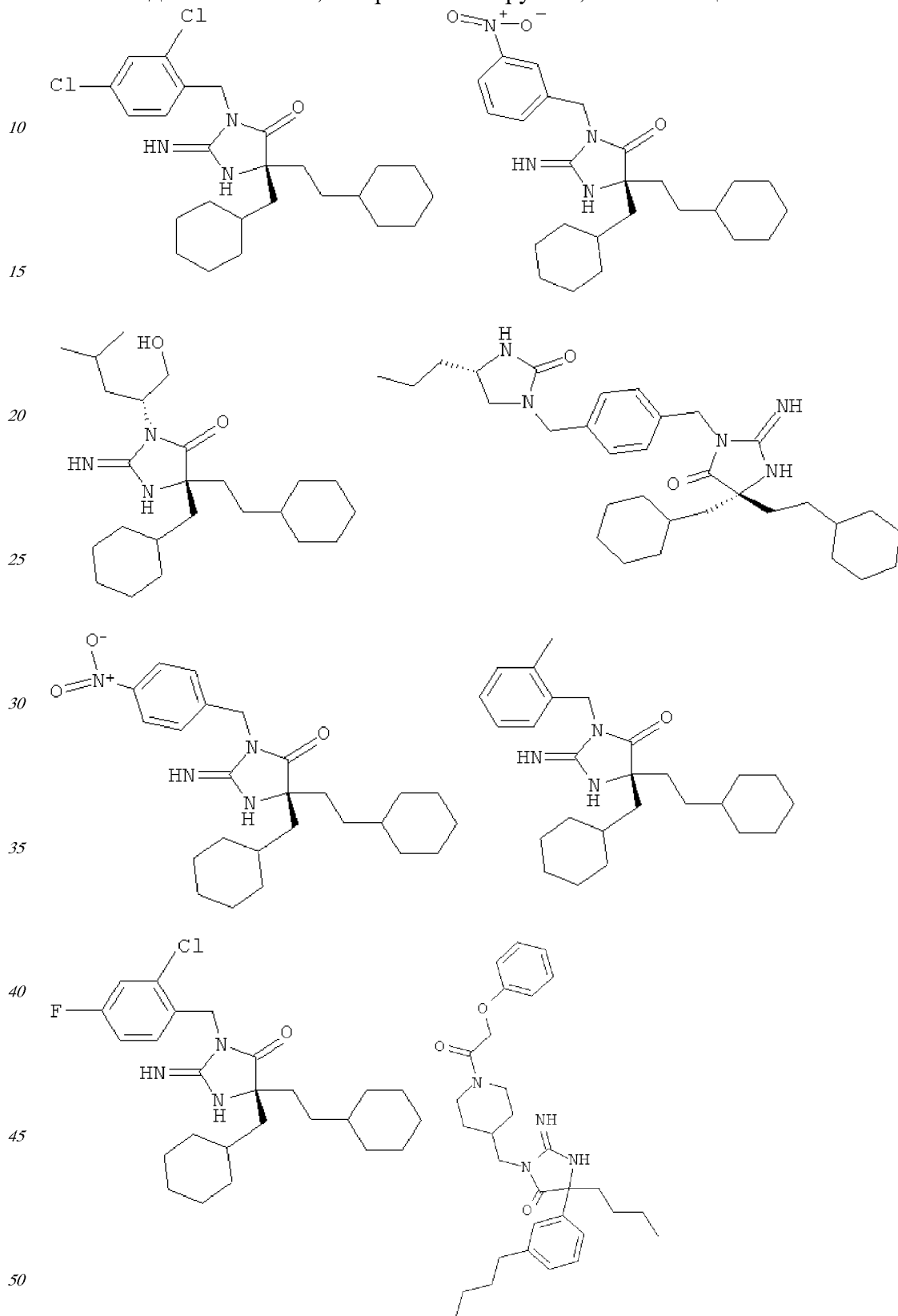
R¹ и R⁵ означает H, CH₃,

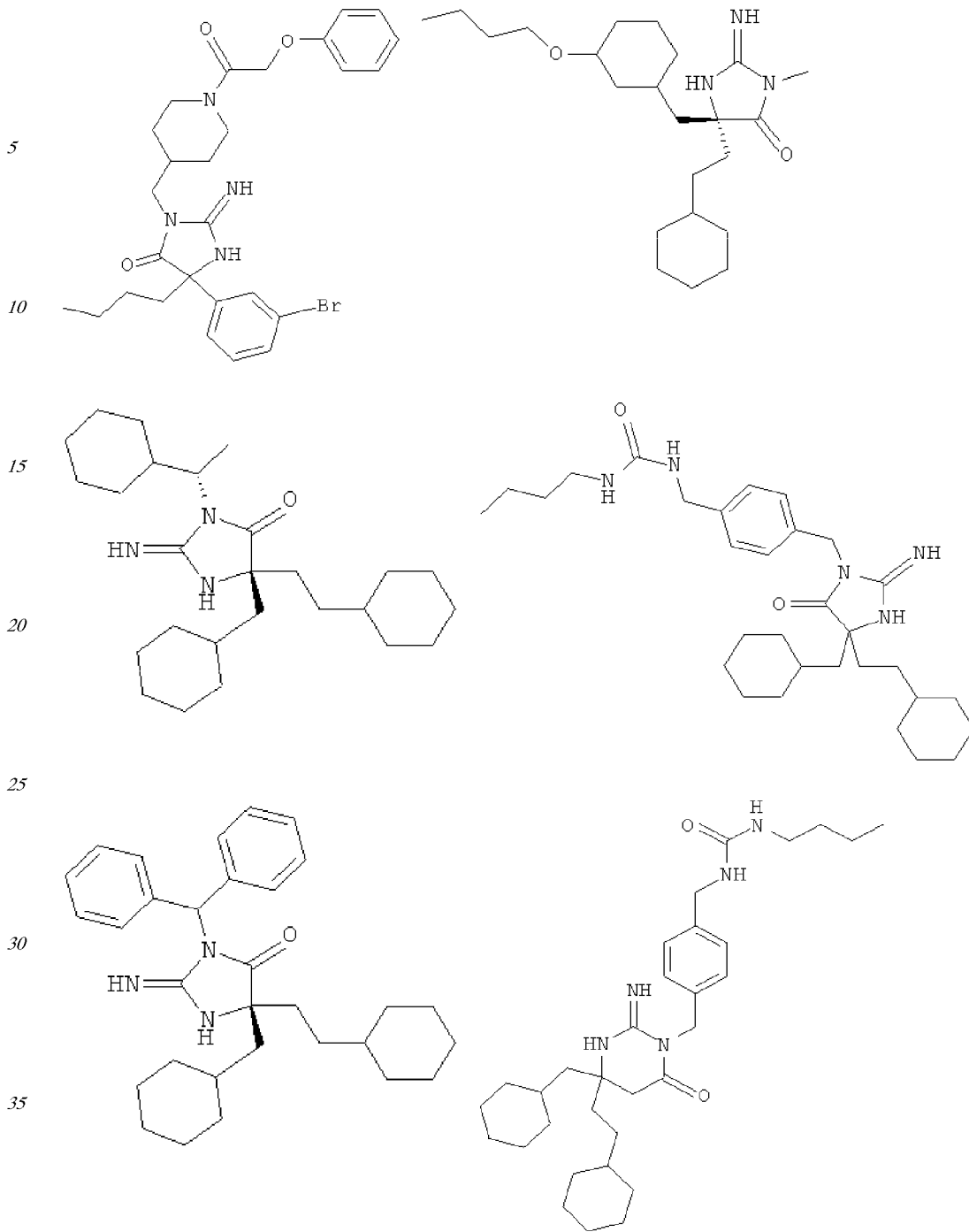


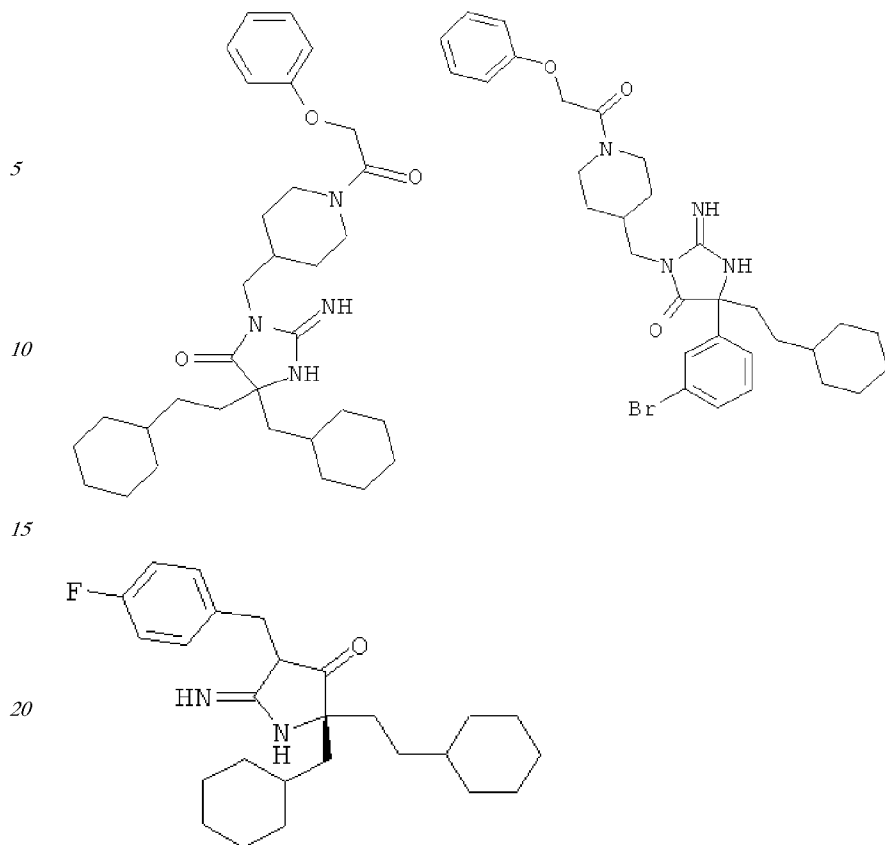
ИЛИ



9. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей







25 10. Соединение по п.1, в котором

U означает связь;

W означает -C(O)-;

30 R¹ означает H, алкил, R²¹-алкил, арилалкил, R²¹-арилалкил, циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил или R²¹-гетероциклоалкилалкил,

R² означает H;

35 R³ означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R²¹-алкил, R²¹-циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкил, R²¹-арил, R²¹-арилалкил, гетероарилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, R²¹-гетероарилалкил, R²¹-гетероарил или R²¹-гетероциклоалкил;

40 R⁴ означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R²¹-алкил, R²¹-циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкил, R²¹-арил, R²¹-арилалкил, гетероарилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, R²¹-гетероарилалкил, R²¹-гетероарил или R²¹-гетероциклоалкил;

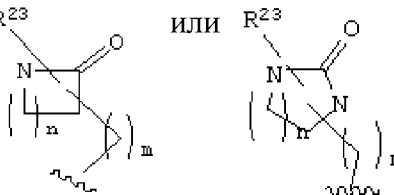
R⁵ означает H, алкил, R²¹-алкил, арилалкил, R²¹-арилалкил, циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил или R²¹-гетероциклоалкилалкил;

45 R⁶ означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R²¹-алкил, R²¹-циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкил, R²¹-арил, R²¹-арилалкил, гетероарилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, R²¹-гетероарилалкил, R²¹-гетероарил или R²¹-гетероциклоалкил;

50 R⁷ означает алкил, циклоалкилалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, R²¹-алкил, R²¹-циклоалкилалкил, R²¹-циклоалкил, R²¹-арил, R²¹-арилалкил, гетероарилалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, R²¹-гетероарилалкил, R²¹-гетероарил или R²¹-гетероциклоалкил;

R^{15} , R^{16} и R^{17} означают H, циклоалкил, циклоалкилалкил, R^{18} -алкил, алкил, арил, R^{18} -арил, R^{18} -арилалкил, арилалкил, R^{23} или R^{23}

5



n равно 1 или 2;

m равно 0;

10

R^{18} означает $-OR^{20}$ или галоген;

R^{20} означает арил;

R^{21} означает алкил, арил, R^{22} -алкил с 1-6 атомами углерода, R^{22} -арил с 6-10 атомами углерода, галоген, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-OR^{15}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ или $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$;

15

R^{22} означает $-OR^{15}$ или галоген,

R^{23} означает алкил, при этом упомянутые выше углеводородные и гетероциклические остатки имеют указанную в п.1 характеристику.

20

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

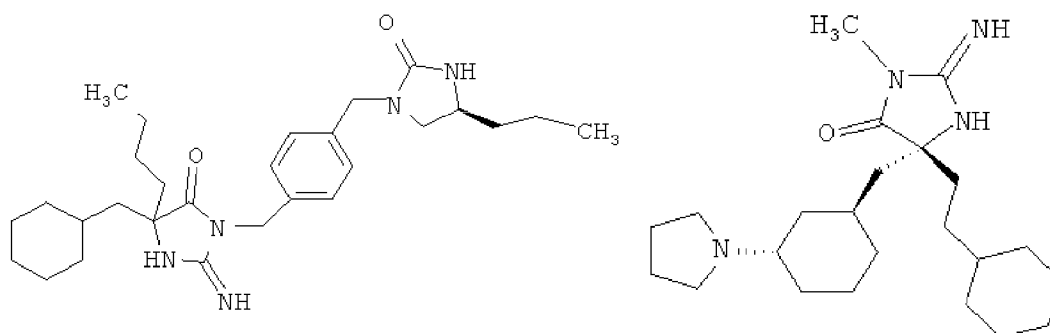
25



30

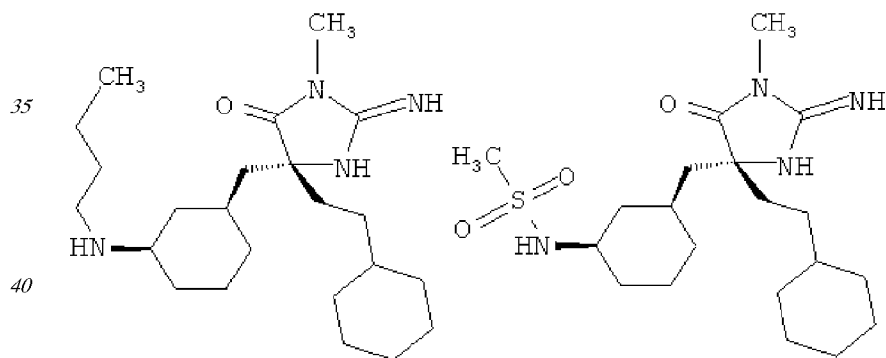
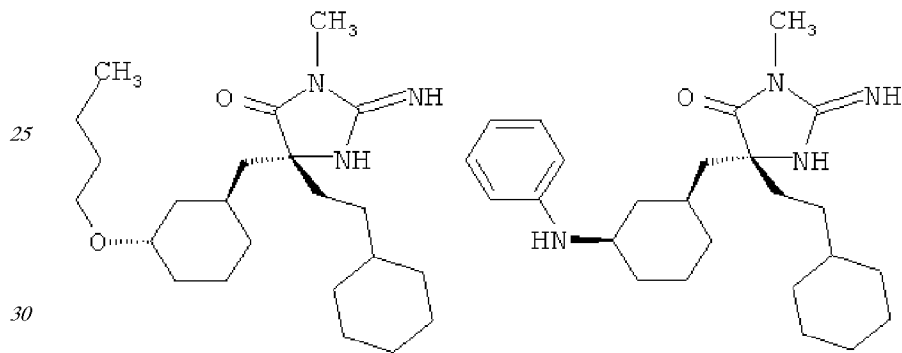
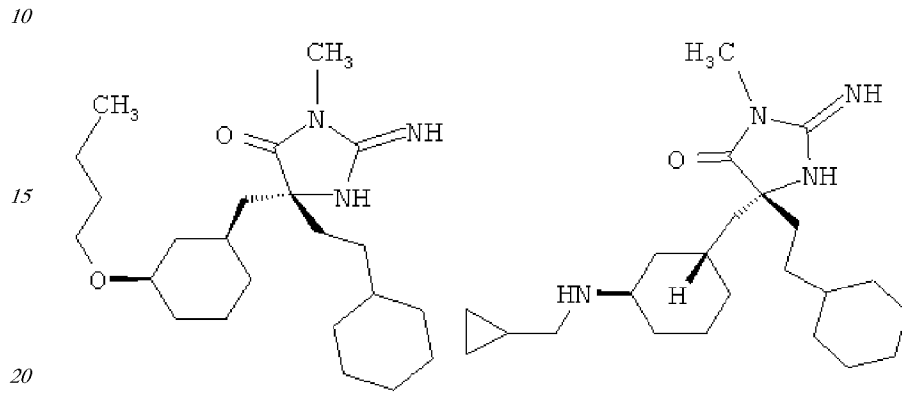
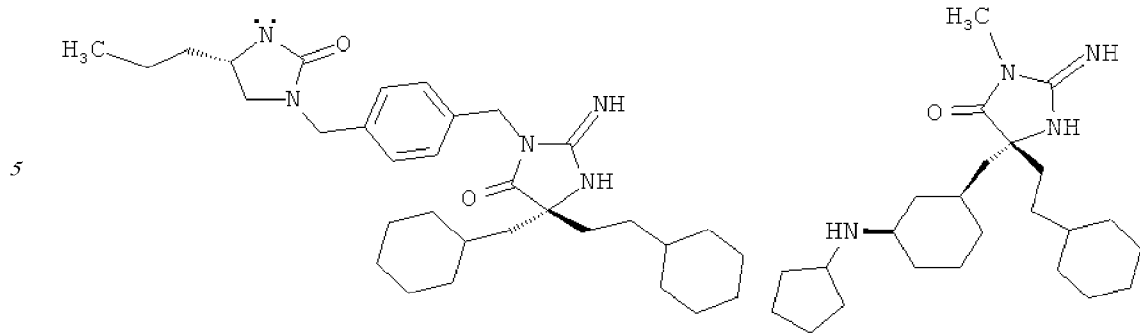
35

40



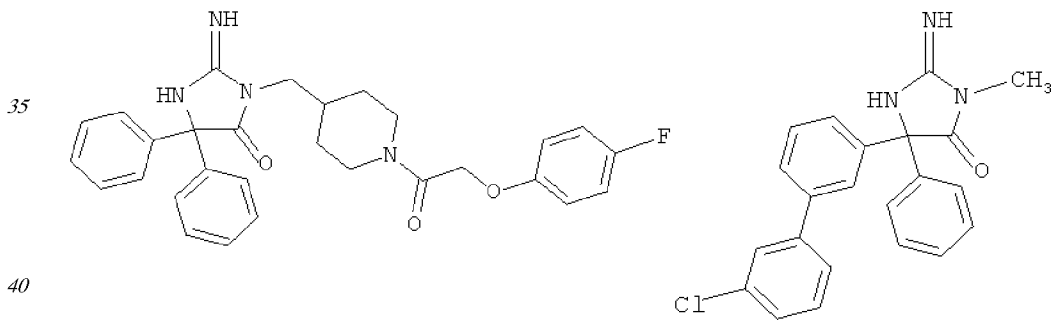
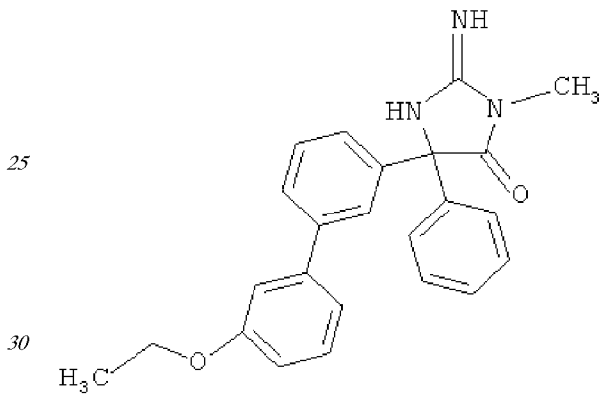
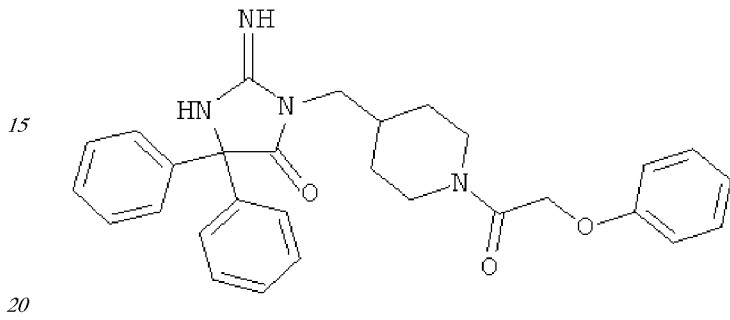
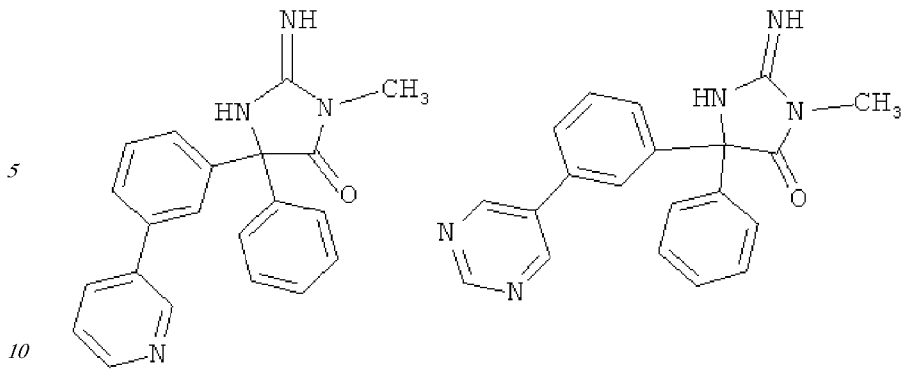
45

50



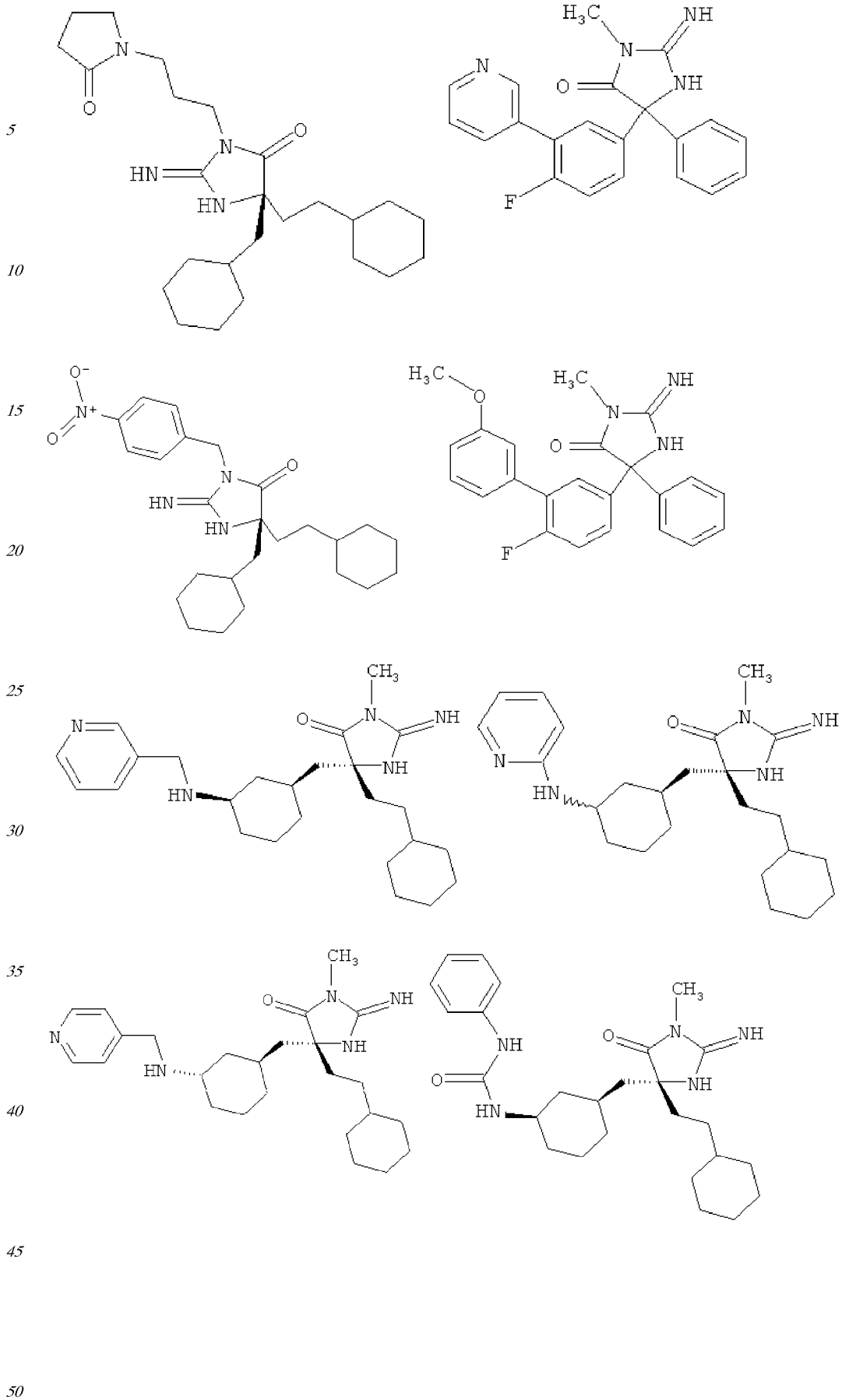
45

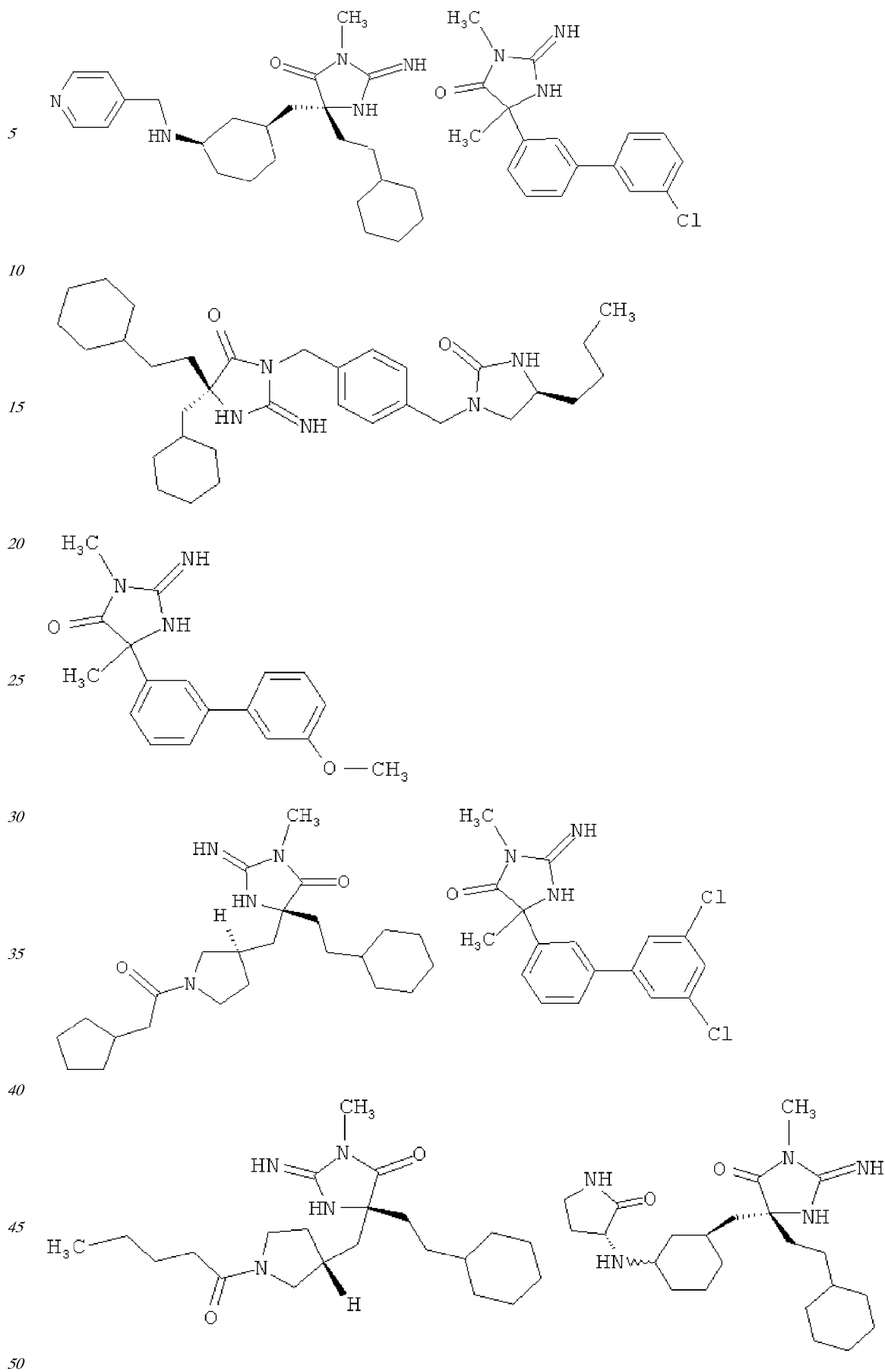
50

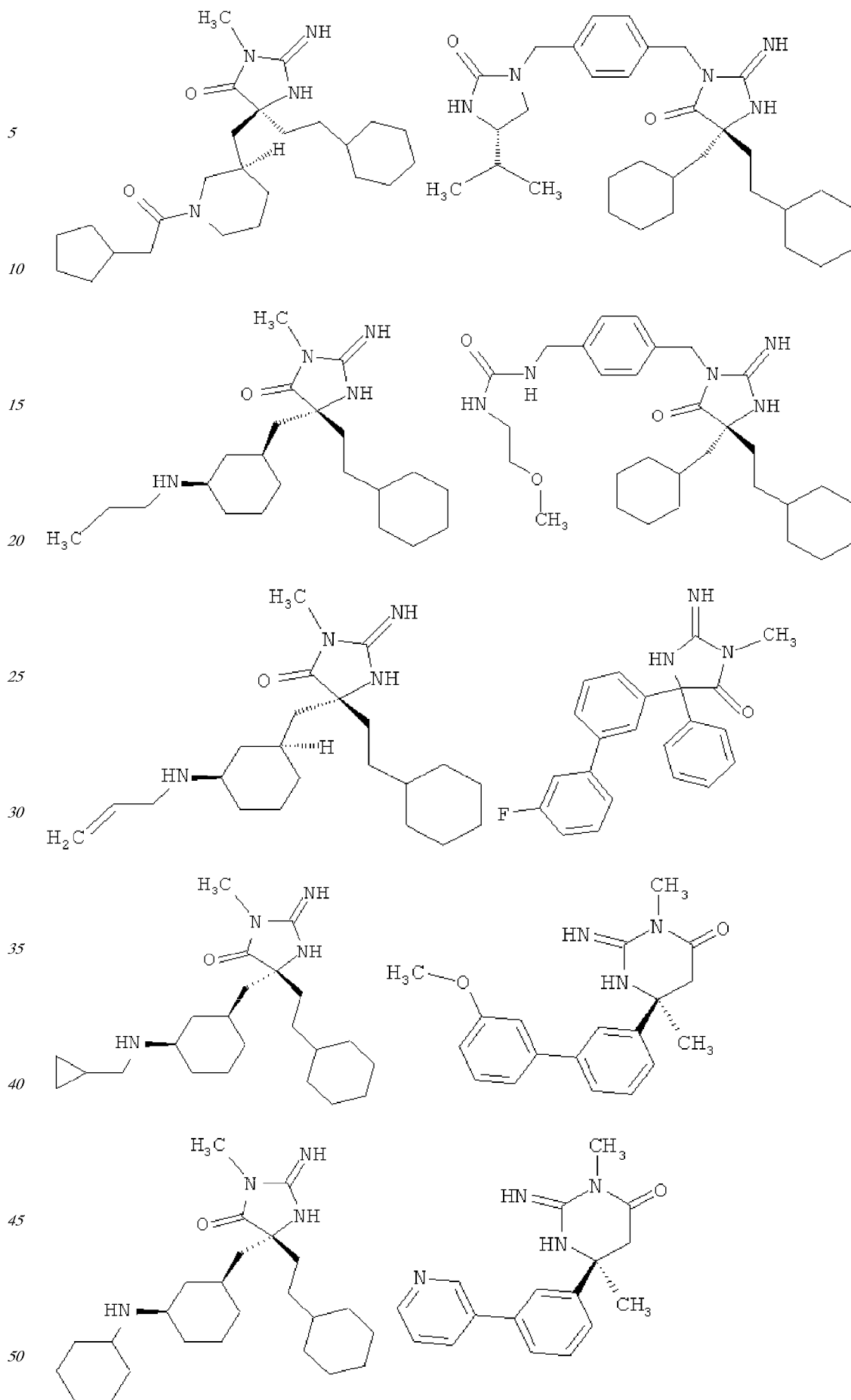


45

50







12. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора

аспартилпротеазы, включающая эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически эффективный носитель.

13. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для ингибирования аспартилпротеазы.

5

14. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений познавательной способности и нейродегенеративных заболеваний, и ингибирования вируса иммунодефицита человека, плазмепсинов, катепсина D и протозойных ферментов.

10

15. Применение по п.14, в котором лекарственное средство предназначено для лечения нарушения познавательной способности или нейродегенеративного заболевания.

15

16. Применение по п.15, в котором лекарственное средство предназначено для лечения болезни Альцгеймера.

20

25

30

35

40

45

50